



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diogo José Carvalho Lourenço

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Dina Lopes e do Dr. Paulo Monteiro e Monografia intitulada “Complex topical generic drugs: a comprehensive regulatory analysis” sob a orientação da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Diogo José Carvalho Lourenço

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Dina Lopes e do Dr. Paulo Monteiro e Monografia intitulada “Complex topical generic drugs: a comprehensive regulatory analysis” sob a orientação da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Diogo José Carvalho Lourenço, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018288886, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Complex topical generic drugs: a comprehensive regulatory analysis” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 8 de setembro de 2023



(Diogo José Carvalho Lourenço)

Agradecimentos

Obrigado aos meus pais, Cristina e José, por todo o esforço, dedicação e sacrifícios que enfrentaram para que não me escapasse nenhuma oportunidade. A vocês devo tudo e as palavras nunca serão suficientes para vos agradecer.

Obrigado ao meu irmão, João, que sempre me acompanhou e que, eu espero acompanhar para o resto das nossas vidas.

Obrigado à minha família pela estima e gentileza que sempre tiveram para comigo.

Obrigado à Rita pelo apoio incondicional. Coimbra ficou melhor contigo.

Obrigado aos meus “amigos de Pombal” que apesar da distância e longos períodos afastados, continuam lá para mim quando mais importa.

Obrigado aos meus “amigos de Coimbra” pelos momentos passados e que ainda vamos passar. Mudaram a minha vida por completo e se hoje sou a pessoa que sou, é também por vossa causa. Prometo sermos “amigos amigos” para a vida toda.

Obrigado à Phartuna - Tuna de Farmácia de Coimbra pelas memórias, amizades, experiências e emoções. Ficas com um pouco de mim, mas sei que de ti levo muito mais.

Obrigado à Professora Doutora Carla Vitorino pela sua orientação, profissionalismo e disponibilidade demonstrada ao longo da elaboração da minha monografia.

Obrigado à Dra. Dina Lopes e a toda a equipa da Direção de Avaliação de Medicamentos do INFARMED, I.P. pelo apoio constante e por confiarem no meu trabalho.

Obrigado ao Dr. Paulo Monteiro e a toda a equipa da Farmácia São José pelo acompanhamento e paciência que tiveram para comigo.

Obrigado à Faculdade de Farmácia de Coimbra por todos os conhecimentos e competências transmitidas ao longo do meu percurso académico.

Obrigado Coimbra!

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	9
2.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)	10
3. Análise SWOT	11
3.1. Pontos Fortes.....	11
3.1.1. Receção e formação adequadas	11
3.1.2. Aplicação de conhecimentos.....	11
3.1.3. Independência e responsabilidade.....	12
3.1.4. Participação em plenário da Comissão de Avaliação do Medicamento	12
3.2. Pontos Fracos.....	13
3.2.1. Falta de contacto com outras subunidades e direções.....	13
3.2.2. Duração do período de estágio	13
3.2.3. Adversidades com o sistema informático	13
3.3. Oportunidades	14
3.3.1. Regime híbrido	14
3.4. Ameaças	14
3.4.1. Falta de recursos humanos	14
4. Conclusão.....	15
5. Bibliografia	16

PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	18
1. Introdução.....	19
2. Análise SWOT	20
2.1. Pontos Fortes.....	20
2.1.1. Localização e horário de funcionamento	20
2.1.2. Equipa técnica.....	21
2.1.3. Inventário e gestão de <i>stock</i>	22
2.1.4. Diversidade de tarefas/serviços farmacêuticos	23
2.2. Pontos Fracos.....	24
2.2.1. Quantidade de estagiários.....	24
2.2.2. Insegurança inicial no atendimento	24
2.3. Oportunidades	25
2.3.1. Formação contínua.....	25
2.3.2. Estratégias de <i>marketing</i> e vendas	25
2.3.3. Filosofia <i>Kaizen</i>	26
2.4. Ameaças	26
2.4.1. Medicamentos esgotados	26
2.4.2. Desinformação e automedicação.....	27
3. Casos Práticos.....	28
4. Conclusão.....	32
5. Bibliografia	33

PARTE III – Monografia " Complex topical generic drugs: a comprehensive regulatory analysis"

Abstract.....	35
Resumo.....	36
List of abbreviations	37
1. Introduction	38
2. Skin complexity and its impact on topical drug action	39
2.1. Understanding skin complexity.....	39
2.2. Insights into how topical drug delivery works.....	42
3. Bioequivalence of topical generic drugs: Regulatory pathway	44
3.1. The EMA's approach to the approval of topical generic drugs.....	45
3.2. The FDA's ANDA process for topical generic drugs.....	47
4. Bioequivalence in topical generic drugs: Methodologies and techniques	51
4.1. Selecting the appropriate bioequivalence protocol	51
4.1.1. Strawman decision tree (SDT).....	52
4.1.2. Topical drug classification system (TCS).....	53
4.2. Exploring the quality by design approach for assessing critical quality attributes in topical generic drugs.....	54
4.2.1. Rheological properties and microstructure sameness.....	55
4.2.2. Product metamorphosis.....	56
4.3. Methodologies and current practices	57
4.3.1. <i>In vitro</i> release test (IVRT).....	57
4.3.2. <i>In vitro</i> permeation test (IVPT)	58
4.3.3. Stratum corneum sampling (tape stripping)	59
4.3.4. Vasoconstrictor assay (VCA)	60
4.3.5. Antiseptic and antimicrobial studies.....	61
4.4. Alternative and complementary techniques	61
4.4.1. Dermal microdialysis	61
4.4.2. Optical methods.....	62
4.4.3. Modeling approaches.....	63
4.4.4. <i>In vitro</i> -engineered substitutes for human skin.....	63
4.4.5. Cutaneous biodistribution method.....	63
5. Conclusion.....	64
6. References.....	66

Parte I

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares INFARMED, I.P.

Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)



Sob a orientação da Dra. Dina Lopes

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ARM - Assuntos Regulamentares do Medicamento

CAM - Comissão de Avaliação do Medicamento

DAM - Direção de Avaliação de Medicamentos

EMA - European Medicines Agency

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI - Folheto Informativo

GiMed - Gestão de informação de Medicamentos

GP - Gestor de Processos

GPR - Gestão de Processos Regulamentares

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

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PAR - Relatório Público de Avaliação

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SGA - Sistema de Gestão da Avaliação

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*

TAIM - Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

UAC - Unidade de Avaliação Científica

UEC - Unidade de Ensaio Clínicos

UIM - Unidade de Introdução no Mercado

UMM - Unidade de Manutenção no Mercado

I. Introdução

O plano de estudos facultado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), da qual faço parte nas competências de estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), possibilita a escolha entre diversas áreas do setor farmacêutico para a realização de estágio curricular. Entre essas, encontra-se a área regulamentar, pela qual comecei a ganhar interesse ao longo destes cinco anos de curso, particularmente após frequentar as unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM) e Gestão de Processos Regulamentares (GPR). Como tal, almejando compreender ao máximo como funciona todo o processo de aprovação e manutenção de um medicamento no mercado, o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I.P.), despertou desde cedo a minha atenção. Atuando como a entidade responsável por regular e supervisionar os vários setores dos medicamentos e produtos de saúde em Portugal, mas também com um papel ativo em procedimentos regulamentares europeus, o INFARMED é uma peça fundamental no ciclo de vida do medicamento.

Com isto em mente e de forma a vivenciar todo este processo, procurei integrar a Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) pelas funções e atividades que realiza. Aqui, fui encaminhado para desempenhar algumas das funções que estariam ao encargo da Unidade de Introdução no Mercado (UIM) subunidade que haveria sido dissolvida previamente à minha chegada. O estágio curricular teve a duração de 3 meses, no período decorrido entre o dia 9 de janeiro e 31 de março de 2023, sob a orientação da Dra. Dina Lopes e a colaboração de toda a equipa da DAM.

Após contextualizar a instituição, unidades e tarefas com as quais contactei, o presente relatório tem como finalidade apresentar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças deste estágio, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*).

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

O INFARMED, I.P. é um instituto público de regime especial, nos termos da lei, integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio, encontrando-se sob tutela do Ministério da Saúde e respetivo ministro. Fundando em 1993, o INFARMED, I.P. encontra-se atualmente sediado no Parque da Saúde de Lisboa e possui jurisdição sobre todo o território nacional. A sua missão passa por regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e dos produtos de saúde, de acordo com os mais elevados padrões de proteção da saúde pública. Além disso, assegura o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde (o que inclui dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal) que sejam de qualidade, eficazes e seguros. O INFARMED, I.P. foi também criado com o propósito de desempenhar um papel ativo no sistema regulador europeu de medicamentos^{1; 2}.

O INFARMED, I.P. é constituído pelo conselho diretivo, por quatro órgãos consultivos e por diversas unidades orgânicas, por sua vez subdivididas em áreas de atribuição, nas quais se inclui a DAM, e áreas de gestão. Esta estrutura é organizada conforme o organograma apresentado na Figura 1³.

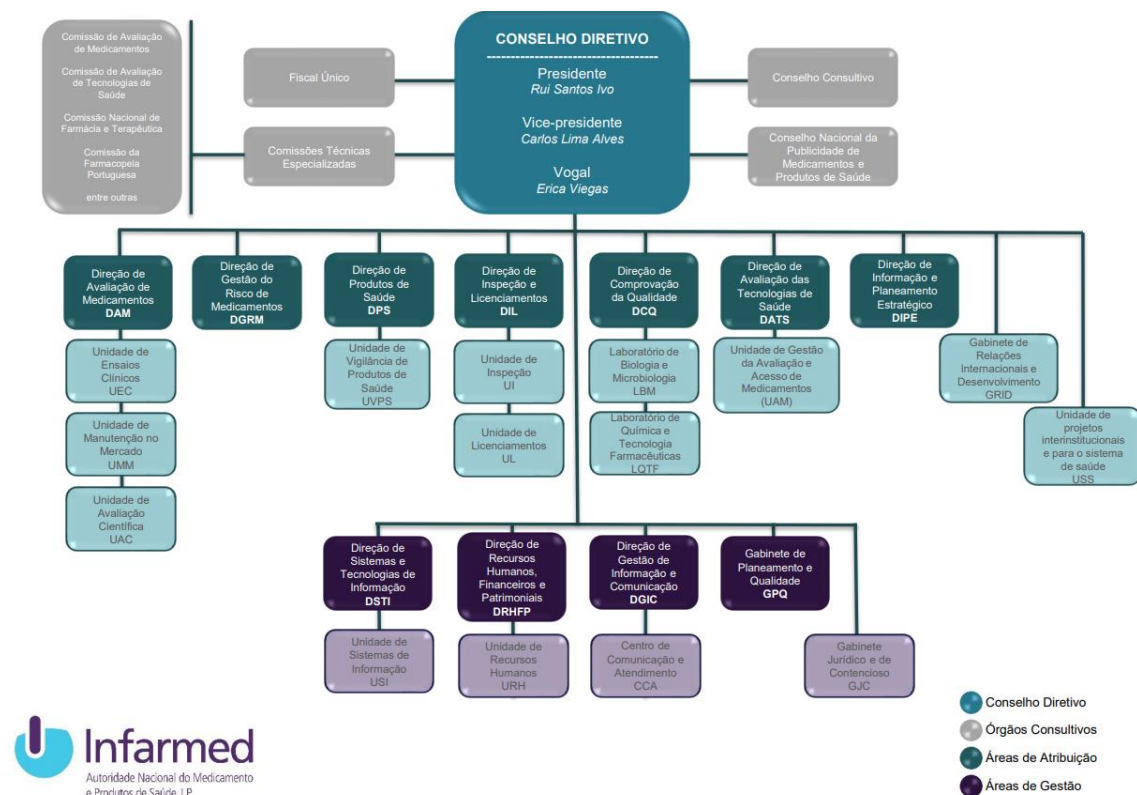


Figura 1: Organograma do INFARMED, I.P.³

2.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)

A DAM é atualmente dirigida pela Dra. Marta Marcelino e encontra-se dividida em três subunidades orgânicas. Estas subunidades podem ser agrupadas por áreas de intervenção, no caso da Unidade de Ensaio Clínicos (UEC) e da Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), ou pelo seu caráter mais abrangente, como a Unidade de Avaliação Científica (UAC). A DAM é responsável por: garantir o registo, avaliação, segurança, eficácia e qualidade de medicamentos de uso humano; gerir procedimentos de reconhecimento mútuo, descentralizado e centralizado; emitir pareceres técnico-científicos; supervisionar ensaios clínicos; colaborar com entidades reguladoras internacionais, como a “European Medicines Agency” (EMA); representar o INFARMED, I.P. a nível nacional e internacional; entre outras funções⁴.

Aquando do início do meu estágio, a DAM facultou-me formação recorrendo a uma abordagem mista, a qual incluiu uma vertente digital, através de vídeos pré-gravados, e presencial, com uma apresentação das plataformas digitais a serem utilizadas. Aqui tive a oportunidade de recordar conceitos já abordados nas unidades curriculares de ARM e GPR, como o tipo de procedimentos de registo e os deveres de um gestor de processos (GP), função que viria a desempenhar neste estágio. Além disso, fui introduzido a várias plataformas informáticas que mais tarde viriam a ser parte das minhas ferramentas de trabalho, como a plataforma de Gestão de informação de Medicamentos (GiMed), o Sistema de Gestão da Avaliação (SGA) e o Infomed - Base de Dados de Medicamentos de Uso Humano. Na minha perspetiva, nesta fase formativa recebi o conhecimento regulamentar e ferramentas necessárias para iniciar as minhas funções como GP de forma consciente e responsável.

O estágio curricular foi realizado em regime híbrido, aliando o teletrabalho com o regime presencial. Nele, tive oportunidade de realizar funções específicas na aprovação por procedimento nacional de um dado medicamento, tais como: revisão da documentação e informação do medicamento, nomeadamente do resumo das características do medicamento (RCM), do folheto informativo (FI) e da rotulagem; desenvolvimento de relatórios públicos de avaliação (PAR) e certificados de autorização de introdução no mercado (AIM); análise do dossier de AIM submetido pelo requerente; leitura de pareceres realizados pelos avaliadores de diversas áreas e consulta contínua de normas, regulamentos, diretivas, *guidelines* e leis fundamentais no exercício das funções de um GP.

3. Análise SWOT

A análise SWOT permite identificar, internamente, os pontos fortes e pontos fracos e, externamente, as oportunidades e ameaças do estágio que realizei. Enquanto os pontos fortes e pontos fracos representam fatores internos ao INFARMED, I.P., as oportunidades e ameaças não estão diretamente envolvidas com o instituto. Na Figura 2 encontram-se sumarizados os tópicos desta análise SWOT.

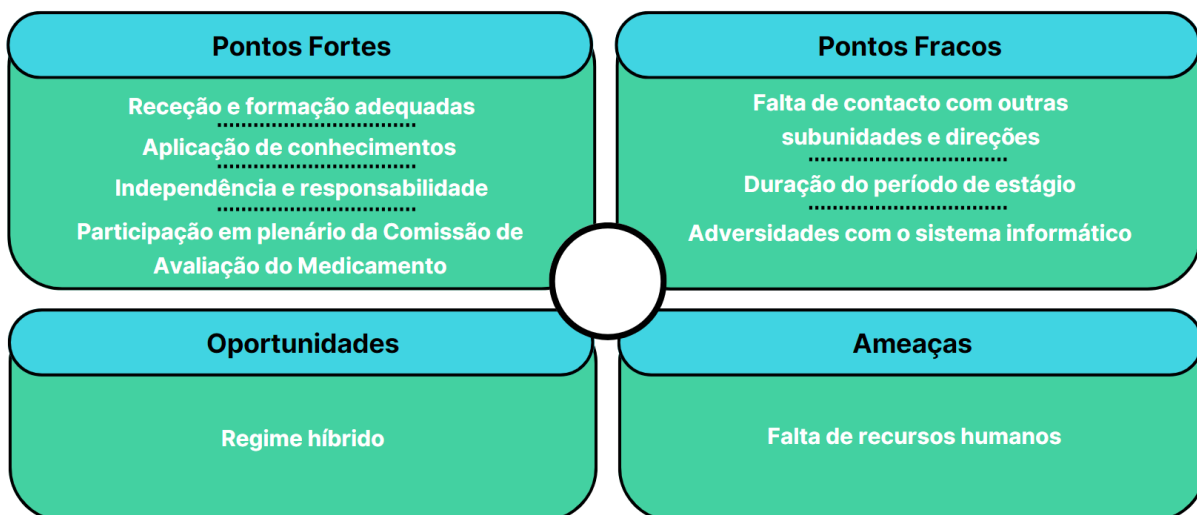


Figura 2: Análise SWOT relativa ao estágio na DAM - INFARMED, I.P.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Receção e formação adequadas

Desde o primeiro dia de estágio que todos os colegas da DAM se mostraram disponíveis em responder a todas as minhas questões e proporcionaram um ambiente acolhedor e agradável para que eu pudesse desempenhar as minhas funções. Além disso, mostraram sempre preocupação para com o meu desenvolvimento profissional, compartilhando conhecimentos que enriqueceram a formação fornecida inicialmente. Colocar estes conhecimentos em prática à medida que me eram transmitidos trouxe vários desafios, mas foi esta abordagem que me permitiu uma compreensão e consolidação mais profunda dos mesmos. Desta forma, consegui não só absorver a teoria, como também entender a sua aplicabilidade prática.

3.1.2. Aplicação de conhecimentos

No decorrer deste estágio tive a possibilidade de desempenhar várias funções ligadas à aprovação de um dado medicamento através de um procedimento nacional, previamente mencionadas na secção 2.1. Na realização destas tarefas, os conceitos essenciais que obtive

ao frequentar as unidades curriculares de ARM e GPR permitiram que encarasse as minhas funções de forma mais confiante, pois já estava familiarizado com alguns dos conceitos necessários e atividades realizadas no estágio. Assim, considero que os princípios e fundamentos adquiridos ao frequentar estas unidades curriculares são muito importantes para os futuros profissionais que pretendam ingressar na área regulamentar do setor farmacêutico.

3.1.3. Independência e responsabilidade

Após a fase inicial de formação e adaptação, foram-me fornecidas algumas *guidelines* e normas fulcrais para o desempenho das minhas funções, bem como orientações para aceder a outros documentos que pudessem ser necessários no futuro. Isto permitiu que, desde cedo, pudesse desempenhar as minhas tarefas de forma independente e desenvolver um espírito crítico. Apreciei bastante esta abordagem de trabalho, pois evitou que me tornasse excessivamente dependente de colegas da DAM disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas e permitiu que estabelecesse os meus próprios métodos de trabalho e organização. Face à grande variedade dos processos com os quais contactei, fui encorajado a resolver os problemas que iam surgindo de forma autónoma, através da consulta e análise de normas, regulamentos, diretivas, *guidelines* e/ou leis, procurando a ajuda de colegas mais experientes apenas quando necessário. Além disso, outro sinal da confiança e responsabilidade depositadas no meu trabalho foi o contacto que estabeleci com diversos titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM) e avaliadores externos, em nome do INFARMED, I.P. Assim, consegui ter um contacto direto com a realidade do setor regulamentar farmacêutico, o que contribuiu para o meu crescimento a nível profissional e para a aquisição de competências que serão bastante úteis no futuro.

3.1.4. Participação em plenário da Comissão de Avaliação do Medicamento

À Comissão de Avaliação do Medicamento (CAM) compete a análise técnico-científica de novos medicamentos seguindo os mais altos padrões de qualidade, eficácia e segurança estabelecidos. Com este intuito, é realizado, quinzenalmente, um plenário deste órgão consultivo⁵. No período final do estágio, todos os estagiários da DAM tiveram a oportunidade de participar no plenário de dia 20 de março. Foi extremamente interessante e enriquecedor ter a possibilidade de conhecer o modo de trabalho de profissionais de saúde de diversas áreas, especialmente após já ter contactado com pareceres de alguns destes profissionais em processos com os quais estive envolvido durante o estágio. Assim, a interação com a CAM permitiu que eu obtivesse um melhor entendimento de como funciona o processo de

aprovação e introdução de um medicamento no mercado, razão pela qual considero este um ponto forte do meu estágio.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Falta de contacto com outras subunidades e direções

Como mencionado anteriormente, a DAM é composta por três subunidades que desempenham tarefas distintas entre si. A impossibilidade de contactar com todas elas pode ser considerado um ponto fraco da minha experiência, já que afetou a minha visão e compreensão do modo de funcionamento global da DAM.

Neste contexto, a visita e apresentação das restantes direções que constituem o INFARMED, I.P. teria sido extremamente vantajosa para perceber a conexão e contributo de cada direção para o funcionamento global deste instituto, assim como qual o papel do farmacêutico em cada uma delas.

3.2.2. Duração do período de estágio

A FFUC possibilita aos seus alunos a realização de estágio curricular com duração de três meses em áreas como o setor regulamentar. Embora já seja bastante valioso ter a possibilidade de experienciar o trabalho realizado nesta área, considero que o período de estágio foi insuficiente face à extensão das minhas funções e exigências do calendário a serem cumpridas. Além disso, um período de estágio mais alargado poderia facilitar a passagem por outras subunidades da DAM, contribuindo também para a melhoria desse ponto.

3.2.3. Adversidades com o sistema informático

O trabalho que efetuei no INFARMED, I.P. foi predominantemente realizado em plataformas digitais, deixando clara a forte dependência da DAM no sistema informático. No decorrer do meu estágio, foram várias as ocasiões em que estas plataformas se encontravam indisponíveis, influenciando o cumprimento das várias tarefas dos colaboradores da DAM, incluindo as minhas. Embora o INFARMED, I.P. possua uma equipa técnica direcionada para a resolução deste tipo de problemas, a resposta era muitas vezes demorada e as falhas recorrentes. Dado o impacto que estas complicações têm no normal funcionamento do instituto, e, por consequência, tiveram também no meu estágio, considero urgente uma intervenção neste aspeto, o qual se revelou um ponto fraco da minha experiência.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Regime híbrido

Apesar de o estágio na DAM ter começado em regime estritamente presencial, posteriormente, passamos também a trabalhar de forma remota, mantendo duas ou três idas semanais às instalações do INFARMED, I.P. A oportunidade de contactar com o teletrabalho foi bastante benéfica para a minha formação, pois possibilitou que desenvolvesse competências como a gestão de tempo, autonomia na organização de tarefas e aquisição/melhoria de conhecimentos informáticas, particularmente no que diz respeito ao uso de plataformas informáticas como principal via de comunicação, como o *Webex* ou *Outlook*. Uma vez que cada vez mais empresas do setor farmacêutico recorrem ao teletrabalho, a oportunidade de ganhar alguma experiência nesta área poderá ser muito útil para o meu futuro profissional.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de recursos humanos

Ao contactar com a enorme carga de trabalho que a equipa da DAM tinha de suportar, tornou-se evidente a falta de recursos humanos disponíveis, a qual evidentemente representou uma ameaça à normal decorrência do meu estágio. Para além disso, a escassez de profissionais acarreta consequências, como o incumprimento de prazos e a acumulação de processos em aberto. Não obstante, todos os colegas da DAM a quem solicitei auxílio se mostraram disponíveis para ajudar, mesmo que isso implicasse atrasar as suas próprias tarefas.

Neste contexto, considero que o aumento do número de colaboradores na DAM seria algo importante, que poderia não só fortalecer o INFARMED, I.P. como entidade reguladora de renome, mas também beneficiar a experiência de futuros estagiários desta direção.

4. Conclusão

O primeiro contacto que obtive com a área regulamentar do setor farmacêutico foi com a unidade de ARM, incluída no plano de estudos do MICF da FFUC. Foi esta que despertou o meu interesse pela área, levando a que me inscrevesse mais tarde na unidade curricular de GPR. Com o intuito de desenvolver e aplicar os conhecimentos do setor regulamentar do medicamento previamente adquiridos, realizar o meu estágio curricular numa instituição de prestígio como o INFARMED, I.P. pareceu-me ser a oportunidade ideal. De facto, foi uma experiência desafiante e marcante para mim, visto que me vi imerso num novo ambiente, numa nova cidade e a explorar uma área em que os meus conhecimentos eram ainda bastante limitados.

A forma como fui recebido e apoiado pelos colegas da DAM com os quais contactei durante o estágio foi, sem dúvida, um dos aspetos mais positivos desta experiência. Posso dizer que sempre me senti à vontade para esclarecer todas as minhas dúvidas e expressar as dificuldades que sentia, o que foi crucial para o meu crescimento como profissional, bem como para enriquecer e consolidar o conhecimento adquirido nesta área. Além disso, considero ter desenvolvido significativamente as minhas competências ao nível da autonomia no trabalho, resolução de problemas e sentido de responsabilidade.

Houve alguns aspetos negativos, como a falha dos sistemas informáticos ou a constante sobrecarga de trabalho enfrentada pelos colegas da DAM, que, inevitavelmente, afetaram a minha experiência de estágio. Contudo, considero que esta experiência foi bastante positiva, representando uma oportunidade de crescimento a nível pessoal e profissional. As competências técnicas adquiridas no contacto com a área regulamentar do medicamento no decorrer deste estágio serão, certamente, muito úteis na minha futura carreira profissional.

5. Bibliografia

1. INFARMED, I.P. - **Apresentação** [Acedido a 15 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
2. INFARMED. I.P. - **Cronologia** [Acedido a 15 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>.
3. INFARMED, I.P. - **Organograma** [Acedido a 15 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>.
4. INFARMED, I.P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)** [Acedido a 15 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>.
5. INFARMED, I.P. - **Comissão de Avaliação de Medicamentos** [Acedido a 18 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>.

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São José



Sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro

Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DCI - Denominação Comum Internacional

FC - Farmácia Comunitária

FSJ - Farmácia São José

IPOCFG, E.P.E. - Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PVP - Preço de Venda ao Público

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*

I. Introdução

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla, obrigatoriamente, a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária (FC)¹. Este estágio desempenha um papel crucial no desenvolvimento do estudante como futuro profissional de saúde, permitindo a aplicação prática de conhecimentos teóricos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso. Desta forma, os estudantes têm a oportunidade de contactar com a realidade das funções do farmacêutico em FC, enquanto adquirem novas competências úteis para a sua futura carreira profissional.

A farmácia é, muitas vezes, o local de eleição para utentes que procuram uma resolução rápida e aconselhamento para o seu estado de saúde, dada a sua acessibilidade. Isto torna o farmacêutico comunitário um dos agentes de saúde pública mais próximos da comunidade, com a responsabilidade de proporcionar aos seus utentes o acesso a cuidados de saúde de qualidade, eficazes e seguros. Assim, o farmacêutico deve sempre priorizar o bem-estar e a saúde do utente. Através de ações educativas e aconselhamento, ele vai contribuir para promover e garantir a saúde da população geral, uma vez que além de efetuar a dispensa de medicamentos, desempenha também um papel fundamental no aconselhamento terapêutico, incentivando ao uso racional dos medicamentos e evitando a sua toma em situações ou proporções inadequadas^{2,3}.

O meu estágio curricular em FC foi realizado na Farmácia São José (FSJ) em Celas, Coimbra, no período decorrido entre o dia 3 de abril e 28 de julho de 2023, sob a orientação do proprietário e diretor técnico, Dr. Paulo Monteiro. A localização privilegiada da FSJ contribui para o seu elevado fluxo de utentes diário, refletido também nas dimensões que apresenta. A equipa técnica é composta por diversos elementos, havendo uma rigorosa e responsável distribuição de tarefas conforme as qualidades e características de cada um.

O presente relatório tem como finalidade apresentar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas no decorrer deste estágio, sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*).

2. Análise SWOT

A análise SWOT permite identificar, internamente, os pontos fortes e pontos fracos e, externamente, as oportunidades e ameaças do estágio que realizei. Enquanto os pontos fortes e pontos fracos representam fatores internos à FSJ, as oportunidades e ameaças não estão diretamente envolvidas com este estabelecimento. A Figura 1 apresenta um resumo dos tópicos desta análise SWOT.

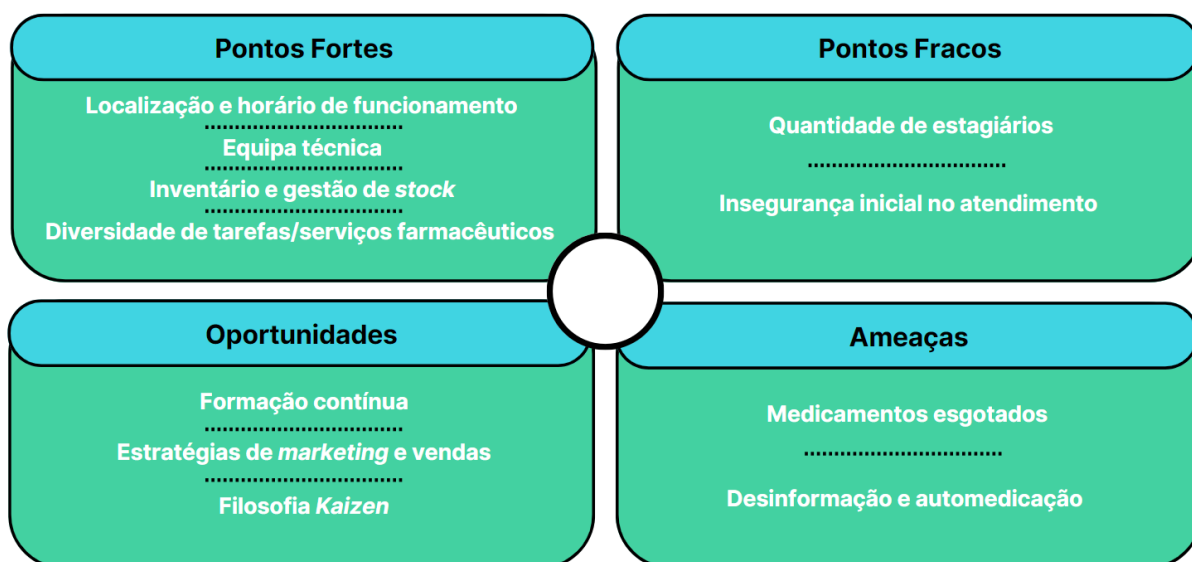


Figura 1: Análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia São José.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização e horário de funcionamento

A FSJ está situada no centro comercial Primavera, que pertence ao agrupamento do *Shopping* de Celas, sendo um dos mais de cem estabelecimentos em funcionamento neste espaço. Encontra-se numa localização privilegiada na Avenida Calouste Gulbenkian, em Celas, o que garante a proximidade a vários serviços, como o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. (IPOCFG, E.P.E.), a Maternidade Bissaya Barreto, o Hospital CUF Coimbra, o Centro de Saúde de Celas, inúmeros consultórios particulares, o Polo III da Universidade de Coimbra, entre outros estabelecimentos de relevância. Estes fatores contribuem, sem dúvida, para a alta afluência diária de utentes à FSJ, assim como para a ampla diversidade de situações com as quais contactei, abrangendo utentes de diferentes faixas etárias, condições socioeconómicas e necessidades de saúde. Neste contexto, cada atendimento que realizava era um desafio, pois tanto poderia tratar-se de um simples caso de dispensa de um medicamento prescrito, como de um idoso polimedicado a questionar possíveis interações medicamentosas. Adicionalmente, a proporção entre clientes habituais e clientes que estavam apenas “de passagem” por

Coimbra é bastante equilibrada. Tais fatores desempenharam um papel importante no desenvolvimento da minha capacidade de adaptação a diferentes situações e habilidade para ajustar o meu discurso em função do utente que estava a atender.

A FSJ tem um horário de funcionamento alargado, estando aberta de segunda a sexta-feira, das 8:30h às 21h, e aos sábados, das 9h às 20h. Esta escolha de horários permite à FSJ atender às diversas necessidades da população, tornando-se a escolha preferencial para utentes que só podem deslocar-se à farmácia ao final do dia, quando muitas outras farmácias já estão fechadas. Durante o mês de abril, tive a possibilidade de trabalhar por turnos e participar nos procedimentos de abertura e encerramento da farmácia, o que contribuiu para a perceção geral que adquiri sobre o funcionamento da mesma.

2.1.2. Equipa técnica

A FSJ dispõe de uma equipa numerosa para responder às necessidades e grande número de utentes que a visitam diariamente. Esta equipa é composta por farmacêuticos, técnicos e auxiliares de farmácia, que desempenham diversas tarefas e funções, dependendo das suas aptidões e experiência. Embora exista esta divisão, todos os membros da equipa estão dispostos a auxiliar-se mutuamente no cumprimento das suas funções, garantindo que cada elemento possui o conhecimento básico das diferentes tarefas da farmácia e pode assumi-las quando necessário. Este modo de trabalho requer grande cooperação e comunicação entre toda a equipa, bem como confiança no trabalho dos diversos elementos que a compõem. A posição de Diretor Técnico é ocupada pelo Dr. Paulo Monteiro, representando uma peça fundamental no bom funcionamento da farmácia. Além da sua presença constante na farmácia, o Dr. Paulo realiza diversas tarefas ao longo do dia, interagindo diretamente com a equipa técnica e os utentes. Desta forma, consegue manter-se informado sobre as necessidades da farmácia enquanto fornece apoio à restante equipa. Além disso, proporciona aos seus colegas de trabalho e utentes um ambiente de confiança e conforto, aliando a sua experiência e conhecimento no ato farmacêutico à calma e simpatia com que ajuda e, quando necessário, adverte os restantes elementos da equipa.

A minha integração na equipa foi rápida e deram-me desde cedo a liberdade necessária para realizar as tarefas que me eram atribuídas de forma autónoma. Todos os colegas da FSJ frisaram a importância de "fazer para aprender", encorajando-me a aplicar os meus conhecimentos na prática sem ter medo de errar, pois, em caso de dúvida, teria sempre alguém ao meu lado a quem poderia recorrer. Ao início, estava um pouco receoso com esta abordagem, pois estava completamente fora da minha zona de conforto. No entanto, adaptei-

me rapidamente às minhas funções e à forma de lidar com situações de *stress*, passando a desempenhar cada tarefa com mais confiança e sem medo de cometer erros, pelo que considero este um ponto positivo.

2.1.3. Inventário e gestão de stock

A adequada gestão e realização de encomendas para assegurar o *stock* ideal de uma farmácia, são aspetos essenciais ao gerir este tipo de estabelecimentos. A aquisição de produtos pode ser realizada através de encomendas diretas, instantâneas e/ou diárias, sendo estas últimas as mais frequentes. Na FSJ, existem pessoas designadas especificamente para desempenhar estas funções. Existe ainda um controlo constante dos *stocks* mínimos e máximos de cada produto, bem como uma análise das suas compras e vendas, de forma a evitar possíveis casos de rutura em determinados produtos.

Devido à grande quantidade e diversidade de utentes, a FSJ oferece uma ampla variedade de produtos e mantém grandes quantidades em *stock* para satisfazer as necessidades de todos os que recorrem aos seus serviços. Podemos, nomeadamente, encontrar vários medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) com diversas indicações terapêuticas, possibilitando maior liberdade no aconselhamento ao utente. Face a esta abundância de produtos, foi necessário que eu adotasse uma postura proativa para memorizar a sua localização, de forma a evitar longos tempos de espera durante os atendimentos. Os MNSRM e produtos de venda livre em exposição no espaço de atendimento da farmácia estavam organizados por patologias, o que facilitou este processo. À medida que me familiarizava com os diferentes produtos disponíveis, também fui capaz de melhorar a qualidade dos meus aconselhamentos.

A área de dermocosmética merece especial atenção, sendo muito procurada pelos utentes da FSJ e oferecendo uma ampla variedade de marcas e linhas de produtos, assim como um aconselhamento especializado e personalizado. A experiência que obtive nesta área fez-me perceber a sua complexidade e dimensão, permitindo que aplicasse conhecimentos prévios e adquirisse alguns novos.

Deve existir um equilíbrio entre produtos encomendados e produtos vendidos, evitando situações de produtos "esquecidos" na prateleira e/ou prazos de validade expirados. Neste sentido, a realização de inventários para controlar erros de *stock* e a verificação de prazos de validade são, portanto, tarefas essenciais para o funcionamento rentável da FSJ. Dadas as suas dimensões, este controlo é realizado diariamente, passando pelos diversos tipos de produtos disponíveis. De modo a facilitar este processo, recorrem-se a abordagens "*First*

in, *First out*", proporcionando uma maior rotatividade entre produtos. Experienciar todos estes processos e perceber a sua importância para o bom funcionamento e a rentabilidade de uma FC foi um dos aspetos positivos do meu estágio.

2.1.4. Diversidade de tarefas/serviços farmacêuticos

O atendimento ao balcão e o aconselhamento terapêutico são, sem dúvida, das principais responsabilidades de um farmacêutico comunitário. No entanto, devemos ter em consideração que uma FC requer a realização de muitas outras tarefas e responsabilidades.

Durante o meu estágio na FSJ, pude vivenciar esta realidade, uma vez que desempenhei várias funções no *backoffice*. Estas incluíam, entre outras: realizar e receber encomendas diárias, diretas e instantâneas; analisar históricos de compras e movimentos de *stock*; regularizar notas de crédito; realizar e regularizar notas de devolução; gerir a arrumação e organização de reservas; calcular o preço de venda ao público (PVP) e a margem unitária de produtos de venda livre; adquirir os conhecimentos mínimos para trabalhar com o *robot* da farmácia. Apesar de não pertencer às minhas tarefas habituais, contactei com outro tipo de funções, como a preparação de medicamentos manipulados, gestão de medicamentos esgotados e validação de receitas manuais. Além disso, a FSJ disponibiliza uma vasta gama de serviços farmacêuticos aos seus utentes, como a administração de injetáveis, dispensa de medicamentos hospitalares, consultas de nutrição e podologia, medição da glicémia, pressão arterial e/ou triglicérideos, preparação individualizada da medicação (PIM), realização de testes rápidos COVID-19 e a recolha de embalagens vazias e resíduos de medicamentos fora de prazo ou uso (em colaboração com a VALORMED⁴). A FSJ é também uma das farmácias que aderiu ao cartão saúde, um sistema que permite aos utentes a acumulação de pontos através da compra de produtos e serviços farmacêuticos. Posteriormente, estes pontos podem ser trocados por produtos ou descontados no valor monetário de uma futura compra.

A realização e participação em atividades deste tipo e de tanta variedade foi, sem dúvida, um ponto forte no meu estágio. Face à realidade de trabalho que vivenciei na FSJ, consegui alargar a minha compreensão sobre o funcionamento interno de uma farmácia, ganhando uma visão mais clara do ciclo de vida de um medicamento.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Quantidade de estagiários

A FSJ é uma das maiores farmácias da cidade de Coimbra e está localizada perto do Polo III, que acolhe a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Devido ao seu reconhecimento pela comunidade estudantil, é uma farmácia bastante requisitada para estágios curriculares, não apenas por estudantes de MICEF, mas também por estudantes de outros cursos e instituições. Em consequência, quando comecei o meu estágio curricular na FSJ, havia um grande número de estagiários ao mesmo tempo, o que levou à implementação de um sistema de turnos. Apesar de esta medida ter mostrado resultados positivos, apenas esteve em vigor durante o primeiro mês de estágio (altura em que mais estagiários se encontravam na farmácia simultaneamente). No entanto, nos meses seguintes, embora em menor número, houve momentos em que voltou a verificar-se um elevado número de estagiários, o que, na minha perspetiva, levou a uma distribuição de tarefas limitada e a menos oportunidades para aplicarmos os nossos conhecimentos e aprendizagens.

2.2.2. Insegurança inicial no atendimento

No início do meu estágio na FSJ, recebi orientações para distribuir o meu tempo de forma equilibrada entre as tarefas de *backoffice* e o atendimento ao público. Assim, entrei desde cedo em contacto com a experiência de estar ao balcão, devidamente acompanhado. Foi durante este período que senti mais dúvidas e inseguranças, principalmente devido à falta de conhecimento dos nomes comerciais de medicamentos e sua respetiva localização na farmácia e pela inexperiência com os sistemas informáticos. O medo de errar ou fornecer aconselhamentos incompletos era uma preocupação constante durante os meus atendimentos, mas consegui superar este sentimento através da ajuda e apoio fornecido pelos diversos elementos da equipa técnica da FSJ. A dificuldade em associar o nome comercial de um medicamento à sua Denominação Comum Internacional (DCI) foi também um grande desafio neste período inicial, provocando atendimentos mais demorados e outros constrangimentos. Apesar destes obstáculos, considero que, a nível do atendimento ao público, tive uma evolução notável ao longo do estágio e acredito que no futuro, caso necessário, consiga desempenhar estas funções da forma mais profissional e responsável possível.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formação contínua

Para fornecer o melhor aconselhamento e atendimento possíveis, o farmacêutico comunitário deve manter-se atualizado nas mudanças e inovações do mercado, como em novos medicamentos, produtos de saúde e abordagens terapêuticas. A atualização constante de conhecimento sobre os produtos e serviços que o rodeiam é essencial na prática do ato farmacêutico. Neste contexto, no decorrer do meu estágio tive a oportunidade de participar em diversas formações proporcionadas por delegados provenientes de diferentes laboratórios. Estas formações permitiram que adquirisse conhecimento sobre novos produtos a entrar na farmácia, bem como que aprofundasse alguns conceitos importantes de serem transmitidos no ato de dispensa de certos produtos. Adicionalmente, durante estas formações, também foram transmitidas informações sobre as patologias para as quais estes produtos estavam indicados. Desta forma, fui capaz de proporcionar um aconselhamento mais seguro e completo aos utentes em situações com as quais contactei, contribuindo também para a minha evolução com profissional de saúde.

2.3.2. Estratégias de *marketing* e vendas

Durante os 4 meses do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com diversas situações e estratégias aplicadas pelos membros da equipa técnica da FSJ, para maximizar as vendas de determinados produtos. Por exemplo, a exposição e disposição de cada marca e linha de produtos era cuidadosamente planeada para incentivar a realização de compras por impulso. Esta abordagem é muito comum nos produtos de carácter sazonal, como os protetores solares, que ocupam uma posição de destaque em qualquer farmácia durante os meses de maior calor. Neste contexto, a área da dermocosmética merece particular atenção, pois possibilita a oferta de amostras de produtos que frequentemente acabam por atrair os utentes a regressarem à farmácia.

O *cross-selling* era uma prática frequente em vários cenários, o que inclui, por exemplo, o aconselhamento de produtos complementares a medicamentos, como as vitaminas. Esta estratégia permite aumentar o volume de vendas e a satisfação do utente. Durante o meu estágio, observei ainda que o envio de mensagens e a realização de publicações nas redes sociais da FSJ se mostravam como uma abordagem cada vez mais eficaz, levando muitos utentes a deslocarem-se à farmácia.

Foi bastante enriquecedor contactar com a postura proativa da equipa da FSJ neste tópico, dado que tive a oportunidade de adquirir alguma experiência na aplicação prática de conceitos previamente adquiridos no MICF, o que poderá ser vantajoso para o meu futuro.

2.3.3. Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* pode ser definida como um processo de melhoria contínua a vários níveis. Como defendido por Masaaki Imai, Fundador do *Kaizen Institute*, "este conceito, significa uma melhoria contínua na vida pessoal, social e profissional. Quando aplicado no local de trabalho, *Kaizen* significa melhoria contínua envolvendo todos - administração e restantes colaboradores"⁵. Assim, esta metodologia defende um aumento da produtividade de todos os elementos da equipa, incluindo os estagiários, enquanto tenta minimizar erros cometidos no local de trabalho.

Na FSJ, esta abordagem permite a participação ativa de todos e incentiva a partilha de sugestões com o objetivo comum de melhorar a qualidade do funcionamento da farmácia. A aplicação desta filosofia culmina na realização de reuniões entre os vários membros da equipa, nas quais os principais objetivos e ideias discutidas eram escritas num quadro, à vista e disposição de todos os membros da equipa. Algumas das medidas a serem aplicadas poderiam envolver pequenas ações, como alterações na disposição dos lineares ou nos locais de arrumo de certos produtos.

Apesar de considerar que a aplicação desta filosofia na FSJ apresenta bons resultados, considero que a realização de reuniões mais frequentes poderia contribuir para a melhoria do funcionamento deste estabelecimento. A mentalidade de que todos os processos e abordagens têm margem para evoluir, evitando a estagnação ao máximo, é algo que irei levar comigo e pretendo aplicar na minha futura carreira profissional.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados

A falta de medicamentos foi um problema constante ao longo do meu estágio na FSJ. Diariamente, no atendimento ao balcão, diversos utentes expressavam o seu desagrado ao serem informados de que a sua medicação habitual se encontrava esgotada. Este é um grande obstáculo para o normal funcionamento da FC, podendo até gerar alguma desconfiança por parte dos utentes relativamente à farmácia, pois muitas vezes associam, erradamente, este estabelecimento à origem do problema. Embora o farmacêutico comunitário não seja o responsável pela resolução desta situação, é ele que acaba por ser alvo das críticas e

descontentamento dos utentes da farmácia. Assim, é essencial que haja uma forte intervenção nesta matéria, de modo a atender às necessidades de saúde da população e a preservar a imagem que a FC apresenta perante os seus utentes.

2.4.2. Desinformação e automedicação

Nas últimas décadas, a tecnologia tem evoluído a uma velocidade surpreendente, tornando-se rapidamente parte do nosso dia-a-dia. O fácil acesso a informação sobre variados temas foi uma das mudanças mais significativas nesta área, causando um impacto notório na área da saúde. No entanto, a informação disponibilizada nem sempre está correta ou é insuficiente, o que leva a autodiagnósticos errados e a situações de automedicação que podem ser prejudiciais à saúde do utente.

No decorrer do meu estágio apercebi-me de que alguns utentes encaram o farmacêutico comunitário como um mero comerciante, cuja única função é a dispensa de medicamentos. Desta forma, é cada vez mais comum os utentes recorrerem à farmácia e pedirem um medicamento sujeito a receita médica (MSRM), como antibióticos, sem consultarem previamente o seu médico e sem a respetiva receita, ou requisitarem a cedência de MNSRM sem sentirem a necessidade de transmitir o seu problema ou solicitar aconselhamento ao farmacêutico. Esta situação é bastante grave, pois promove a toma inadequada de medicamentos e a divulgação de informação incorreta ou incompleta, representando um risco para a saúde pública. Apesar de a origem do problema não ser o farmacêutico comunitário, cabe a ele realizar atendimentos concisos, simples e esclarecedores, de forma a desenvolver relações de confiança com os seus utentes e a promover o uso responsável e racional de medicamentos.

A falta de informação da população influencia também outras temáticas, como a opinião pública sobre os medicamentos genéricos. Apesar dos esforços realizados nos últimos anos por parte de vários profissionais de saúde para reforçar a posição dos medicamentos genéricos no mercado como alternativas equivalentes aos medicamentos de marca, demonstrando a sua qualidade, eficácia e segurança, muitos utentes mostram-se reticentes e chegam mesmo a recusar a compra do medicamento genérico quando o de marca não está disponível. Nestas circunstâncias, cabe também ao farmacêutico comunitário assegurar ao utente que ambos são opções viáveis para tratamento e que o preço não influencia a qualidade do medicamento.

3. Casos Práticos

Caso Prático I

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia, apresentando queixas de desconforto vaginal, referindo uma forte comichão. Menciona adicionalmente que é portadora do vírus *Herpes simplex* e que certas complicações do herpes genital levam a surtos de infeção sintomáticos, mas que este não é o caso. A utente defende que já está familiarizada com a doença e possui medicação oral - Aciclovir - para combater os sintomas da mesma.

Perante esta situação, fiz algumas questões à utente, de forma a tentar perceber melhor os sintomas relatados e qual a origem do problema. Mencionou ter tido um surto de herpes há uns dias que envolveu o aparecimento de algumas vesículas, mas que já não apresentava essa sintomatologia. A utente acrescentou ainda que a sua zona vulvar apresentava rubor, sentia prurido constante ao longo do dia e apercebeu-se de um corrimento esbranquiçado e mais espesso que o normal. Esta última troca de informação levou-me a crer que a sintomatologia poderia estar associada a uma infeção fúngica vaginal, onde a espécie causadora mais comum é a *Candida albicans*, possivelmente potenciada pela debilitação do sistema imunitário causada pelo vírus *Herpes simplex*. A utente acabou por referir também que aplicava o creme vaginal Gino-Canesten® nas zonas onde sentia mais comichão, mas que o produto não estava a fazer efeito. Ao questionar a utente, foi possível perceber que a persistência dos sintomas se devia à má utilização do produto Gino-Canesten®, pois apenas era aplicado nas zonas em redor dos pequenos e grandes lábios da vagina. Ao saber que o tratamento deveria recorrer ao uso de um aplicador, a utente mostrou-se reticente à sua utilização pelo desconforto causado.

Primeiramente, foi aconselhado que a utente realizasse a lavagem da zona íntima de manhã e à noite com Lactacyd® Pharma Suavizante, indicado para aliviar os sintomas da infeção e proporcionar boas condições de higiene. Para atender às necessidades da utente, foi recomendada a utilização do creme vaginal antifúngico Candiset 3 dias®, juntamente com algumas instruções para a sua utilização. Foi aconselhado que a inserção do aplicador e consequente esvaziamento fosse realizado o mais profundo possível na vagina e que o creme que ficasse como excedente poderia ser espalhado pelos pequenos e grandes lábios. Optei pelo creme Candiset 3 dias® em detrimento de outros tratamentos de 6 dias, como o Gino-Canesten®, tendo em conta a hesitação da utente em usar o aplicador durante um longo período. Recorri a esta abordagem com o objetivo de aumentar a adesão à terapêutica e, consequentemente, eficácia do tratamento. Como medida não farmacológica foi recomendado

que evitasse o uso de roupas apertadas, com o intuito de reduzir a sensação de desconforto e comichão que mencionou. Em última instância, alertei a utente que deveria consultar um médico em caso de persistência dos sintomas.

Caso Prático 2

Um jovem, entre os 20-25 anos, dirigiu-se à farmácia e pediu uma pílula do dia seguinte. Acrescenta que enquanto estava a realizar relações sexuais com a sua parceira o preservativo rompeu e, tendo em conta que a mesma não toma nenhum contraceptivo oral, estavam ambos bastante preocupados.

Comecei por questionar há quanto tempo tinha ocorrido a relação de risco, se a sua parceira possuía algum problema de saúde ou tratamento medicamentoso e se tinha conhecimento da fase do ciclo menstrual da parceira. O utente referiu que a relação tinha acontecido na noite anterior, mas que não tinha a certeza se a parceira tomava algum tipo de medicação. Coloquei o utente à vontade para contactar a sua parceira e a resposta obtida foi negativa. Adicionalmente, fui informado que a parceira possuía um ciclo menstrual muito irregular, não sendo possível avaliar com precisão a fase do ciclo em que se encontrava. Assim, senti que ceder a contraceção de emergência seria o indicado para evitar uma gravidez não desejada e dispensei ao utente o comprimido Postinor[®] (Levonorgestrel), capaz de atuar até 72 horas após a relação desprotegida. No ato de dispensa, alertei para que a toma fosse realizada o mais rápido possível e que alguns efeitos secundários poderiam incluir cefaleias, náuseas, vómitos e cansaço. Adicionalmente foi referido que, dada a carga hormonal presente no comprimido, seria expectável uma eventual desregulação do ciclo menstrual, associado com um corrimento anormal na fase da menstruação. Em situação de vómito nas 3 horas seguintes à toma de Postinor[®], a parceria deveria repetir a toma de outro comprimido. Terminei o atendimento incentivando a que ambos continuassem a usar métodos contraceptivos de barreira até ao aparecimento da menstruação seguinte. Face à ausência da parceira durante o período de aconselhamento, incentivei o jovem a voltar a contactar a farmácia em caso de dúvida.

Caso Prático 3

Uma utente do sexo feminino, 20 anos, dirigiu-se à farmácia com o intuito de adquirir algo que a ajudasse a adormecer. Manifestou que este era um problema recorrente e que já lhe tinham aconselhado um suplemento, mas que nada funcionava.

Comecei por questionar se a utente associava o problema em dormir a algum hábito ou atividade, ao que a mesma respondeu que era estudante e sentia um agravar da situação quando se encontrava em período de avaliações. Expôs ainda que o seu problema não estava na qualidade do sono que tinha, mas sim na dificuldade em adormecer. Decidiu deslocar-se à farmácia porque se encontrava a uma semana da sua época de exames, pelo que se encontrava mais nervosa e queria evitar o agravar dos sintomas. Entretanto, consegui também identificar o suplemento que a jovem referiu inicialmente como sendo a Fórmula Descanso da Pure Encapsulations[®]. O suplemento parecia-me adequado à situação da utente, pelo que optei por colocar algumas questões adicionais. Ao perguntar há quanto tempo tomava este suplemento, acabei por descobrir que a jovem apenas realizava a toma nos dias em que se sentia com dificuldades em adormecer, comprometendo assim a ação deste produto. Recomendei que retomasse a terapêutica com este suplemento, salientando que a toma diária durante 1 até 3 meses era essencial para obter os melhores resultados. Dado o nervosismo e preocupação da utente, aconselhei Valdispert Noite[®], como alternativa, caso a dificuldade em adormecer persistisse. Por fim, realcei a importância de manter uma higienização do sono adequada, aconselhando a adoção de certas medidas não farmacológicas, como estabelecer um horário fixo para se deitar, realizar refeições mais ligeiras à noite, evitar a toma de estimulantes como o café, praticar algum tipo de exercício físico ao final do dia (mesmo que ligeiro) e não utilizar aparelhos eletrónicos imediatamente antes de ir dormir.

Caso Prático 4

Um utente do sexo masculino por volta dos 50 anos dirigiu-se à farmácia e manifestou que sentia muito prurido no pé direito e solicitou uma solução que pudesse aliviar o desconforto constante que sentia ao longo do dia.

De forma a avaliar a gravidade da situação, perguntei ao utente se seria possível observar a área afetada, ao que ele prontamente concordou. Ao examinar o pé do utente, verificou-se a presença de duas manchas vermelhas de pequena dimensão, bem definidas, com a presença de descamação. Uma das manchas apresentava uma coloração um pouco esbranquiçada, o que me sugeriu que poderíamos estar perante um possível caso de *Tinea pedis*. Assim, foi aconselhado um tratamento de prevenção antifúngica com o creme Canesten Unidia[®], devendo aplicá-lo uma vez ao dia durante três semanas. Como o pé do utente apresentava bastantes calosidades, recomendei também o uso do creme de pés redutor de calosidades da Neutrogena[®]. Ao terminar o atendimento, o utente questionou se o creme Canesten Unidia[®] também poderia ser aplicado noutras zonas que apresentassem pele seca,

dando o exemplo dos eczemas que apresentava nos membros superiores, sobretudo nos cotovelos. Evidenciei que as duas situações apresentadas eram distintas uma da outra e que, para tratar os eczemas, o mais apropriado seria utilizar um creme reparador como o Bepanthen Eczema® quando sentisse uma maior prevalência do problema. Apelei a um adequado cuidado da pele, recomendando a aplicação diária de creme hidratante e a toma de banhos curtos com água morna ou fria.

Como medida não farmacológica para a situação de *Tinea pedis* acrescentei que, se possível, deveria privilegiar o uso de calçado aberto e confortável, bem como realizar a adequada lavagem da zona afetada no pé direito, garantindo, posteriormente, uma correta secagem da zona. Por fim, sugeri que o utente consultasse um médico caso alguma das situações apresentadas persistisse por mais de 3 a 4 semanas ou se os sintomas se agravassem.

Caso Prático 5

Um utente, com cerca de 40 anos, dirigiu-se à farmácia apresentando-se com dores de garganta que descreve como “uma irritação constante e a sensação de que tem pelos na garganta”. Refere também que tem as vias nasais congestionadas e apresenta alguma comichão no nariz.

Comecei por perguntar ao utente se tinha mais algum sintoma e há quanto tempo os sintomas apresentados se tinham manifestado. O utente revelou que os sintomas já perduravam por 3 dias e que se tinham vindo a agravar, não indicando a presença de mais nenhum sintoma. O quadro clínico do utente pareceu-me coincidir com uma reação alérgica, pelo que questionei se já tinha tido episódios semelhantes anteriormente. O utente confirmou uma tendência para “ficar doente” nesta altura do ano (primavera/verão), pelo que acredito tratar-se de um caso de rinite alérgica sazonal. Aconselhei o uso do anti-histamínico oral Cetirizina, 10 mg, com a toma diária de um comprimido por dia. Informei o utente de que a toma deverá ser realizada preferencialmente à noite, pois poderá causar sonolência. Recomendei ainda que o utente realizasse a lavagem da mucosa nasal com água do mar esterilizada, apresentando a solução Nasomar® Adulto. Estando perante um caso de alergias, tentei identificar fator causador desta reação, mas o único hábito que o utente expressou ter mudado foi a prática de caminhadas ao final do dia. Sugeri que evitasse caminhar em jardins durante a prevalência dos sintomas e que arejasse bem todas as divisões da sua casa.

4. Conclusão

O estágio curricular em FC marca o fim do MICEF, proporcionando a oportunidade de aplicar e desenvolver os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso. Além disso, esta experiência permitiu que adquirisse novas valências e capacidades que certamente serão muito úteis na minha futura carreira profissional. Após superar alguns desafios pessoais, como o atendimento ao balcão, considero que termino este estágio como um profissional de saúde mais consciente das suas funções, responsável e comunicativo.

A interação diária com os utentes possibilitou que ganhasse uma melhor perceção do papel do farmacêutico comunitário como profissional de saúde em contacto direto com a população. Nomeadamente, tornou-se claro ao longo do meu período na FSJ que a construção de uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente é essencial para a prestação de aconselhamentos completos e personalizados, atendendo às necessidades de cada indivíduo e, conseqüentemente, da população em geral. Como pude testemunhar, a atualização e aquisição contínua de conhecimentos, bem como a promoção do uso racional do medicamento, são algumas das obrigações do farmacêutico comunitário na promoção da saúde pública. Além disso, é responsabilidade do farmacêutico controlar todos os procedimentos associados aos medicamentos, desde a sua entrada na farmácia até ao momento da sua dispensa.

Concluo a minha experiência de estágio em FC ciente do meu crescimento a nível pessoal e profissional. Valorizo profundamente as oportunidades de aprendizagem que me foram proporcionadas na FSJ, bem como a experiência que obtive na execução das mesmas. Assim, estou certo de que, independentemente da área em que venha a trabalhar, as competências que adquiri em FC serão bastante úteis para a minha prestação futura enquanto agente de saúde de qualidade.

5. Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2013, que altera a Diretiva 2005/36/CE relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais e o Regulamento (UE) n.º 1024/2012 relativo à cooperação administrativa através do Sistema de Informação do Mercado Interno (Regulamento IMI). **Jornal Oficial da União Europeia**. (2013). 132–170.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** [Acedido a 16 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Regulamento n.º 1015/2021: Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**, atual. 2021. [Acedido a 16 de julho de 2023]. Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf.
4. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Farmácia São José** [Acedido a 16 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/farmacia-info/10952>.
5. KAIZEN INSTITUTE - **O que é o KAIZEN** [Acedido a 12 de agosto de 2023]. Disponível em: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#core_kaizen.

Parte III

Monografia

“Complex topical generic drugs: a comprehensive regulatory analysis”

Sob a orientação Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino

Abstract

Despite the continuous research on understanding the interaction between topical drugs and the skin, the development of a generic drug for these products remains a challenge. Due to their localized action rather than systemic, establishing bioequivalence between topical products becomes even more challenging for both the developers of topical generic drugs and regulatory authorities. In previous years, clinical endpoint trials were considered the main approach to demonstrate bioequivalence between topical products. However, this method proved to be costly and time-consuming due to its inherent complexity. To address this problem, regulatory authorities have begun to accept alternative approaches that could lead to the granting of a biowaiver, avoiding the need for a clinical endpoint trial. These alternatives encompass various *in vitro* and/or *in vivo* techniques that have been analysed and the benefits and drawbacks of each method have been considered. Furthermore, other factors like the integration of a quality by design framework to ensure a comprehensive understanding of the product and process quality attributes have been also taken into account. This monograph delves into international regulatory recommendations for semisolid topical products, with a focus on those established by the European Medicines Agency and Food and Drug Administration. Both approaches were carefully examined, discussing aspects such as acceptance criteria, sample size, and microstructure evaluation. Additionally, novel and innovative approaches for the rapid and effective development of these products were presented.

Keywords: topical generic drug; semisolid dosage form; bioequivalence; biowaiver; alternative methods; *in vitro* and *in vivo* studies.

Resumo

Apesar da investigação contínua para compreender a interação fármaco-formulação-pele, o desenvolvimento de um medicamento genérico para aplicação tópica cutânea permanece um desafio. Devido à sua ação local em vez de sistêmica, estabelecer a bioequivalência entre produtos tópicos torna-se ainda mais desafiante, tanto para os fabricantes de medicamentos genéricos tópicos como para as autoridades regulamentares. Em anos anteriores, o recurso a ensaios clínicos era a abordagem principal para demonstrar a bioequivalência entre produtos tópicos. No entanto, esta metodologia demonstrou ser dispendiosa e morosa, devido à sua complexidade inerente, requerendo um largo número de participantes e estando associada a uma elevada variabilidade. Para abordar este problema, as autoridades regulamentares começaram a aceitar abordagens alternativas que poderiam levar à atribuição de um “biowaiver”, evitando assim a realização de ensaios clínicos. Estas alternativas abrangem várias técnicas *in vitro* e/ou *in vivo* que foram analisadas, e os benefícios e desvantagens de cada método devem ser considerados. Além disso, outros fatores, como a integração de uma estrutura baseada nos princípios de “quality by design”, também têm sido considerados, de forma a garantir uma compreensão abrangente dos atributos de qualidade do produto e do processo. Esta monografia explora as recomendações regulamentares internacionais para produtos tópicos semissólidos, com foco nos estabelecidos pela “European Medicines Agency” e “Food and Drug Administration”. Ambas as abordagens foram examinadas cuidadosamente, discutindo aspetos como critérios de aceitação, tamanho da amostra e avaliação da microestrutura. Além disso, foram apresentadas abordagens novas e inovadoras para o desenvolvimento rápido e eficaz destes produtos.

Palavras-chave: medicamento genérico tópico, forma farmacêutica semissólida, bioequivalência, biowaiver, métodos alternativos, estudos *in vitro* e *in vivo*

List of abbreviations

API - Active Pharmaceutical Ingredient

ASTM - American Society for Testing and Materials

CET - Clinical Endpoint Trials

CI - Confidence Interval

CQA - Critical Quality Attribute

CRS - Confocal Raman Spectroscopy

DPK - Dermatopharmacokinetics

EMA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

Ha - Hydrogen acceptor

Hd - Hydrogen donor

IVPT - *In Vitro* Permeation Test

IVRR - *In Vitro* Release Rate

IVRT - *In Vitro* Release Test

MP - Melting Point

MW - Molecular Weight

PBPK - Physiologically-Based Pharmacokinetic

RLD - Reference Listed Drug

RP - Reference Product

SC - Stratum Corneum

SDT - Strawman Decision Tree

SUPAC-SS - Scale-Up and Post Approval Changes for Nonsterile Semisolid Dosage Forms

TCS - Topical Drug Classification System

TD - Topical Drug

TEWL - Trans Epidermal Water Loss

TGD - Topical Generic Drug

TP - Test Product

UHPLC - ultra-high-pressure liquid chromatography

US - United States

VCA - Vasoconstrictor Assay

I. Introduction

It is well known that generic drugs play a crucial role in the development of public health. By increasing the variety of generic drugs available on the market, a reduction in drug costs and an increase in the availability and accessibility of generics to the population can be achieved, thereby enabling greater adherence to therapy for many patients (whether for social or economic reasons) and reducing shortages of certain products¹. Consequently, there is a reduction in healthcare disparities and an improvement in the sustainability of healthcare systems, which bear lower costs²⁻⁴.

Despite the significant importance and growth of the generic drug market, this trend has not been observed for topical drugs (TD) used for local action. This is primarily due to regulatory barriers that make it difficult to obtain marketing authorization to these products, especially in semisolid pharmaceutical forms^{2, 5-7}. These barriers arise from the difficulty in proving equivalence between reference and generic drugs.

Complex topical generic drugs (TGD) encompass products characterized by complex formulations, delivery systems, dosage forms or active pharmaceutical ingredients (API) (e.g., peptides, complex mixtures of APIs, polymeric compounds). This complexity often demands specialised regulatory scrutiny due to potential variations in efficacy, safety, and bioequivalence when compared to their brand-name counterparts. Other factors that contribute to the complexity of the development of TGDs can be identified, including, but not limited to, the complex nature of the skin, the wide variety of conditions to be treated, and the diversity of patients and their needs⁸⁻¹⁰.

In this monograph, the regulatory complexity of these products will be analysed, focusing on factors that influence approval, interchangeability, and equivalence. International regulatory frameworks will be examined, highlighting reputable agencies such as the European Medicines Agency (EMA) in Europe and the Food and Drug Administration (FDA) in the United States (US). The research will scrutinize challenges faced by manufacturers and regulators in assessing bioequivalence, safety, efficacy, and quality of complex TGDs. Formulation complexity, release kinetics, *in vitro* and *in vivo* studies, and clinical trials will be particularly addressed. Overall, this monograph aims to provide a comprehensive regulatory analysis of complex TGDs, with a focus on semisolid formulations like creams, ointments, and gels.

2. Skin complexity and its impact on topical drug action

2.1. Understanding skin complexity

The skin, as the largest organ of the human body, possesses a complex and sophisticated structure while fulfilling a wide range of functions. It acts as a protective barrier, shielding the body from the external environment and regulating the permeation of substances into and out of the skin. Moreover, the skin plays a critical role in regulating body temperature by ensuring that thermoregulation remains within the optimal range, and it serves as a site for the production of vitamin D, an essential nutrient in numerous physiological processes^{11; 12}.

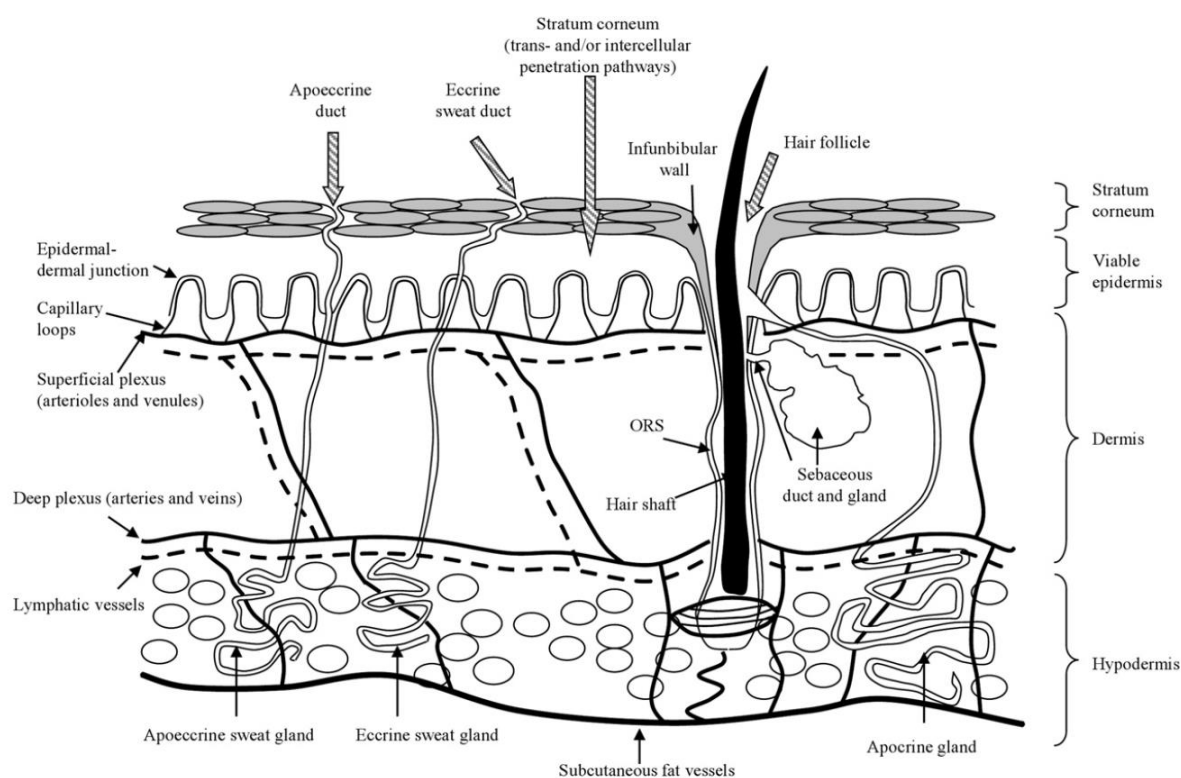


Figure I: Illustration of the layers of the skin, along with its appendages, blood vessels, and lymphatic vessels (picture taken from Jepps *et al.*¹³).

To understand how TDs interact with our organism, it is essential to grasp the diverse layers, structures, and characteristics of the skin. In Figure I, some of the general target regions for TDs are presented, including the stratum corneum (SC), viable epidermis, dermis, and appendages (hair follicle, for example)¹³. Additionally, other vital biological elements such as keratinocytes, Langerhans cells, melanocytes, Merkel cells, and blood vessels, as well as deeper tissues like muscle, can also be considered target sites for TDs. These regions represent different layers and structures of the skin, each with its specific role in drug delivery and skin permeation. As a counterbalance, the potential local and systemic adverse effects of the drug should be carefully considered. Although the skin barrier generally limits local and systemic

exposure and often defines a high therapeutic margin, it is essential to exercise caution with any potent medication applied topically¹⁴.

The physical barrier of the skin, located primarily in the SC, holds special significance in TD delivery. The SC is a dynamic barrier that continuously forms and sheds, with turnover times varying across different skin regions, affecting drug delivery outcomes. Indeed, different anatomical regions of the skin, including the face, scalp, palms, and soles, differ in terms of their structure, thickness, vascularity, density of hair, sebaceous and sweat glands, which significantly impact the absorption and distribution of drugs¹⁴⁻¹⁶.

Understanding these different target sites is crucial for designing effective TD formulations that can target specific skin conditions and provide localized therapeutic effects. Table I shows some examples of APIs found in TD products used to target various local skin sites. Keep in mind that a particular skin disorder is not limited to affecting a single skin layer, as it can simultaneously impact multiple layers.

Table I: Examples of APIs found in TD products used for addressing various skin disorders, along with their corresponding skin targets. Consider that certain of these APIs can be applied for multiple skin disorders and can also be combined with other APIs (adapted from Roberts *et al.*¹⁴ and Chang *et al.*¹¹)

Skin therapeutic target	Skin disorders/diseases	API found in TD*	Regulatory status**	
			US (FDA)	Portugal
Stratum corneum	Impetigo	Mupirocin	Approved	Approved
		Retapamulin	Approved	Withdrawn
	Tinea Pedis (Athlete's Foot)	Clotrimazole	Approved	Approved
		Miconazole	Approved	Approved
		Terbinafine	Approved	Approved
Viable epidermis (keratinocytes)	Atopic Dermatitis (eczema)	Hydrocortisone	Approved	Approved
		Tacrolimus	Approved	Approved
		Triamcinolone	Approved	Approved
	Psoriasis	Clobetasol	Approved	Approved
		Salicylic Acid	Approved	Approved
Viable epidermis (melanocytes)	Vitiligo	Ruxolitinib	Approved	Approved
Skin appendages (Hair Follicles)	Seborrheic Dermatitis	Fluocinolone	Approved	Approved
	Folliculitis	Ketoconazole	Approved	Approved
		Fusidic Acid	Not Approved	Approved

* The connection between skin disorders and topical drugs containing the mentioned APIs was obtained by reviewing the respective "highlights of prescribing information" (US) and the "resumo das características do medicamento" (Portugal) for each product.

**To the best of our knowledge, the regulatory status was established from data acquired from FDA's Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>) and Infomed (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>)

Water plays an important role in modulating the SC barrier. It serves as a fundamental component of most TDs, with the potential to be influenced by moisturizers, occlusion, and retention techniques to modify its behaviour on the skin. The insoluble and protective corneocyte envelope, another crucial component of the SC barrier, is influenced by SC hydration and its effect on protease activity^{14; 17; 18}. Adequate hydration of the SC maintains barrier integrity, and increases permeability to various substances, including drugs, due to corneocyte water uptake and swelling, among other factors. On the other hand, if the SC is dehydrated, barrier function may be impaired, with a decrease in the corneocytes size, making dry skin more permeable and allowing for enhanced drug absorption. Even so, the distinct layers of the SC must be considered, meaning that not every episode of dryness is related to increased permeability. The skin's hydration state should be taken into consideration when applying a topical product¹⁸⁻²².

Age is also an important factor to consider. The behaviour of infant skin in the first year of life differs from that of adult skin, with evidence of accelerated water loss and increased absorption²³. Older skin exhibits altered physiological and anatomical characteristics compared to younger skin, which will influence its response to external substances^{24; 25}.

The "normal" skin surface pH of most parts of the body is acidic, with minor variations between the face, trunk, and extremities. Several factors can alter the pH of the skin, including environment, age, race, and skin condition (e.g., eczema, dermatitis, and psoriasis). Products applied to the skin, such as cleansers and skincare products, can also affect pH. Changes in pH can disrupt the skin's microbiome and lead to an imbalance that impacts essential factors like antimicrobial activity, barrier function, and the process of desquamation. Consequently, these disruptions can give rise to various skin problems, including infections, irritation, and a compromised skin barrier²⁶. Moreover, skin disorders can result from various factors, including autoimmunity, dysregulation of SC regeneration, drug-induced skin hypersensitivity, and numerous other reasons^{11; 14}.

The skin's susceptibility to various disorders (e.g., injuries or burns) and diseases has led to the widespread use of topical dermatological products. These products are preferred because they are easy to administer and portable to effectively treat these conditions^{14; 15; 27}. Table I shows common skin diseases along with some examples of APIs used in TDs for their treatments.

These alterations in the skin barrier are frequently linked to changes in skin absorption. Some may result in increased absorption (up to twofold or more, for many chemicals compared to normal skin), whereas others may lead to minor absorption, depending on the nature of the lesion²⁸⁻³¹. For example, contact dermatitis, a prevalent skin condition, is known

to enhance skin permeation^{15; 32}. Consequently, there is a potential risk of undesirable adverse effects.

As evidenced by the information provided, the skin's complexity and dynamic nature present several challenges, increasing the difficulty in demonstrating bioequivalence between TDs.

2.2. Insights into how topical drug delivery works

Topical delivery is not suitable for all drugs. The main requirement for TDs is the ability to effectively penetrate through or into the skin from a suitable topical product and reach a specific skin site where they exhibit sufficient potency to induce a physiological or pharmacological effect. Table 2 provides an insightful overview of some active ingredients present in semisolid TDs currently approved by the FDA, along with some of their corresponding physicochemical properties. These properties include the variability in size (given by molecular weight, MW), melting point (MP), lipophilicity (as indicated by the logarithm of their octanol-water partition coefficient, log P), solvent (water) saturation solubility (represented by Saq (mg/mL) at 25°C), and the number of hydrogen bond donor (H_d) and acceptor (H_a) bonds they form. Generally, the substances that efficiently penetrate the SC are small (low MW <500 Da), soluble (often associated with low MP), moderately lipophilic (with log P values ranging from 0 to 5) and have few hydrogen bonds. These data can be used to calculate the maximum skin permeation flux of the TD under test, which can be utilized to help establish bioequivalence between products¹⁴.

Table 2: List, not exhaustive, of the physicochemical properties of APIs present in currently marketed semisolid TDs (adapted from Roberts *et al.*¹⁴)*

API	MW (Da)	MP (°C)	Log P	Saq (mg/mL) at 25°C	H _d	H _a
Acyclovir	225.2	255	-1.56	1.62, 2.50 (37 °C)	3	5
Bexarotene	348.5	230–231	6.90	0.00015	1	2
Clindamycin phosphate	504.1	114	0.93	3.12	5	10
Crisaborole	251.1	129–135	3.24	0.023	1	4
Crotamiton	203.3	Liquid at 25°C	2.16	0.018	0	1
Dapsone	248.3	175–177	0.97	0.28, 0.38 (37 °C)	2	4
Docosanol	326.6	65–72	9.00	0.000000075	1	1
Doxepin hydrochloride	315.8	187–189	4.29	0.032	1	2
Erythromycin	733.5	191	3.06	0.46	5	14
Fluocinolone acetonide	452.2	266–268	2.48	0.055	2	8

Gentamicin sulfate	516.6	218–237	-3.10	100	8	14
Hydrocortisone	362.2	220	1.61	0.32	3	5
Ivermectin	875.1	155	5.83	0.0040	3	14
Lidocaine	234.2	69	2.44	4.10 (30°C)	1	2
Luliconazole	354.3	149–154	2.59	0.066	0	4
Metronidazole	171.1	158–160	-0.02	11	1	4
Oxymetazoline hydrochloride	296.2	181–183	4.87	0.0014	3	2
Penciclovir	253.3	275–277	-1.10	7.45	4	5
Pimecrolimus	810.4	135–136	4.40	0.0015	2	11
Silver sulfadiazine	357.1	285	0.39	7.87	1	6
Tacrolimus	804.0	126	3.30	0.000018	3	12
Tretinoin	300.2	180–182	6.30	0.0048	1	2
Triamcinolone acetonide	434.2	293	2.53	0.08	2	7

* Data acquired from FDA's Orange Book (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>)

The physicochemical properties of drugs determine the extent and rate of their release through the main barrier of the skin, the SC, from a pharmacokinetic and mechanistic perspective. Understanding the interplay between drug properties and skin barrier characteristics is essential for optimizing TD formulations and ensuring their efficacy and safety in clinical applications. Following Roberts *et al*¹⁴ and in accordance with the FDA, there were at least 96 suitable drugs for topical delivery in 2021. These drugs are available in various dosage forms such as patches, gels, ointments, and solutions. Some of them can be seen in Table 1 and Table 2.

Indeed, dosage forms play an important role in shaping the overall performance of a TD. Even within the realm of semisolid dosage forms, a distinction arises between simple and complex formulations. Complex formulations require a more rigorous evaluation and process control, guided by criteria imposed by the EMA¹⁰. This subject will be further elucidated in subsequent sections of this monograph.

Other factors such as the duration of exposure, the surface area of the exposed skin, and the dose or concentration of the exposed chemical should be considered¹⁵. Evaporation of volatile components, like ethanol or water, present in the formulation at the time of TD administration on the skin, can also significantly affect the effects of the API. The evaporation of these substances can lead to a reduction in the formulation's volume and, consequently, to an increase in the concentration of the API on the skin, potentially impacting the form of drug within the formulation during the period of application. This occurrence can be referred to as product metamorphosis^{14; 33}.

All these factors, in addition to those previously mentioned, can have an impact on the absorption and distribution of a given TD. Some of these factors may even qualify as critical quality attributes (CQA) within a formulation, a topic that will be discussed in more detail later.

3. Bioequivalence of topical generic drugs: Regulatory pathway

Since most TGDs are intended for local action, the standard bioavailability pharmacokinetic studies often employed in the regulatory approval of generic systemic drug products cannot be used to demonstrate bioequivalence and therapeutic efficacy between the reference product (RP) and the test product (TP) for these products. Indeed, there is a need to explore diverse approaches and methods for evaluating and comparing the performance of TGDs^{27; 34; 35}.

In recent years, international regulatory authorities and organizations have predominantly relied on clinical endpoint trials (CET), which present several drawbacks. Among them are the complexity of these studies and the need for a significant number of test subjects to achieve statistical relevance. Factors such as TD's absorption physiological mechanisms and the modest therapeutic effects of some of these dosage forms contribute to the variability and subsequent complexity of CETs. As a result, these trials can be costly and time-consuming to conduct, further reducing profit margins for TGD developers^{1; 27; 36}. Nevertheless, with the emergence of more dermatopharmacokinetics (DPK) approaches *in vitro/ex vivo/in vivo* to assess dermal absorption, regulatory agencies have started accepting alternative methods to establish the bioequivalence of TGDs^{37; 38}.

In 2018, the EMA issued the "Draft guideline on quality and equivalence of topical products", which presents different scenarios for assessing equivalence between TDs. It provides a "one-fits-all" approach and a scientific rationale for pharmaceutical companies to develop TGDs¹⁰. In contrast, the FDA proposes non-binding guidelines tailored to each specific product and have conducted various workshops to discuss the challenges surrounding the demonstration of equivalence among topical products³⁹⁻⁴². These workshops, though non-binding, provide an opportunity for open discussions and knowledge sharing among researchers, industry experts, and regulators. Some recent examples include "Bioequivalence of Complex Topical Generics: *In Vitro and In Vivo*" (2020), "Best Practices for Topical Generic Product Development and ANDA Submission" (2022), and "Formulation Characterization and Cutaneous Pharmacokinetics to Facilitate Generic Topical Product Development" (2022). Despite the existing differences, both entities have increasingly relied on certain subjects, such

as *In Vitro* Release Testing (IVRT), *In Vitro* Permeation Testing (IVPT), pharmacokinetic methods, rheology, and/or skin metamorphosis, for their evaluations^{10; 39-42}.

3.1. The EMA's approach to the approval of topical generic drugs

The development of the EMA's 2018 draft guideline resulted from the need to establish clear standards and criteria for evaluating therapeutic equivalence between TDs, with a focus on patient safety. The guideline offers detailed information on the use of *in vitro* and *in vivo* models as a substitute for clinical evidence to demonstrate therapeutic equivalence. By utilizing these alternative methods, regulatory authorities can guarantee that TGDs meet the same safety and efficacy standards as RPs, while reducing reliance on costly and time-consuming CETs¹⁰.

To establish therapeutic equivalence between the RP and the TP, it is essential to demonstrate that both are presented in the same pharmaceutical form and have the same qualitative (Q1) and quantitative (Q2) composition. Both products must contain the same APIs and excipients in the same concentrations, with a maximum difference between the products of $\pm 5\%$, except for excipients not related to performance, where it could increase to a maximum of $\pm 10\%$. To achieve this, it is common practice to use the data available in the package insert, patents, and published literature for the RP. Additionally, developers usually resort to the process of reverse engineering and obtain the necessary data to elaborate the initial formulation of the generic drug product through a detailed analysis of the RP to understand its composition and formulation⁴³. Apart from ensuring Q1 and Q2 sameness, it is also needed to study microstructure (Q3) similarity. Microstructure properties are evaluated by several techniques that compare the physical properties of RP and TP. These include rheological characterization, droplet/particle size analysis, density, pH, polymorphism (if present), product metamorphosis, among other parameters (see Table 2). Q3 equivalence could be established if the 90% confidence interval (CI) of the difference between mean values of both formulations does not deviate more than $\pm 10\%$ from the RP mean, under the assumption of a normal distribution of data. This can be a challenging goal, as evidenced by Navarro-Pujol *et al.*⁶. In addition, the performance of the TP should be the same as that of the RP, which can usually be demonstrated through an IVRT method. Furthermore, the method of administration must be the same to ensure that the same dose is achieved during use. Any transformation or change in the TD during administration should be described and analysed between the RP and the TP. By combining all these parameters, it can be demonstrated equivalence with respect to quality, which, in the case of simple formulations (where the API

is included in a single-phase preparation, such as a solution, suspension, gel, or ointment), can be enough to grant a waiver and avoid the need for CETs. All the factors mentioned before form the extended pharmaceutical equivalence (EPE) concept^{1; 6; 10; 44}.

Complex formulations (multi-phase preparations, products with permeation enhancers, among others), or those containing excipients that may directly influence the bioavailability of active substance or product performance require a different approach, where not only equivalence with respect to quality, but also equivalence with respect to efficacy, must be demonstrated. In addition to meeting the EPE requirements, the applicant must provide information regarding product efficacy equivalence, which includes conducting studies of permeation kinetics and/or pharmacodynamic equivalence tests, where feasible (see Figure 2). By selecting well-established excipients and acquiring knowledge of the API, equivalence in terms of safety and local tolerance can also be ensured¹⁰.

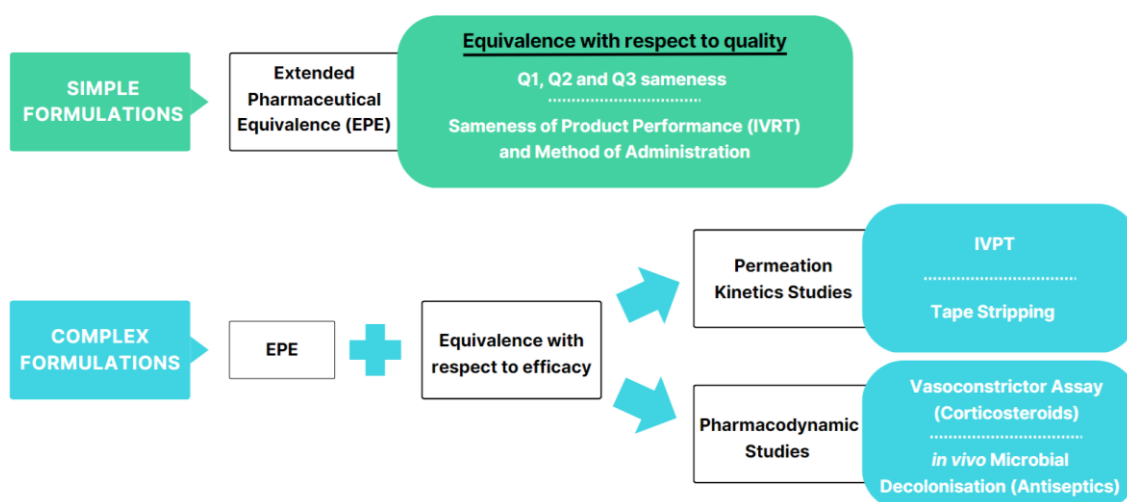


Figure 2: Bioequivalence evaluation across different topical dosage forms based on the 2018 EMA draft guideline¹⁰.

Appropriate methods of permeation kinetics include *in vitro* human skin permeation (IVPT), *in vivo* SC sampling through adhesive tape stripping (obtained from volunteers), and pharmacokinetic bioequivalence studies, each method having its own criteria. For example, *in vitro* skin permeation studies are valid when the API diffuses through the skin and can be quantified in the receptor cells; tape stripping is applicable only if sufficient and quantifiable diffusion of the drug through the SC exists. The draft guideline also notes that methods like dermal microdialysis and confocal Raman spectroscopy (CRS) are not sufficiently established to provide essential equivalence data. Despite this, they can still be used as supporting methods in the evaluation process and are even mentioned in the Strawman decision tree (SDT)^{10; 45}.

Pharmacodynamic studies involve conducting *in vivo* vasoconstrictor assays (VCA) applicable for corticosteroids and *in vivo* microbial decontamination studies for antiseptics,

conducted in human volunteers. These approaches allow the assessment of equivalence through the pharmacodynamic activity of the API in drugs applied to intact skin¹⁰.

The formulation and strength of the TD must be such that the equivalence tests and associated analytical methods are sufficiently discriminating, sensitive, and precise to be considered relevant. If the studies mentioned above are insufficient or not applicable, the guideline instructs the applicant to provide clinical efficacy data as an alternative¹⁰.

As of today, the guideline remains in a draft version, and there have been several concerns raised by the scientific community and pharmaceutical companies, which will be addressed later.

3.2. The FDA's ANDA process for topical generic drugs

The common pathway to follow when trying to get authorization for a generic drug in the US would be the submission of an abbreviated new drug application (ANDA) to the FDA. By submitting an ANDA and proving equivalence between the RP and TP, manufacturers can avoid the need to conduct CETs⁴⁶. In accordance with the 2022's FDA draft guideline for industry: Evaluation of Therapeutic Equivalence Guidance for Industry, "an ANDA generally must contain information to show that the proposed generic product is the same as the reference listed drug (RLD) with respect to the active ingredient(s), conditions of use, route of administration, dosage form, strength, and labeling (with certain permissible differences) and is bioequivalent to the RLD"⁴⁷. As previously mentioned, TDs need a different approach to demonstrate equivalence compared to systemic drugs^{27; 35; 48}. Once approved, generic drugs are listed in the "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations", commonly known as the Orange Book (mentioned in Table 2). This is a publication maintained by the FDA that contains information about all approved drug products, including TGDs, and their therapeutic equivalence evaluations⁴⁹.

The US also enacted the "Generic Drug User Fee Amendments" (GDUFA), a legislation designed to provide funding to the FDA to support the review and approval process for generic drug applications. Under GDUFA, generic drug manufacturers are required to pay fees as part of the application process. In exchange, the FDA commits to meeting certain performance goals, such as reducing the average review and approval time for generic drug applications^{4; 9; 50}.

In 1998, the FDA introduced the draft guidance "Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs - *In Vivo* Bioavailability, Bioequivalence, *In Vitro* Release, and Associated Studies" for testing the bioequivalence of TDs through the DPK method. This approach

involved tape stripping the SC of volunteers at different time intervals after applying the formulation, covering a minimum of 8 sites. The guidance focused on determining drug concentration as a function of time and discussed the SC and follicular penetration^{6; 27; 45}. However, the draft guidance was withdrawn in 2002 due to discrepant results from different laboratories when using this approach to compare the same commercially available tretinoin gel formulations⁵¹. The reproducibility across different laboratories was questioned. There were also concerns regarding the adequacy of the DPK method to assess bioequivalence for TGDs used to treat a variety of diseases in different parts of the skin and whose target site is not just the SC^{6; 27; 36; 45}.

Subsequent efforts were made to refine the method and address the concerns related to its reproducibility and suitability for assessing bioequivalence in TDs, including a decrease in the number of sampling times, duplication of measurements in each subject, the involvement of transepidermal water loss (TEWL) measurements in the test to ensure maximum removal of SC, among others. Despite several improvements in the DPK approach, the FDA did not reissue the guideline, likely due to its limitations. These encompass, for example, the inability to assess bioavailability for TDs not targeting the SC or that do not reach a minimum concentration in the SC measured accurately^{36; 45; 52}.

In contrast, the VCA has proven to be a trustworthy alternative to CETs since 1995. In that year, the FDA issued a guidance directed to corticosteroids entitled "Topical Dermatologic Corticosteroids: *In Vivo* Bioequivalence", which describes the VCA approach⁵³. The VCA is particularly well-suited for corticosteroids due to their skin-bleaching properties associated with drug-induced constriction of cutaneous blood vessels (vasoconstriction) at the site of application, and it stands as the sole accepted surrogate method for CETs approved by the FDA^{36; 45}. In 2022, a new draft of this guideline was submitted to gather comments and suggestions regarding the proposed version. The goal is to eventually replace the 1995 version with the revised guidance, which will provide clear and updated instructions to potential ANDA applicants using this pharmacodynamic approach⁵⁴.

Over the past few years, the FDA has consistently released non-binding product-specific guidelines to facilitate the development of TGDs. These guidelines cover various products, such as acyclovir creams/ointments, metronidazole gels, and others, with some based solely on *in vitro* methods, like IVRT and IVPT (Table 3)^{38-42; 55}. Here, both the RPs and TPs must demonstrate equivalence in Q1, Q2, and Q3, and the IVRT and IVPT must be comparable. The current EMA draft guideline includes many experimental aspects and details of these recommendations^{6; 10}.

The FDA's initial progress in this field was signaled by the release of the draft product-specific guidance for acyclovir ointments in 2012. This draft guideline provided an *in vitro* alternative to establish bioequivalence between acyclovir ointment products, relying on physicochemical evaluation and IVRT. This alternative approach allowed for the possibility of waiving CETs to establish bioequivalence^{5; 41}. Many of the subsequently published product-specific guidelines refer to the guideline for acyclovir creams, as it was one of the first to be recommended by the FDA to undergo an IVPT study^{35; 39; 55}. Table 3 describes specific *in vitro* tests that are highly dependent on the intrinsic complexity of a particular product. The guideline for metronidazole gels also holds significant importance, as it represents the first generic product to be developed using the characterization-based approach^{14; 40}. This approach relies on characterization tests of visual appearance and texture, phase states and structural organization of matter, rheological behavior, pH, specific gravity, and any other potentially relevant Q3 attribute. Later, in 2022, the FDA introduced the draft guideline “Physicochemical and Structural (Q3) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs”, highlighting the importance of Q3 characterization. This guideline describes CQAs that can influence the bioavailability and/or bioequivalence between two products⁵⁶. The product-specific guidelines that were reviewed in 2022 and 2023 already refer to this guidance (Table 3). This topic will be delved deeper later.

Table 3: FDA non-binding product-specific draft guidelines for TGD products in semisolid dosage forms that contain *in vitro* options for establishing bioequivalence (adapted from Ilić *et al.*³⁸ and Jin *et al.*⁵⁷)*

API	Semisolid Dosage Form	Qualitative and Quantitative Sameness (Q1 and Q2)	Physicochemical Characterization (Q3)	In Vitro Release Testing	In Vitro Permeation Testing	Additional In Vivo Study	Year
Acyclovir	Ointment	✓	✓	✓			2022
Acyclovir	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Adapalene	Gel	✓	✓	✓			2022
Ammonium lactate	Cream	✓	✓	✓			2022
Bexarotene	Gel	✓	✓	✓			2022
Butenafine hydrochloride	Cream	✓	✓	✓			2022
Calcipotriene	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Calcipotriene	Ointment	✓	✓	✓	✓		2022
Clascoterone	Cream	✓	✓	✓	✓		2023
Clindamycin phosphate	Gel	✓	✓	✓			2022
Ciprofloxacin hydrochloride	Ointment	✓	✓	✓			2018

Clindamycin phosphate	Gel	✓	✓	✓			2022
Crisaborole	Ointment	✓	✓	✓	✓	<i>in vivo</i> PK study	2022
Crotamiton	Cream		✓				2022
Dapsone	Gel	✓	✓	✓	✓	<i>in vivo</i> PK study	2022
Diclofenac sodium, 1%	Gel	✓	✓	✓	✓	<i>in vivo</i> PK study	2022
Diclofenac sodium, 3%	Gel	✓	✓	✓			2022
Docosanol	Cream	✓	✓	✓			2022
Doxepin hydrochloride	Cream	✓	✓	✓	✓	<i>in vivo</i> PK study	2022
Erythromycin	Gel		✓				2022
Fluocinolone acetonide	Cream		✓				2022
Fluorouracil	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Gentamicin sulfate	Cream		✓				2022
Gentamicin sulfate	Ointment		✓				2022
Hydrocortisone	Cream		✓				2022
Ivermectin	Cream	✓	✓	✓	✓	<i>in vivo</i> PK study	2022
Ketoconazole	Cream	✓	✓	✓			2022
Ketoconazole	Gel	✓	✓	✓			2022
Lidocaine	Ointment	✓	✓	✓			2023
Lidocaine hydrochloride	Jelly	✓	✓	✓			2023
Luliconazole	Cream	✓	✓	✓			2022
Mechlorethamine hydrochloride	Gel	✓	✓	✓			2023
Metronidazole	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Metronidazole	Gel	✓	✓	✓			2022
Mupirocin	Ointment	✓	✓	✓			2022
Mupirocin calcium	Cream	✓	✓	✓			2022
Nystatin	Cream		✓				2022
Nystatin	Ointment		✓				2022
Oxymetazoline hydrochloride	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Ozenoxacin	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Penciclovir	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Pimecrolimus	Cream	✓	✓	✓	✓		2022
Podofilox	Gel	✓	✓	✓			2022
Silver sulfadiazine	Cream	✓	✓	✓			2022
Sirolimus	Gel	✓	✓	✓			2023
Tacrolimus	Ointment	✓	✓	✓	✓		2022
Tazarotene	Cream	✓	✓	✓	✓		2022

Tazarotene	Gel	✓	✓	✓	2022
Tirbanibulin	Ointment	✓	✓	✓	2022
Tretinoin	Gel	✓	✓	✓	2022
Triamcinolone acetoneide	Cream		✓		2022
Triamcinolone acetoneide	Ointment		✓		2022

PK – Pharmacokinetic

*Data acquired from US FDA Product-Specific Guidances for Generic Drug Development (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/psg/index.cfm>)

Despite the distinct approaches used to propose recommendations for generic drug development, the EMA requirements are generally in line with those of the FDA. Next in this monograph, the methods and recommendations applied by both regulatory authorities will be overseen, while providing some considerations.

4. Bioequivalence in topical generic drugs: Methodologies and techniques

4.1. Selecting the appropriate bioequivalence protocol

Academic, industry, and regulatory experts have developed strategies for selecting an appropriate bioequivalence protocol to improve regulatory standards for ensuring therapeutic equivalence and obtaining a biowaiver for topical semisolid drug products. Events such as the "Evaluation of Topical Drug Products - Current Challenges in Bioequivalence, Quality, and Novel Assessment Technologies" workshop in 2013, "Bioequivalence Testing of Topical Drug Products" workshop in 2017, and the more recent "*In Vitro* Release Test (IVRT) and *In Vitro* Permeation Test (IVPT) Methods: Best Practices and Scientific Considerations for ANDA Submissions" workshop in 2021, were conducted to explore surrogate methods for evaluating TD products^{45; 58; 59}. Inspired by the application of the biopharmaceutics classification system (BCS) used for oral solid dosage forms, which is built on strong scientific principles and has facilitated the development of generic oral solid products, experts have advanced the SDT and the topical drug classification system (TCS) for TDs^{36; 38; 60}. Both approaches emphasize the importance of taking into consideration product specificities, encompassing attributes such as the properties of pharmaceutical form, drug, site of action, and indication. The evaluation of both qualitative (Q1) and quantitative (Q2) composition, alongside the microstructure (Q3) of the compared semisolid products, provide the fundamental groundwork for a rational selection of pertinent *in vitro/in vivo* product performance measures to establish bioequivalence^{38; 45; 58; 60}.

4.1.1. Strawman decision tree (SDT)

The SDT process starts with the evaluation of Q1, Q2, and Q3 sameness between the TP and RP. According to this framework, if the TGD demonstrates Q1 and Q2 equivalence with the RP, Q3 equivalence can be carried out through an *in vitro* characterization and performance testing, waiving the need for CETs. In cases where a TGD presents Q1 sameness, but Q2 differs due to the amount of API, a biowaiver could be granted solely based on *in vitro* studies, even though API sameness is a requirement for generics. This situation can occur when launching a new product with multiple dosages in a simple formulation. In such cases, all basic formulation, equipment, and manufacturing processes remain uniform across all dosages. If there is documentation that validates the correlation between the release/permeation profiles of the distinct dosages, using IVRT or IVPT data, the possibility of granting a biowaiver can be considered. When Q1 and Q2 are different, but Q3 is the same, a biowaiver might be considered if the excipients are inert and the IVRT profile of the TP falls within the CI criteria compared to the RP. In a scenario where there are disparities in Q1, Q2, and Q3 evaluations, the SDT offers 3 potential approaches: for products containing a corticosteroid as the API, the VCA could be utilized; if the API is significantly detected systemically, a pharmacokinetic analysis might be applicable (uncommon for most TGDs); if neither of the previous options applies to the API, the selection of bioequivalence assessment methods is determined based on the product action site^{45;61}. A representation of this approach is presented in Figure 3.

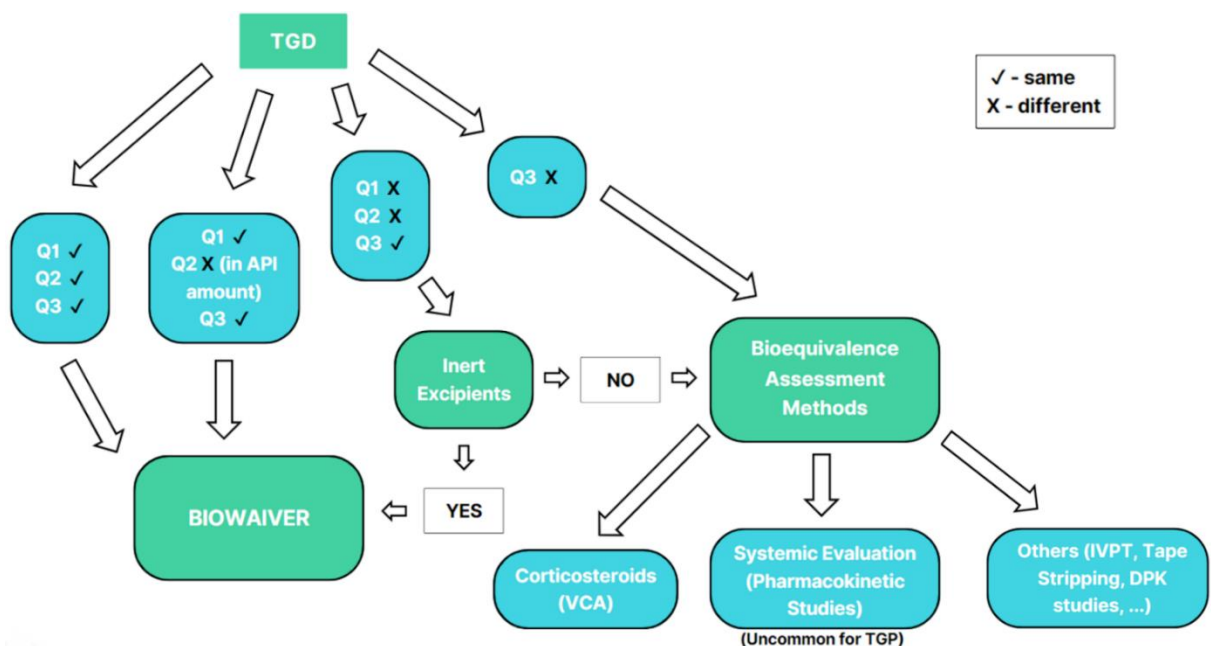


Figure 3: Schematic overview of the Strawman decision tree for assessing TGD equivalence.

4.1.2. Topical drug classification system (TCS)

The TCS is a robust framework developed using the science-based principles outlined in the "Scale-Up and Post Approval Changes for Nonsterile Semisolid Dosage Forms" (SUPAC-SS) guidance, combined with the use of IVRT for regulatory evaluation of TDs^{58; 60; 62; 63}. Through this approach, if the TGD has the same Q1, Q2, and Q3 when compared to the RP, it will be classified as TCS class 1, enabling the granting of a biowaiver. TDs with identical Q1 and Q2, but different Q3, are classified as TCS class 2. Such products are ineligible for a biowaiver and require a bioequivalence study according to regulatory agency stipulations. In TCS class 3, Q1 and Q2 are different, but Q3 turns out to be the same as the RP. If the excipients prove to be inert and have no impact on the *in vitro* release rate (IVRR), a biowaiver can be provided. Lastly, if Q1, Q2 and Q3 are all different, the TGD will fall under TCS class 4 classification and will not be eligible for a biowaiver. Products categorized in class 4 will need to undergo a bioequivalence study in accordance with current regulations^{36; 58; 60; 62}. Figure 4 presents an overview of TCS's methodology using a decision tree outlining the process of granting a biowaiver for TGDs.

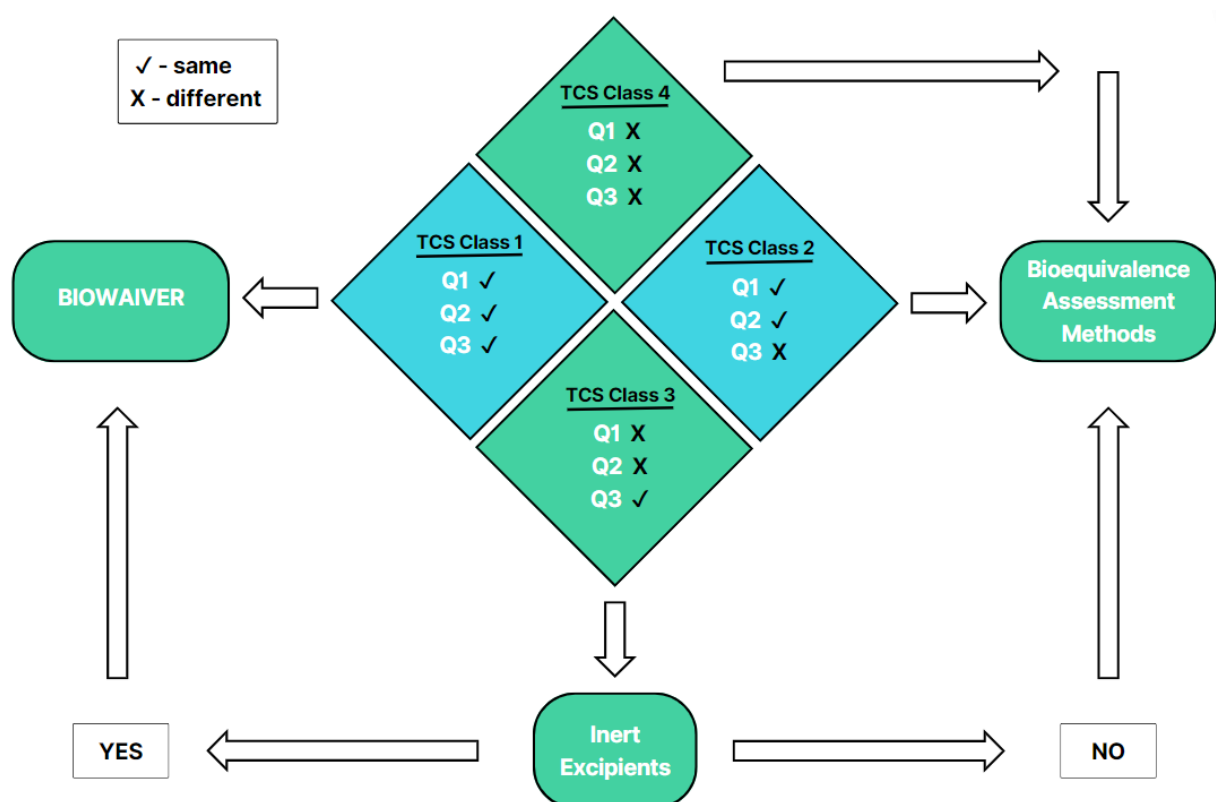


Figure 4: Schematic overview of the topical drug classification system for assessing TGD equivalence.

Given the swift acceptance of IVRT and IVPT by regulatory agencies worldwide, the TCS, when modified to align with current scientific and regulatory standards, could stand valid and help in reducing regulatory load. Even so, both the SDT and the TCS still offer support for TGD's applicants to identify when to conduct bioequivalence studies and which ones to perform^{58; 62}.

4.2. Exploring the quality by design approach for assessing critical quality attributes in topical generic drugs

To precisely describe the various elements of the quality target product profile (QTPP), which represents the “quality characteristics of a drug product that ideally will be achieved to ensure the desired quality” as stated by the ICH guideline Q8, it is essential to identify the potential CQAs of a formulation^{64; 65}.

Complex formulations such as semisolid TDs require close monitoring of the CQAs to effectively characterize these products and their influence on bioequivalence and bioavailability. A comprehensive understanding of a TGD's critical material attributes (CMA) and critical process parameters (CPP) is crucial, as these factors will impact the outcome of CQAs^{14; 58; 64}. To achieve this, experts rely on a quality by design (QbD) approach^{14; 64; 66}. The ICH guideline Q8 defines QbD as “a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management”⁶⁵. The QbD approach may be used for the recognition of CMAs and CPPs (mixing time and speed, heating temperatures, and cooling rate, for example), while also providing a comprehensive understanding of how these factors interact with CQAs^{6; 64; 66}. A mathematical multivariate approach, such as the design of experiments (DoE), can also be employed to explore this relationship^{67; 68}.

As stated in the EMA draft guideline, establishing EPE requires analysing Q3, which entails examining the CQAs of the provided formulation^{10; 38}. Comparable requisites are outlined in FDA's product-specific guidelines, which include an *in vitro* option for assessing bioequivalence³⁸.

Some CQAs examples include drug solubility, pH, water activity, density, concentration of solvent/permeation enhancer, rheological properties, polymorphic state, drug particle size, and globule size distribution, among others. Several of these attributes have already been mentioned and/or examined in previous sections of this monograph^{38; 58; 66}.

Nevertheless, it is important to recognize that the accurate assessment of microstructure (Q3) has sparked considerable discussion among experts and regulatory

agencies due to the challenge of identifying the CQAs for a given topical semisolid drug, as well as determining the suitable techniques to measure those CQAs without disturbing the inherent microstructure of the product. The rheological properties of semisolid TDs deserve special attention, given their susceptibility to changes in the product's microstructure³⁸. In addition, CQAs also have an important impact on both IVRT and IVPT, as will be discussed upfront⁶.

4.2.1. Rheological properties and microstructure sameness

Rheological characterization proves to be a valuable quality and stability indicator owing to its remarkable sensitivity to changes in product microstructure³⁸. The FDA recently released a draft guideline in 2022 denominated "Physicochemical and Structure (Q3) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs"⁵⁶. Furthermore, in the 2018 draft guideline on quality and equivalence of topical products, the EMA also establishes distinct rheological criteria that should be followed when assessing the rheological profile of a particular formulation¹⁰. Within both these documents, there is a strong emphasis on the characterization of rheological behaviour. Both the EMA and the FDA delineate specific rheological parameters that must be documented during the evaluation of a formulation's rheological profile. This entails a complete flow curve of shear stress (or viscosity) versus shear rate, yield stress, and the linear viscoelastic response^{10; 38; 56}.

Following EMA's recommendations, to demonstrate microstructure equivalence, it is needed to show that the 90% CI for the difference of means of the TP and RP are included within the acceptance limits of $\pm 10\%$ of the RP mean¹⁰. There has been considerable debate regarding this requirement as it is overly restrictive and does not consider the inherent variability of topical semisolids³⁸.

Accordingly, in a prior study, Mangas-Sanjuan *et al.*⁶⁹ assessed the rheological characterization of 10 batches of a RP, Daivobet[®] (ointment containing calcipotriol and betamethasone). Upon analysing the data and evaluating the obtained 90% CI, intra-batch microstructure equivalence was not met according to EMA's criteria. Navarro-Pujol *et al.*⁶⁸ faced similar results in their study. Given the notable inter-batch variability of semisolid formulations, an acceptance range of $\pm 10\%$ is unsuitable^{68; 69}.

Pleguezuelos-Villa *et al.*⁴⁴ also attempted to address this matter by conducting a study in which they compared the rheological properties, *in vitro* release profiles, and *in vivo* bioequivalence data of equivalent test and reference formulations of 2% diclofenac diethylamine emulgels manufactured by different laboratories. While the *in vivo* bioavailability

assay indicated that these products could be considered bioequivalent, they did not meet EMA's criteria, as the 90% CI fell outside the prescribed limits of 90–111%. This implies that a difference of over 10% in rheological properties between test and reference products might not always correspond to significant *in vivo* differences.

The complexity of the excipient source or disparities in manufacturing procedures are recognized as contributing factors to batch-to-batch variability. Altogether, these observations imply that the current acceptance range of 90% to 111% for establishing microstructure sameness might be excessively strict. Therefore, there is a need to reevaluate and consider a wider acceptance range for these criteria^{44; 69}.

4.2.2. Product metamorphosis

When applying semisolid TDs, it is crucial to consider occurrences of product metamorphosis, such as evaporation (as described in section 2.2), that can result in supersaturation, alteration in the thermodynamic activity of APIs, viscosity and crystallization. These events can have a significant impact on the bioavailability of the drug and might even induce changes in other formulation characteristics, potentially affecting the therapeutic efficacy of the drug product. Several existing techniques are employed to assess the effects of these changes, including gravimetric analysis methods, such as the measurement of the weight reduction over time using a microbalance or thermogravimetric analyzer, used to differentiate between the evaporation of water and volatile cosolvents. Other approaches involve analytical methods like Raman spectroscopy, which can be employed to explore the crystallization state of APIs or microstructural changes within the formulation. Product metamorphosis may even affect the CQAs of a given formulation, causing the need to establish methodologies to understand the impact of these changes on skin penetration. In such cases, techniques like microdialysis, tape stripping or IVPT can be applied. Despite the numerous approaches proposed in the literature, there exists a lack of sufficient data regarding their suitability for semisolid TPs, along with an absence of regulatory guidance on this subject. Hence, it is imperative for regulatory authorities to offer more elaborate recommendations to aid the research of product metamorphosis⁵⁷.

4.3. Methodologies and current practices

4.3.1. *In vitro* release test (IVRT)

The IVRT utilizes diffusion cells and synthetic membranes to distinguish variations in drug release rates resulting from alterations in the formulation and different physicochemical properties of semisolid drug products^{36; 55}. Therefore, IVRT has been acknowledged as a valuable tool across different stages of TGD development, including formulation development, scale-up, batch-to-batch consistency, managing the product's life cycle, and addressing post-authorization changes. The drug release from its dosage form is predominantly influenced by the extent of drug loading, as well as other significant properties of the formulation, like composition, drug particle size, and rheological properties of the dosage form. As a result, according to EMA's draft guideline, a validated IVRT can be used as a method for product performance characterization and the IVRR is recognized as a CQA^{10; 38; 58; 62}.

The FDA introduced the IVRT in SUPAC-SS guidance as a measure of product sameness⁶³. Since then, the FDA issued an increasing number of draft product-specific guidelines, featuring an *in vitro* option as a potential avenue for obtaining a biowaiver. IVRT could be used as one of the main tests or be a part of a more complex comparative approach (combined with IVPT, for example)³⁹⁻⁴². The EMA and the FDA share similar requirements, although FDA's product-specific guideline on acyclovir provides more detailed information on procedure validation^{38; 39}. According to EMA's draft guideline requirements, for the IVRR parameters, the ratio of the means is considered, with a CI of 90-111%¹⁰. FDA adopts wider acceptance values, presenting limits of 75–133.3%. Invariably, Q1 and Q2 sameness must be demonstrated between the RP and TP^{39; 63}. The main contrasts between the European and American approaches involve variations in sample size (12 replicates for EMA; 6 replicates for FDA), comparison procedures, and acceptance criteria^{10; 39; 63; 70}.

In a previous study, Habjanič *et al.*⁷¹ observed significantly higher release rates from the TP (Calcipotriol/Betamethasone Sandoz[®]) in comparison to the RP (Daivobet[®]) when analysing *in vitro* performances of Q1/Q2 in an ointment formulation. However, the results of a clinical study between the same products demonstrated that the observed differences were not clinically significant, confirming the therapeutic equivalence of both products for the topical treatment of plaque psoriasis vulgaris³⁸. Even with the broader criteria of the FDA, achieving values within the set limits remains a challenging task, suggesting a need for both the EMA and the FDA to reconsider their criteria on this subject to avoid further complications in the approval of semisolid TGP and to prevent unnecessary CETs.

4.3.2. *In vitro* permeation test (IVPT)

The use of a validated IVPT, utilising excised human skin with an intact skin barrier as a membrane, may facilitate the establishment of an *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC), enabling the accurate determination of pharmacokinetic data concerning the skin permeation of the drug product^{35; 58; 72; 73}. In fact, Franz *et al.*⁷² found a remarkable similarity when comparing results from CETs of approved corticosteroid TGDs and RPs, and the data from permeation studies. In another study, when investigating IVPT as a sensitive tool to support the demonstration of bioequivalence for acyclovir creams, Shin *et al.*⁷⁴ observed that this method was able to sensitively distinguish variations in acyclovir permeation through the skin within each individual while accounting for variability between different individuals. This highlights the discriminatory potential of IVPT.

In contrast, Navarro-Pujol *et al.*⁶ conducted a study that applied EMA's requirements to different batches of a 0.025% (w/w) capsaicin emulsion. Following EMA's draft guideline, the applied dose in the donor compartment should be between 2 and 15 mg/cm², which proved to be challenging when the concentration of API in the drug product is very low. Also, according to the draft guideline, the IVPT parameters should present a CI of 80-125% to claim equivalence. When performing batch-to-batch analysis, this limit was exceeded, so both batches would be considered non-equivalent by EMA's requirements. Due to the variability of the RP, the imposed limits were considered tight. RP's variability could result from multiple factors, including variations in skin donor samples and process-related inconsistencies. Hence, it is advisable to take into consideration the variability of the RP and adjust the CI limits accordingly^{10; 74; 75}.

A major drawback of the proposed IVPT method lies in its demand for a relatively large number of skin donors to achieve sufficient statistical power for demonstrating bioequivalence. EMA's draft guideline specifies the need for 12 donors, each contributing at least two skin sections, while the FDA recommends multiple skin donors without explicitly defining a specific donor count, along with a minimum of 4 replicate skin sections per donor per treatment group^{10; 39}. Achieving this substantial quantity of *ex vivo* skin samples could prove to be extremely challenging for TGD's developers, resulting in significant time and financial costs⁷⁶.

It is important to notice that FDA's product-specific guideline on acyclovir describes a similar approach for IVPT, providing more detailed attention to the process of method development, validation, and the analysis of statistical data compared to EMA's draft guideline^{10;}

^{38; 39}

4.3.3. Stratum corneum sampling (tape stripping)

Tape stripping is a minimally invasive DPK method that entails the sequential removal of superficial SC layers using adhesive tapes. This technique estimates the concentration of the drug in different layers of the SC over time following the application of the formulation. This information is crucial for understanding the drug's rate and extent of action at the application site. By comparing the drug concentration in the removed SC with respect to the corresponding time profile between the TP and the RP, bioequivalence can be established^{10; 76; 77}. Based upon the premise that drug penetration into deeper layers of the skin requires passage through the SC, substantial evidence demonstrates a correlation between drug disposition rate and extent within the SC and its penetration into viable underlying tissues. Nonetheless, further research in this field is needed^{10; 76; 78; 79}.

As previously discussed in section 3.2, the FDA issued a guideline encompassing this technique in 1998. However, due to discrepant results from different laboratories, it was withdrawn in 2002 and remains in effect today. The EMA discusses this method in its 2018's draft guideline. To reduce inter-site variability, the EMA suggests utilizing a dual-template design for both drug application and SC sampling. This involves employing one template to define the application area and another to outline the sampling area, as seen in Figure 5¹⁰.

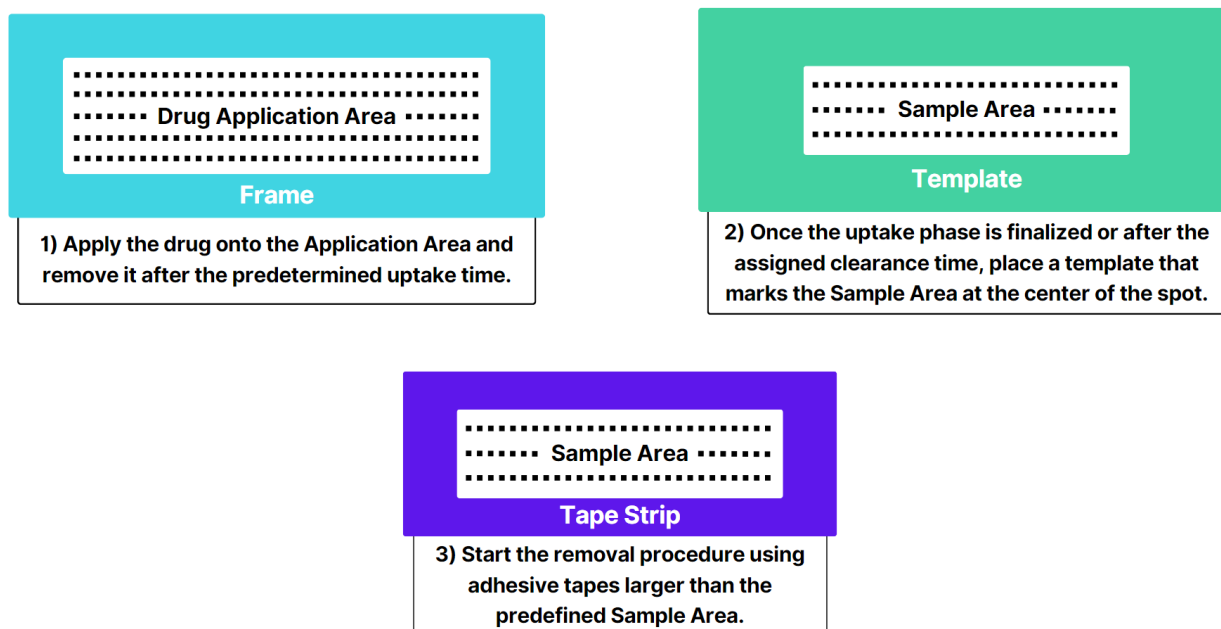


Figure 5: Study design for tape stripping method¹⁰.

EMA's requirements include two tape stripping collection time points (one uptake, one clearance) for each subject, while the withdrawn FDA draft guideline required 8 time points. Cleaning procedures prior to the experiment were also incorporated in an effort to minimize

variability by improving the removal of residual drug before tape stripping. For the uptake study, the adhesive tape should be applied right after drug removal. In the clearance study, the adhesive tape should only be applied at predefined times. Another significant difference relies on FDA's recommendation to discard the first two tapes, while the EMA analyses all stripped tapes from each treatment site, conducting a separate examination of the first two tapes^{10; 52}. According to EMA's requirements, each formulation must be applied twice for each product on each forearm, a practice that has been proven to reduce variability in DPK data^{10; 80}.

Despite the efforts and extensive research from experts, the influence of inter-site and inter-individual variability on tape stripping method results remains noteworthy. Besides that, the complexity of the protocol proposed in EMA's draft guideline led researchers to explore novel approaches. Ozdin *et al.*⁸⁰ proposed a new DPK approach, involving a single dose duration in the uptake phase to create profiles of drug content in the SC over time. Under this methodology, each time point corresponds to a stripped layer. When comparing results from already approved generic and reference acyclovir creams (which were shown to be bioequivalent by CETs), with the results obtained from this population pharmacokinetic modeling-based approach, the suggested method was recognized as successful and related to lower inter-individual variability. Nevertheless, additional research is required regarding this approach in order to fully understand its viability and discriminatory power.

It is also important to mention that the FDA has recently granted approval for a generic diclofenac sodium topical gel (1%), which incorporates a virtual assessment of bioequivalence utilizing a dermal physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation^{42; 81}. Scenarios like this pave the way for similar cases to happen in the future.

4.3.4. Vasoconstrictor assay (VCA)

The VCA, also known as skin blanching assay, is recommended by the FDA since 1995 as an alternative to CETs in the approval process of generic topical corticosteroids drugs (seen in section 3.2)⁵³. The EMA also acknowledges this method in its 2018 draft guideline¹⁰. This technique relies on the vasoconstriction activity of dermatological corticosteroids, which, through the constriction of blood vessels, leads to skin blanching. The intensity of skin blanching, which correlates with the potency of the medication through a dose-response curve, is obtained using visual or quantitative methods, such as a chromameter, at various time points^{11; 36}.

Some of the obstacles in achieving VCA method requirements include drug concentration, vehicle, skin condition, site of location, and variability between subjects.

Despite the ongoing challenges related to this approach, VCA continues to be widely accepted for bioequivalence assessment of topical corticosteroids due to its demand for fewer test subjects and simpler execution when compared to CETs^{38; 45; 72}.

4.3.5. Antiseptic and antimicrobial studies

The EMA's draft guideline also mentions studies for antiseptic and antimicrobial products. It states that topical antiseptic products must adhere to the parameters presented in "Ph Eur 5.1.11. Determination of bactericidal, fungicidal or yeasticidal activity of antiseptic medicinal products". If the method of administration is unclear or new, *in vivo* volunteer tests should be conducted. For skin antiseptics to be used before invasive procedures, a study in accordance with the American Society for Testing and Materials (ASTM) would be considered acceptable. For antimicrobial products, validated *in vitro* skin infection and decolonization equivalence studies may be acceptable for assessing efficacy equivalence, when supplemented by other studies¹⁰.

4.4. Alternative and complementary techniques

The techniques outlined in this section are not currently fully established to demonstrate equivalence among TDs, however, they can still provide supplementary evidence for other approaches, contributing to the potential granting of a biowaiver.

4.4.1. Dermal microdialysis

Dermal microdialysis is an *in vivo* technique used to directly measure the rate and extent of drug permeation into the skin in real time. This method involves continuously monitoring the drug's concentration at a precise tissue location through an ultra-thin, hollow dialysis probe that is inserted into the dermis. This probe is perfused with a sterile buffer using a microdialysis pump, and its semipermeable structure functions similarly to an "artificial vessel," promoting the exchange of diffusible molecules. This proves to be a valuable instrument in both healthy and inflamed skin^{36; 45; 82}.

However, this approach also has its limitations, such as challenges in evaluating dosage forms containing low drug doses, prolonged periods of probe embedding in the dermis, variability in replicating probe insertion depth, and the complex process of determining the ideal flow rate. Difficulties can also arise when attempting to measure the concentration of drugs that are highly lipophilic or bound to proteins^{58; 76}. As previously mentioned, EMA's draft

guideline acknowledges that the current understanding of dermal microdialysis is not sufficient to provide essential equivalence data¹⁰.

The open flow microperfusion follows the same principles as dermal microdialysis, but it uses a probe design with an open exchange area, allowing direct contact between the perfusate and interstitial fluid. Consequently, it requires active push-pull pumps to prevent perfusate loss to the tissue and the potential development of edema⁸³.

4.4.2. Optical methods

Confocal Raman spectroscopy merges the principles of confocal microscopy and Raman spectroscopy, creating a non-invasive approach based on inelastic light scattering. This technique has the capacity to provide real-time, *in vivo* information about the molecular composition of the SC, water content, and the effect of permeation enhancers^{84; 85}. Therefore, following this method, drug concentration in the skin can also be monitored, as seen by Mateus *et al.*⁸⁵. In this study, an *in vivo* CRS technique was used to assess the distribution profile of ibuprofen solutions across the skin. The results demonstrated a strong alignment between the CRS results and previously reported data from tape stripping experiments. Despite the potentially appealing aspects of this technique due to its non-destructive nature, there are some limitations that should be noted. These include the significant variability in skin properties and the semi-quantitative nature of the technique, offering relative drug concentration measurements rather than absolute values⁶¹. As previously mentioned, EMA's draft guideline acknowledges that the current understanding of CRS is not sufficient to provide essential equivalence data¹⁰.

Near-infrared spectrometry offers an *in vivo* approach for the non-invasive evaluation of drug diffusion across the skin. This can be achieved by measuring the infrared spectrum and applying linear multivariate statistics. This method also presents certain limitations like CRS, particularly in terms of the complexity of the obtained spectrums due to variability in skin properties^{86; 87}.

In the literature, there are references to additional non-invasive methods utilizing fluorescence lifetime imaging microscopy for the observation and analysis of nanoparticle behaviour¹⁴.

4.4.3. Modeling approaches

Following a modeling approach proves to be a safer, faster, and less expensive way to establish bioequivalence between two TDs compared to conducting CETs. As previously discussed, Ozdin *et al.*⁸⁰ proposed a strategy based on population pharmacokinetic modeling, which demonstrated success in comparison to the data obtained from CETs involving approved generic and reference acyclovir creams.

In another study, researchers developed a PBPK model for selegiline and its metabolites, employing virtual simulations to demonstrate bioequivalence in dermal drug development. This was achieved through a comprehensive, multi-phase, and multi-dimensional dermal absorption model. The model's predictive performance was deemed satisfactory⁸⁸.

The FDA's 2021 workshop entitled "Regulatory Utility of Mechanistic Modeling to Support Alternative Bioequivalence Approaches" offered insights into the current state of utilizing dermal PBPK modeling to support the development of TGDs. These *in silico* methodologies continue to be a prominent focus of ongoing research and investigation^{89; 90}. Furthermore, the FDA has already granted approval for a generic diclofenac sodium topical gel (1%) based on dermal PBPK modeling^{42; 81}.

4.4.4. *In vitro*-engineered substitutes for human skin

Reconstructed human skin models represent an emerging field offering the distinctive capability to simulate the response of natural skin tissue to applied pressure, chemicals, and other interactions. This generates significant interest for the regulatory industry, as these models could be utilized across various methodologies to verify equivalence between products. In the market, *in vitro* epidermal-only models, such as EpiDerm, EpiSkin, and SkinEthic, can already be found, as well as some *in vitro* full-thickness skin equivalents, like EpidermFT and StrataTest. These models could represent a standardized and reproducible alternative to natural skin, allowing the generation of more consistent data. However, more research is needed before these models can be incorporated into such methodologies^{91; 92}.

4.4.5. Cutaneous biodistribution method

In a more recent study, Quartier *et al.*³⁴ introduced an innovative approach known as the cutaneous biodistribution method. This approach allows for the assessment of drug delivery within the skin at the nanogram level across different depths with high resolution, enabling a precise quantification and localization of the drug.

In their research, Quartier *et al.*³⁴ employed an ultra-high-pressure liquid chromatography (UHPLC) combined with tandem mass spectrometry detection to measure the amount of API deposited in the skin during the *in vitro* delivery experiments. A robust cryotomography method was also applied. Data integration and analysis were performed using MassLynx software. The data provided enables the development of detailed “cutaneous biodistribution profiles”. Such profiles, applied to a specific RP, could serve as a valuable tool to evaluate the equivalence of new generic formulations. In theory, if a TGD can show that it has a statistically equivalent biodistribution profile as the RP, then the clinical effect should be on par with that of the RP. This approach is also capable of detecting changes in microstructure and alterations in drug content. However, the authors encountered an unsatisfactory evaluation within the SC. In response, they suggested combining this technique with tape stripping to overcome this limitation. Nonetheless, it is important to underscore that more work is needed to create a suitable statistical framework capable of fully harnessing the wealth of data provided by this technique³⁴.

5. Conclusion

Despite the advancements made by the scientific community in unraveling the enigmas associated with skin behaviour, it is still too early to claim that all factors are fully understood. This complex organ continues to wield a significant impact on the study of delivery of TDs, as well as on the development of TGDs. The need for the development of affordable semisolid generic products for topical use stems from the need to provide the population with accessible topical medications without compromising the quality, effectiveness, and safety of the product.

Although CETs have been the standard method for demonstrating bioequivalence of TGDs for many years, regulatory authorities are shifting their approach due to the costs and time required for conducting these studies. Consequently, *in vitro* methods and minimally invasive *in-vivo* techniques are now being considered to establish bioequivalence among TDs, enabling the possibility of a biowaiver. The widespread acceptance and successful application of tests such as VCA to demonstrate bioequivalence in topical products containing corticosteroids represent a major turning point in this regard.

In 2018, the EMA released the "Draft guideline on quality and equivalence of topical products", which outlines some of these techniques, paving the way for the acceptance of these methods in place of CETs. The concept of EPE is suggested, which, depending on the complexity of the formulation being studied, may be sufficient for granting a biowaiver through *in vitro* and/or *in vivo* methodologies. However, the guideline has faced criticism due to its strict

criteria for various parameters and methodologies presented. There are still several challenges associated with CQAs analysis and product transformation after administration, underscoring the importance of a future version of this guideline including specific recommendations for these parameters.

The FDA has also shown considerable engagement in this field, accepting VCA as an alternative to CETs since 1995, and releasing several non-binding product-specific guidelines addressing the development of TGDs. These product-specific guidelines incorporate *in vitro* techniques, alongside the evaluation of additional formulation parameters, offering an alternative pathway for establishing bioequivalence.

The increase in studies within this domain and the rapid technological progress of recent years have sparked greater interest among experts in exploring novel alternatives. Each of these methods has its own advantages and limitations, underscoring the potential for combining and complementing various approaches to facilitate the path toward establishing bioequivalence among semisolid TDs in the future. Collaborative efforts among researchers, industry experts, and regulators remain essential in overcoming the challenges inherent to the approval of semisolid TGDs.

6. References

1. MIRANDA, M. *et al.* - Topical bioequivalence: Experimental and regulatory considerations following formulation complexity. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 620 (2022). doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121705.
2. LI, D. G.; JOYCE, C.; MOSTAGHIMI, A. - Association between Market Competition and Prices of Generic Topical Dermatology Drugs. **JAMA Dermatology**. ISSN 21686068. 154:12 (2018) 1441–1446. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3798.
3. GUPTA, R.; SHAH, N. D.; ROSS, J. S. - Generic Drugs in the United States: Policies to Address Pricing and Competition. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 15326535. 105:2 (2019) 329–337. doi: 10.1002/cpt.1314.
4. BERNDT, E. R.; CONTI, R. M.; MURPHY, S. J. - The generic drug user fee amendments: An economic perspective. **Journal of Law and the Biosciences**. ISSN 20539711. 5:1 (2018) 103–141. doi: 10.1093/jlb/lisy002.
5. RANEY, S. G.; LUKE, M. C. - A new paradigm for topical generic drug products: Impact on therapeutic access. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 10976787. 82:6 (2020) 1570–1571. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.062.
6. NAVARRO-PUJOL, F. *et al.* - Pilot equivalence study comparing different batches of topical 0.025% capsaicin emulsion: Product microstructure, release, and permeation evaluation. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 13:12 (2021). doi: 10.3390/pharmaceutics13122083.
7. KWA, M. C. *et al.* - The relationship between the number of available therapeutic options and government payer (medicare part D) spending on topical drug products. **Archives of Dermatological Research**. ISSN 1432069X. 312:8 (2020) 559–565. doi: 10.1007/s00403-020-02042-9.
8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Human Medicines Evaluation Unit - **CPMP Note For Guidance On The Clinical Requirements For Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents**. CPMP/EWP/239/95. 1995. [Accessed on 06 may 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-requirements-locally-applied-locally-acting-products-containing-known_en.pdf.

9. FDA - **GDUFA Reauthorization Performance Goals and Program Enhancements Fiscal Years 2023-2027**. [Accessed on 07 may 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/153631/download>.
10. EMA - **Draft Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products**. CHMP/QWP/708282/2018. 2018. [Accessed on 07 may 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf.
11. CHANG, R. K. *et al.* - Generic development of topical dermatologic products: Formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. **AAPS Journal**. ISSN 15507416. 15:1 (2013) 41–52. doi: 10.1208/s12248-012-9411-0.
12. MENON, G. K. - New insights into skin structure: scratching the surface. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 53:1 (2002) S3–S17. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00121-7.
13. JEPPS, O. G. *et al.* - Modeling the human skin barrier - Towards a better understanding of dermal absorption. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 0169409X. 65:2 (2013) 152–168. doi: 10.1016/j.addr.2012.04.003.
14. ROBERTS, M. S. *et al.* - Topical drug delivery: History, percutaneous absorption, and product development. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 18728294. 177 (2021). doi: 10.1016/j.addr.2021.113929.
15. CHERUVU, H. S. *et al.* - Modeling percutaneous absorption for successful drug discovery and development. **Expert Opinion on Drug Discovery**. ISSN 1746045X. 15:10 (2020) 1181–1198. doi: 10.1080/17460441.2020.1781085.
16. BESNÉ, I.; DESCOMBES, C.; BRETON, L. - Effect of Age and Anatomical Site on Density of Sensory Innervation in Human Epidermis. **Arch Dermatol**. 138:11 (2002) 1445–1450. doi: 10.1001/archderm.138.11.1445.
17. Rosso, J. D. *et al.* - Understanding the Epidermal Barrier in Healthy and Compromised Skin: Clinically Relevant Information for the Dermatology Practitioner. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**. 9:4 (2016) S2-S8.
18. GALLIANO, M. F. *et al.* - Comprehensive characterization of the structure and properties of human stratum corneum relating to barrier function and skin hydration: modulation by a moisturizer formulation. **Experimental Dermatology**. ISSN 16000625. 30:9 (2021) 1352–1357. doi: 10.1111/exd.14331.

19. YOUSEF, S. *et al.* - Mechanistic Evaluation of Hydration Effects on the Human Epidermal Permeation of Salicylate Esters. **AAPS Journal**. ISSN 15507416. 19:1 (2017) 180–190. doi: 10.1208/s12248-016-9984-0.
20. ROBERTS, M. S. *et al.* - **Skin Hydration - A Key Determinant in Topical Absorption**. In: WALTERS, K.; ROBERTS, M. S, Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development -Therapeutic and Novel Approaches: Informa, New York, 2008, ISBN: 0-8493-7589-4. p. 118–128.
21. BOUWSTRA, J. A. *et al.* - Water distribution and related morphology in human stratum corneum at different hydration levels. **Journal of Investigative Dermatology**. ISSN 0022202X. 120:5 (2003) 750–758. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12128.x.
22. LODÉN, M. - Effect of moisturizers on epidermal barrier function. **Clinics in Dermatology**. ISSN 0738081X. 30:3 (2012) 286–296. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.015.
23. NIKOLOVSKI, J. *et al.* - Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. **Journal of Investigative Dermatology**. ISSN 15231747. 128:7 (2008) 1728–1736. doi: 10.1038/sj.jid.5701239.
24. SAUERMAN, K. *et al.* - Age related changes of human skin investigated with histometric measurements by confocal laser scanning microscopy in vivo. **Skin Research and Technology**. 8 (2002) 52–56. doi: 10.1046/j.0909-752x.2001.10297.x.
25. CHOI, E. H. - Aging of the skin barrier. **Clinics in Dermatology**. ISSN 18791131. 37:4 (2019) 336–345. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.009.
26. PROKSCH, E. - pH in nature, humans and skin. **Journal of Dermatology**. ISSN 13468138. 45:9 (2018) 1044–1052. doi: 10.1111/1346-8138.14489.
27. BRADDY, A. C. *et al.* - Survey of International Regulatory Bioequivalence Recommendations for Approval of Generic Topical Dermatological Drug Products. **AAPS Journal**. ISSN 15507416. 17:1 (2015) 121–133. doi: 10.1208/s12248-014-9679-3.
28. CHIANG, A.; TUDELA, E.; MAIBACH, H. I. - Percutaneous absorption in diseased skin: An overview. **Journal of Applied Toxicology**. ISSN 0260437X. 32:8 (2012) 537–563. doi: 10.1002/jat.1773.

29. GATTU, S.; MAIBACH, H. I. - Enhanced absorption through damaged skin: An overview of the in vitro human model. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605527. 23:4 (2010) 171–176. doi: 10.1159/000288163.
30. HWA, C. *et al.* - Skin biology. **Dermatologic Therapy**. ISSN 1396-0296. 24 (2011) 464–470. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01460.x.
31. GATTU, S.; MAIBACH, H. I. - Modest but increased penetration through damaged skin: An overview of the in vivo human model. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605527. 24:1 (2010) 2–9. doi: 10.1159/000314995.
32. HALLING-OVERGAARD, A. S. *et al.* - Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. **British Journal of Dermatology**. ISSN 13652133. 177:1 (2017) 84–106. doi: 10.1111/bjd.15065.
33. GRICE, J. E. *et al.* - Relative uptake of minoxidil into appendages and stratum corneum and permeation through human skin in vitro. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 15206017. 99:2 (2010) 712–718. doi: 10.1002/jps.21856.
34. QUARTIER, J. *et al.* - Cutaneous biodistribution: A high-resolution methodology to assess bioequivalence in topical skin delivery. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 11:9 (2019). doi: 10.3390/pharmaceutics11090484.
35. RANEY, S. G. *et al.* - Cutaneous Pharmacokinetic Approaches to Compare Bioavailability and/or Bioequivalence for Topical Drug Products. **Dermatologic Clinics**. ISSN 15580520. 40:3 (2022) 319–332. doi: 10.1016/j.det.2022.02.007.
36. LU, M. *et al.* - Advance in bioequivalence assessment of topical dermatological products. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 2221285X. 11:6 (2016) 700–707. doi: 10.1016/j.ajps.2016.04.008.
37. MIRANDA, M. *et al.* - Topical bioequivalence: Experimental and regulatory considerations following formulation complexity. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 620 (2022). doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121705.
38. ILIĆ, T.; PANTELIĆ, I.; SAVIĆ, S. - The implications of regulatory framework for topical semisolid drug products: From critical quality and performance attributes towards establishing bioequivalence. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 13:5 (2021). doi: 10.3390/pharmaceutics13050710.
39. FDA - **Draft Guidance on Acyclovir**. 2022. [Accessed on 20 June 2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021478.pdf.

40. FDA - **Draft Guidance on Metronidazole**. 2022. [Accessed on 25 June 2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021789.pdf.
41. FDA - **Draft Guidance on Acyclovir**. 2022. [Accessed on 25 June 2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_018604.pdf.
42. FDA - **Draft Guidance Diclofenac Sodium**. 2022. [Accessed on 25 June 2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022122.pdf.
43. SIVARAMAN, A.; BANGA, A. - Quality by design approaches for topical dermatological dosage forms. **Research and Reports in Transdermal Drug Delivery**. (2015) 9–21. doi: 10.2147/rrtd.s82739.
44. PLEGUEZUELOS-VILLA, M. *et al.* - Relationship between rheological properties, in vitro release and in vivo equivalency of topical formulations of diclofenac. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 572 (2019). doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118755.
45. YACOBI, A. *et al.* - Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 31:4 (2014) 837–846. doi: 10.1007/s11095-013-1259-1.
46. CFR - **Code of Federal Regulations Title 21**. CFR 314.94(a). 2023. . [Accessed on 1 July 2023]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.94>.
47. FDA; CDER - **Evaluation of Therapeutic Equivalence**. 2022. [Accessed 4 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/160054/download?fbclid=IwAR1qjyp-1WqZUWvKfKQcCsMXrn6F1JkljjM8iPzCSK2vQBTvRBSHZ5ckzXg>.
48. FDA; CDER; - **Guidance for Industry Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs**. 2011. [Accessed on 4 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Submission-of-Summary-Bioequivalence-Data-for-Abbreviated-New-Drug-Applications.pdf>.
49. FDA; CDER; - **Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations**. 43rd Edition. 2023. [Accessed on 14 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71474/download>.
50. STERN, S. *et al.* - Research and Education Needs for Complex Generics. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 38:12 (2021) 1991–2001. doi: 10.1007/s11095-021-03149-y.

51. FDA – **Notice of Withdrawal: Draft Guidance for Industry on Topical Dermatological Drug Product NDAs and ANDAs-In Vivo Bioavailability, Bioequivalence, In Vitro Release and Associated Studies**. 2002. [Accessed on 14 July 2023]. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2002-05-17/pdf/02-12326.pdf>.
52. N'DRI-STEMPFER, B. *et al.* - Improved bioequivalence assessment of topical dermatological drug products using dermatopharmacokinetics. **Pharmaceutical Research**. ISSN 07248741. 26:2 (2009) 316–328. doi: 10.1007/s11095-008-9742-9.
53. FDA - **Topical Dermatologic Corticosteroids in Vivo Bioequivalence**. 1995. [Accessed on 10 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/70931/download>.
54. FDA - **Topical Dermatologic Corticosteroids: In Vivo Bioequivalence Guidance for Industry: Draft Guidance**. 2022. [Accessed on 22 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/162457/download>.
55. TIFFNER, K. I. *et al.* - A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5%. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 535:1–2 (2018) 217–227. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.049.
56. FDA - **Physicochemical and Structural (Q3) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs Guidance for Industry: Draft Guidance**. 2022. [Accessed on 22 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/162471/download>.
57. JIN, X.; IMRAN, M.; MOHAMMED, Y. - Topical Semisolid Products—Understanding the Impact of Metamorphosis on Skin Penetration and Physicochemical Properties. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 14:11 (2022). doi: 10.3390/pharmaceutics14112487.
58. MOHAN, V.; WAIRKAR, S. - Current regulatory scenario and alternative surrogate methods to establish bioequivalence of topical generic products. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. ISSN 17732247. 61 (2021). doi: 10.1016/j.jddst.2020.102090.
59. FDA; CRCG - **IVRT and IVPT Methods: Best Practices and Scientific Considerations for ANDA Submissions**. 2021. [Accessed on 26 August 2023]. Available from: <https://www.complexgenerics.org/IVRTIVPT/>.
60. SHAH, V. P. *et al.* - A science based approach to topical drug classification system (TCS). **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 491:1–2 (2015) 21–25. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.011.

61. MIRANDA, M. *et al.* - Bioequivalence of topical generic products. Part 2. Paving the way to a tailored regulatory system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 18790720. 122 (2018) 264–272. doi: 10.1016/j.ejps.2018.07.011.
62. SHAH, V. P. *et al.* - In vitro release test (IVRT): Principles and applications. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 626 (2022). doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122159.
63. FDA - **SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms; Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation**. 1997. [Accessed on 28 July 2023]. Available from: <https://www.fda.gov/media/71141/download>.
64. NAMJOSHI, S. *et al.* - Quality by design: Development of the quality target product profile (QTPP) for semisolid topical products. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 12:3 (2020). doi: 10.3390/pharmaceutics12030287.
65. EMA - **ICH Guideline Q8 (R2) on Pharmaceutical Development**. 2009. [Accessed on 28 July 2023]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf.
66. KAMAL, N. S. *et al.* - Identification of critical formulation parameters affecting the in vitro release, permeation, and rheological properties of the acyclovir topical cream. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 590 (2020) 119914. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119914.
67. ZHANG, L.; MAO, S. - Application of quality by design in the current drug development. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 2221285X. 12:1 (2017) 1–8. doi: 10.1016/j.ajps.2016.07.006.
68. POLITIS, S. N. *et al.* - Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. ISSN 15205762. 43:6 (2017) 889–901. doi: 10.1080/03639045.2017.1291672.
69. MANGAS-SANJUÁN, V. *et al.* - Assessment of the inter-batch variability of microstructure parameters in topical semisolids and impact on the demonstration of equivalence. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 11:10 (2019). doi: 10.3390/pharmaceutics11100503.

70. MIRON, D. S. *et al.* - Are European marketed acyclovir 5% cream products similar? Comparison with EU and US reference product. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. ISSN 15205762. 47:6 (2021) 990–1000. doi: 10.1080/03639045.2021.1957921.
71. HABJANIČ, N.; KEREK KOS, M.; KRISTAN, K. - Sensitivity of Different In Vitro Performance Tests and Their In Vivo Relevance for Calcipotriol/Betamethasone Ointment. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 37:3 (2020). doi: 10.1007/s11095-020-2766-5.
72. FRANZ, T. J.; LEHMAN, P. A.; RANEY, S. G. - Use of excised human skin to assess the bioequivalence of topical products. **Skin Pharmacology and Physiology**. ISSN 16605527. 22:5 (2009) 276–286. doi: 10.1159/000235828.
73. LEHMAN, P. A.; FRANZ, T. J. - Assessing topical bioavailability and bioequivalence: A comparison of the in vitro permeation test and the vasoconstrictor assay. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 31:12 (2014) 3529–3537. doi: 10.1007/s11095-014-1439-7.
74. SHIN, S. H. *et al.* - Cutaneous Pharmacokinetics of Acyclovir Cream 5% Products: Evaluating Bioequivalence with an In Vitro Permeation Test and an Adaptation of Scaled Average Bioequivalence. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 37:10 (2020). doi: 10.1007/s11095-020-02821-z.
75. AKOMEAH, F. K.; MARTIN, G. P.; BROWN, M. B. - Variability in human skin permeability in vitro: Comparing penetrants with different physicochemical properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 15206017. 96:4 (2007) 824–834. doi: 10.1002/jps.20773.
76. RANEY, S. G. *et al.* - Pharmacokinetics-Based Approaches for Bioequivalence Evaluation of Topical Dermatological Drug Products. **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 11791926. 54:11 (2015) 1095–1106. doi: 10.1007/s40262-015-0292-0.
77. ESCOBAR-CHÁVEZ, J. J. *et al.* - The Tape-Stripping Technique as a Method for Drug Quantification in Skin. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**. 11:1 (2008) 104–130. doi: 10.18433/j3201z.
78. PENSADO, A. *et al.* - Stratum Corneum Sampling to Assess Bioequivalence between Topical Acyclovir Products. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 36:12 (2019). doi: 10.1007/s11095-019-2707-3.
79. RUSSELL, L. M.; GUY, R. H. - Measurement and prediction of the rate and extent of drug delivery into and through the skin. **Expert Opinion on Drug Delivery**. ISSN 17425247. 6:4 (2009) 355–369. doi: 10.1517/17425240902865561.

80. OZDIN, D.; KANFER, I.; DUCHARME, M. P. - Novel Approach for the Bioequivalence Assessment of Topical Cream Formulations: Model-Based Analysis of Tape Stripping Data Correctly Concludes BE and BIE. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 37:2 (2020). doi: 10.1007/s11095-019-2724-2.
81. TSAKALOZOU, E.; BABISKIN, A.; ZHAO, L. - Physiologically-based pharmacokinetic modeling to support bioequivalence and approval of generic products: A case for diclofenac sodium topical gel, 1%. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**. ISSN 21638306. 10:5 (2021) 399–411. doi: 10.1002/psp4.12600.
82. GARCÍA ORTIZ, P. *et al.* - Impact of adult atopic dermatitis on topical drug penetration: Assessment by cutaneous microdialysis and tape stripping. **Acta Dermato-Venereologica**. ISSN 00015555. 89:1 (2009) 33–38. doi: 10.2340/00015555-0562.
83. HOLMGAARD, R. *et al.* - Comparison of open-flow microperfusion and microdialysis methodologies when sampling topically applied fentanyl and benzoic acid in human dermis *ex vivo*. **Pharmaceutical research**. ISSN 1573904X. 29:7 (2012) 1808–1820. doi: 10.1007/s11095-012-0705-9.
84. FÖRSTER, M. *et al.* - Confocal raman microspectroscopy of the skin. **European Journal of Dermatology**. ISSN 11671122. 21:6 (2011) 851–863. doi: 10.1684/ejd.2011.1494.
85. MATEUS, R. *et al.* - A new paradigm in dermatopharmacokinetics-Confocal Raman spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 03785173. 444:1–2 (2013) 106–108. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.036.
86. MEDENDORP, J. P. *et al.* - Near infrared spectrometry for the quantification of human dermal absorption of econazole nitrate and estradiol. **Pharmaceutical Research**. ISSN 07248741. 24:1 (2007) 186–193. doi: 10.1007/s11095-006-9140-0.
87. MEDENDORP, J. *et al.* - Near-infrared spectrometry for the quantification of dermal absorption of econazole nitrate and 4-cyanophenol. **Pharmaceutical Research**. ISSN 07248741. 23:4 (2006) 835–843. doi: 10.1007/s11095-006-9749-z.
88. PUTTREVU, S. K. *et al.* - Physiologically based pharmacokinetic modeling of transdermal selegiline and its metabolites for the evaluation of disposition differences between healthy and special populations. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 12:10 (2020) 1–28. doi: 10.3390/pharmaceutics12100942.

89. TSAKALOZOU, E. *et al.* - Mechanistic modeling of drug products applied to the skin: A workshop summary report. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**. ISSN 21638306. 12:5 (2023) 575–584. doi: 10.1002/psp4.12893.
90. FDA; CRCG - **Regulatory Utility of Mechanistic Modeling to Support Alternative Bioequivalence Approaches**. 2021. [Accessed on 26 August 2023]. Available from: <https://www.complexgenerics.org/PBPK2021/>.
91. SUHAIL, S. *et al.* - Engineered Skin Tissue Equivalents for Product Evaluation and Therapeutic Applications. **Biotechnology Journal**. ISSN 18607314. 14:7 (2019). doi: 10.1002/biot.201900022.
92. AGONIA, A. S. *et al.* - Reconstructed Human Epidermis: An Alternative Approach for In Vitro Bioequivalence Testing of Topical Products. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 14:8 (2022). doi: 10.3390/pharmaceutics14081554.