

ACETATO DE GLATIRAMER: COMPARACIÓN DE METODOLOGÍAS DE CONTROL DE CALIDAD EN PRODUCTOS COMERCIALIZADOS EN ARGENTINA

Glatiramer acetate: comparison of quality control methodologies in products commercialized in Argentina

Sofía Bampi^{a*}, Lucía Bitonte^{a*}, M. Victoria Cid^{a*}, Karla Freire^{a*}, Ailen García^{a*}, Gastón Mariani^{a*}, Dante Navalesi^{a*}, Emilia Ojeda Zachara^{a*}, Facundo Taborda^{a*}, Regina Zaccardo^{a*}, Yanina Rodríguez^b, Matías Gómez^b.

^a *Integrantes de la Residencia en Control de Calidad de Medicamentos.*

^b *Revisores técnicos e institucionales del artículo.*

Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, Instituto Nacional de Medicamentos.

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Buenos Aires, Argentina.

Contacto: regina.zaccardo@anmat.gob.ar

* *Estos autores contribuyeron equitativamente al desarrollo del trabajo.*

Recibido: 23 de junio de 2020. Aprobado: 09 de diciembre de 2020.

RESUMEN

El acetato de glatiramer es un péptido sintético comprendido dentro del grupo de drogas complejas no biológicas y está indicado como inmunomodulador para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Actualmente, se encuentran en el mercado nacional tres productos comercializados que contienen acetato de glatiramer como principio activo, todos ellos en la forma farmacéutica solución inyectable. El objetivo de este trabajo fue realizar un relevamiento de los ensayos realizados en el control de calidad de los mismos. Para ello, se exploró la base de datos de trámites de registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y se realizó una búsqueda bibliográfica respecto a la temática. Tras analizar los diferentes métodos de control, se verificó que todos los laboratorios titulares efectúan ensayos generales para la forma solución inyectable mientras que, respecto a los análisis relacionados exclusivamente con la naturaleza del ingrediente farmacéutico activo, se observaron diferencias en los tipos de ensayos a realizar. Esto plantea el desafío de armonizar y definir aquellos ensayos obligatorios en el control de calidad de esta clase de medicamentos. Los antecedentes de registro de los productos actualmente comercializados son una herramienta sumamente útil para tal propósito. Este relevamiento crea un escenario que permite proyectar y trabajar para aunar y definir especificaciones y requisitos técnicos mínimos a considerarse necesarios.

Palabras clave: acetato de glatiramer, inmunomodulador, péptido sintético, control de calidad.

ABSTRACT

Glatiramer acetate is a synthetic peptide within the group of non-biological complex drugs, and it is indicated as an immunomodulator for the treatment of multiple sclerosis. Currently, there are three products which are commercialized in the national market that contain glatiramer acetate as the active ingredient, all of them in the form of pharmaceutical injectable solution. The objective of this work is to perform a survey of the tests carried out in their quality control. For this purpose, the database of registration procedures of the National Administration of Medicines, Food and Medical Technology was explored, and a bibliographic search on the subject was carried out as well. After analyzing the different control methods, it was shown that all the owning laboratories carry out general tests for the injectable solution form, while in relation to the analyses related exclusively to the nature of the active pharmaceutical ingredient, some differences were observed in the tests to be carried out. The challenge then remains to define the tests that should be mandatory in the quality control of these products. The registration records of the currently marketed products are an extremely useful tool for this purpose. This survey creates a scenario that allows to project and work to combine and define the specifications and minimum technical requirements to be considered necessary.

Keywords: glatiramer acetate, immunomodulator, synthetic peptide, quality control.

INTRODUCCIÓN

El acetato de glatiramer o glatiramer (AG), n° de CAS 147245-92-9, es una mezcla de sales de copolímeros sintéticos formados por cuatro aminoácidos naturales: L-alanina, L-lisina, L-glutámico y L-tirosina (Figura 1), en una relación molar constante de 0,43: 0,34: 0,14: 0,09. Los péptidos de esta mezcla heterogénea varían en secuencia y longitud, lo que determina que cada una presenta diferentes pesos moleculares y propiedades fisicoquímicas^[1,2]. Sin embargo, la distribución del tamaño de estos copolímeros es estrecha respecto de otros productos de síntesis, los cuales se desarrollan a partir del acoplamiento de los monómeros constituyentes. En este sentido, el peso molecular promedio varía entre 5 a 9 kDa (kilodaltons)^[1-3].

El AG forma parte del grupo de drogas complejas no biológicas (*Non Biological Complex Drugs*, NBCD)^[2]. En estos casos, como también ocurre con los principios activos de origen biológico, la calidad depende considerablemente del proceso de elaboración^[3]. Estas NBCD se caracterizan por estar constituidas por varias moléculas estrechamente relacionadas que no se pueden aislar, cuantificar, caracterizar o describir por completo mediante ensayos analíticos fisicoquímicos convencionales^[4].

Inicialmente los productos polipeptídicos terapéuticos eran considerados en su totalidad, bajo la definición contemplada en la Disposición ANMAT 7075/2011, como productos biológicos. Actualmente, se distingue a los péptidos terapéuticos sintéticos de aquellos obtenidos por métodos de ADN recombinante o extracción/obtención a partir de un ser vivo, adjudicado principalmente a la diferencia de sus tamaños, y a que los primeros pueden tener estructuras químicas que no llegan a darse usualmente en péptidos y proteínas. Esas cualidades posibilitan una caracterización de su estructura con una adecuada batería de ensayos fisicoquímicos^[5,6].

Las propiedades fisicoquímicas de los materiales de partida y el esquema de reacción son fundamentales para determinar que las secuencias de los péptidos sintéticos no sean completamente al azar. Sin embargo, aunque el proceso se encuentre estrictamente controlado, existen variaciones, lote a lote, en la estructura primaria de los copolímeros. Por este motivo es que se conoce al conjunto de todos estos péptidos como glatiramoides^[1].

El mecanismo de acción del acetato de glatiramer (conocido también como copolímero 1) todavía no está completamente dilucidado, pero se cree que actuaría modulando la respuesta

innata y adaptativa del sistema inmunitario ocasionando una acción antiinflamatoria y neuroprotectora^[7,8].

Por su composición similar a la proteína básica de la mielina, el AG se diseñó inicialmente para inducir encefalomiелitis autoinmune experimental, como modelo animal de la esclerosis múltiple. Sin embargo, los estudios en animales demostraron su eficacia para prevenir y suprimir esta enfermedad^[9].

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune que afecta al sistema nervioso central generando una alteración en la capacidad para conducir los impulsos eléctricos^[10-12]. El diagnóstico de esta enfermedad autoinmune^[12,13] se basa en la evaluación clínica, imágenes de las "placas escleromatosas" mediante resonancia magnética y pruebas complementarias^[13]. Por otra parte, el tratamiento farmacológico puede dividirse en tres categorías: tratamiento de los brotes, sintomatológico y modificador de la enfermedad. Dentro de este último grupo, que intenta reducir el número de brotes y retrasar la evolución de la enfermedad, se encuentra el AG, el cual pertenece a la familia de los inmunomoduladores. En particular, suele reservarse su uso para la esclerosis múltiple recurrente remitente (EMRR)^[10-14].

En el ámbito internacional, el primer medicamento conteniendo AG fue aprobado para su comercialización en el año 1996 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA), para reducir la frecuencia de las recaídas en pacientes con EMRR^[15]. La presentación registrada fue una inyección subcutánea de 20 mg/mL. Por su parte, en Europa, la aprobación fue obtenida a principios de los años 2000, inicialmente en el Reino Unido, para luego extenderse a otros países de la Unión Europea^[16]. En Argentina, el primer producto con AG como principio activo obtuvo la autorización de registro por parte de la ANMAT en el año 1997. Posteriormente, se aprobaron ampliaciones en las indicaciones por las tres agencias reguladoras mencionadas^[17,18]. Tanto en el ámbito nacional como internacional, debieron pasar más de 10 años para que se aprobaran productos de un origen diferente al innovador con AG de 20 mg/mL^[19-21]. En el caso de Estados Unidos, la aprobación por parte de FDA se realizó basada en una exhaustiva caracterización funcional y estructural del péptido, pero no se realizaron ensayos clínicos^[22]. La situación fue distinta en Europa, donde la agencia reguladora europea (*European Medicines Agency*, EMA) además solicitó, para la aprobación del similar de 20 mg/ml, la demostración

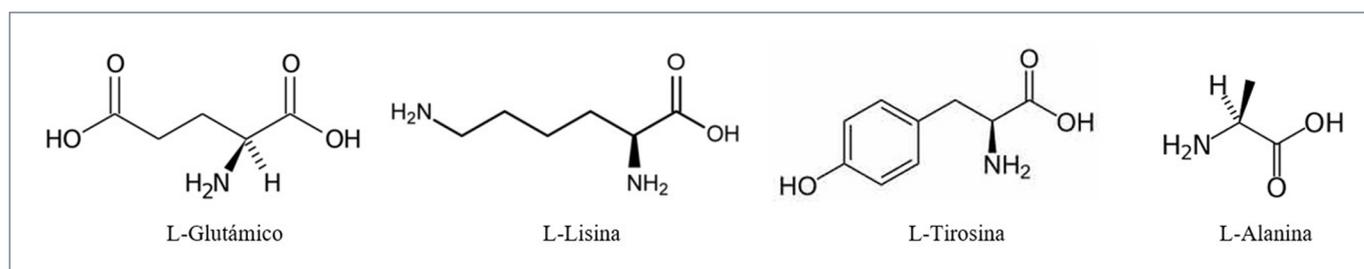


FIGURA 1. AMINOÁCIDOS CONSTITUYENTES DE LOS PÉPTIDOS DE GLATIRAMER.

de equivalencia terapéutica *in vivo*^[23]. Cuando el laboratorio multifuente decidió ampliar la concentración a 40 mg/ml, la misma se aprobó realizando una estrategia comparativa tipo puente, basada en el estudio clínico de la dosis de 20 mg/mL del innovador y del propuesto, la comparación de calidad *in vitro* entre ambas dosis del multifuente y entre las concentraciones de 40 mg/mL de ambas firmas^[3,24,25].

Al igual que en el caso de las agencias reguladoras FDA y EMA, los productos conteniendo AG aprobados por la ANMAT, se encuentran en la forma farmacéutica solución inyectable, de aplicación subcutánea, en una presentación de jeringa prellenada de 1 mL y en concentraciones de 20 y 40 mg/mL.

En la **Figura 2** se expone, en orden cronológico, los hitos respecto a las autorizaciones por las diferentes agencias regulatorias.

Actualmente no se encuentra codificada la metodología de control de calidad del principio activo AG ni del producto terminado AG inyectable en Farmacopea Argentina ni en farmacopeas internacionalmente reconocidas. Con el objetivo de relevar los ensayos que son aplicables a este producto terminado inyectable, se realizó una comparación de las técnicas de control de calidad de los tres laboratorios que comercializan, al momento, esta especialidad medicinal en Argentina.

Para relevar la información se exploró la base de datos de trámites de registro de la ANMAT enfocado en los ensayos y las metodologías de control empleadas por cada laboratorio titular de la especialidad medicinal. Adicionalmente, para el análisis posterior, también se consultó bibliografía acerca de los productos de AG aprobados en diferentes países y las diferentes metodologías utilizadas en su caracterización o comparación frente al innovador.

Comparación de las metodologías de control de calidad del producto terminado

Del relevamiento realizado surgen los siguientes ítems a resaltar respecto a los ensayos físico-químicos y farmacotécnicos:

- 1- Aspecto: se debe determinar el color, la claridad y la ausencia de partículas extrañas. Dos de los laboratorios realizan la determinación del color mediante comparación visual con soluciones de referencia, mientras que el otro lo efectúa por inspección visual. Respecto a la opalescencia, uno de ellos efectúa la evaluación por comparación con preparaciones de referencia.
- 2- pH: Determinación potenciométrica en todos los casos con rangos comprendidos entre 5,5-7,0.
- 3- Partículas subvisibles: En los tres casos se siguen las mismas recomendaciones indicadas en el capítulo "Partículas en inyectables" de la Farmacopea Argentina 7ma Edición, respetando las especificaciones para un volumen menor a 100 mL, es decir, menos de 6000 partículas iguales o mayores a 10 µm y menos de 600 partículas iguales o mayores a 25µm por unidad.
- 4- Volumen extraíble: Se calcula considerando la densidad de la solución y la masa del contenido de cada jeringa prellenada analizada. Uno de los laboratorios realiza la determinación como control de proceso.
- 5- Identificación: un laboratorio utiliza cromatografía en capa delgada (TLC), otro laboratorio realiza el ensayo por espectrofotometría ultravioleta (UV) y el restante utiliza cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) en simultáneo con la valoración.
- 6- Valoración: Dos de los productos son analizados por HPLC, uno aplicando el fundamento de exclusión molecular y el otro de intercambio iónico. El tercero emplea espectrofotometría UV.

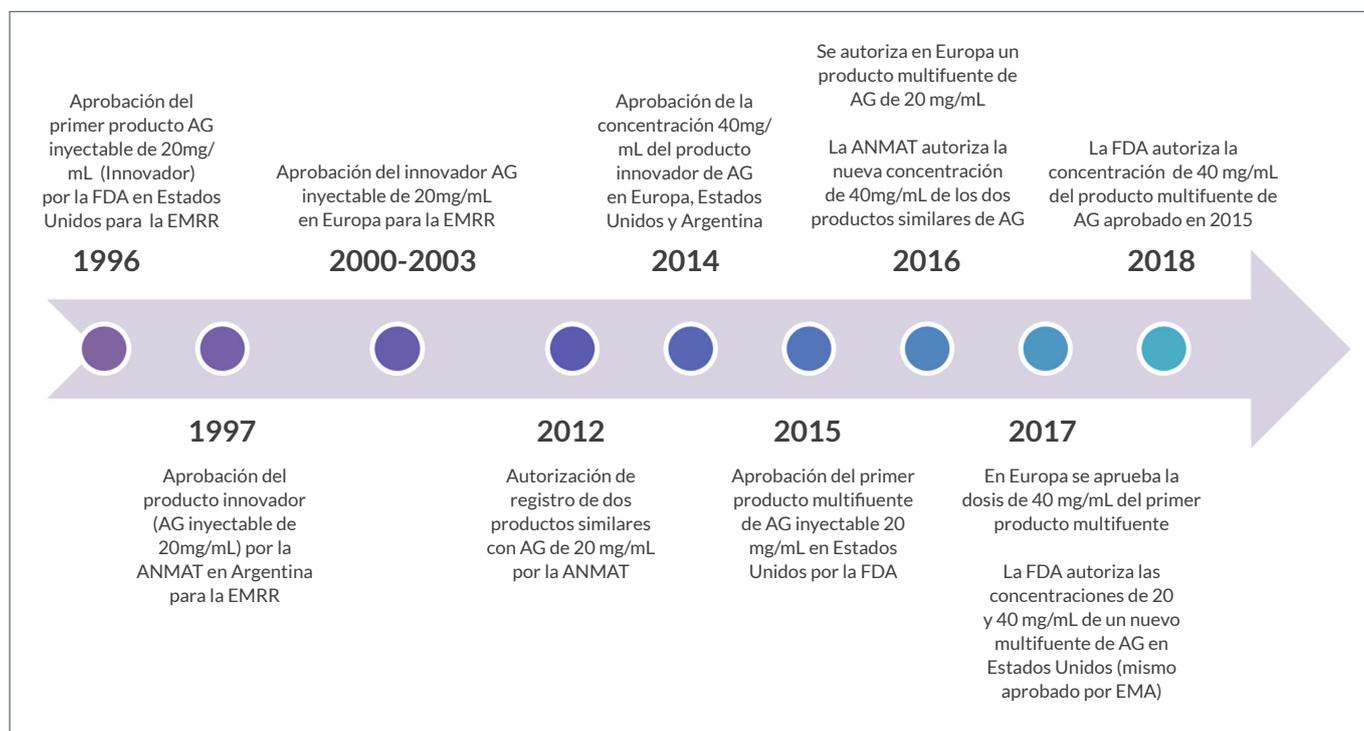


FIGURA 2. LÍNEA DE TIEMPO QUE EVIDENCIA LAS AUTORIZACIONES A NIVEL NACIONAL E INTERNACIONAL DE LAS ESPECIALIDADES MEDICINALES CON AG.

El contenido de AG debe estar comprendido entre el 90,0% y el 110,0% del valor declarado en el rótulo.

7- Distribución de peso molecular: Los productos no presentan un peso molecular único, sino que poseen una distribución condicionada por las cadenas de polímeros de longitud variable (son polidispersos). Para esta determinación se utiliza la técnica de exclusión molecular (SEC), conocida generalmente como cromatografía por permeación en gel (GPC) cuando es aplicada a polímeros. Sólo dos laboratorios emplean esta cromatografía para el análisis sobre el producto terminado; pero difieren en el tipo de detector, en un caso se utiliza un detector de índice de refracción mientras que en el otro se utiliza un detector ultravioleta.

8- Composición de aminoácidos: Sólo un laboratorio aplica este ensayo en el producto terminado. La determinación se realiza por HPLC en fase reversa con detector de fluorescencia previa hidrólisis y derivatización de la muestra.

9- Determinación de aminoácidos libres: Este ensayo se realiza aplicando una separación por HPLC en fase reversa con detector de aerosol cargado. Sólo uno de los laboratorios estableció su aplicación sobre el producto terminado

10- Impurezas: Cada laboratorio realiza un método propio de cromatografía. Uno de ellos no realiza este ensayo sobre el producto terminado, aplicándolo en la materia prima de AG.

11- Contenido de ácido acético: este compuesto es el que participa en la confección de las sales de los copolímeros. Su presencia se determina por HPLC siguiendo las recomendaciones de la monografía de esta sustancia en farmacopeas. Uno de los laboratorios lo realiza en el control del producto terminado.

A continuación, en la **Figura 3**, se muestra que, a pesar que los ensayos específicos para la formulación con AG no están codificados, todos los laboratorios coinciden en los ensayos principales de caracterización e identificación.

En lo que respecta a los ensayos microbiológicos, por tratarse de un producto inyectable, las tres metodologías incluyen el ensayo de esterilidad y de endotoxinas bacterianas, basándose en las especificaciones y recomendaciones que las farmacopeas explicitan para esta forma farmacéutica.

En el proceso de registro de estos productos, se realizan extensas caracterizaciones que incluyen además de los aspectos fisicoquímicos y microbiológicos, ensayos de caracterización biológica que ayudan a establecer un perfil o identidad antigénica, que se encuentra completamente ligada a su mecanismo de acción. Las técnicas de control de producto terminado tienen como objetivo principal asegurar la homogeneidad entre lotes y la inalterabilidad de los mismos respecto al aprobado por las autoridades regulatorias, siempre que se mantengan, a su vez, los procesos productivos. De esta forma, metodologías más exhaustivas permiten una mejor caracterización y, en consecuencia, mayor seguridad respecto al producto liberado.

Teniendo en cuenta esta premisa y basándose en la bibliografía consultada, se recomienda la aplicación de técnicas que proporcionen información adicional acerca de la estructura primaria de los péptidos al determinar el perfil de cargas de la mezcla. La electroforesis de enfoque isoeléctrico capilar (IEF) es una técnica que cumple con esta proposición y permite detectar variaciones entre lotes de glatiramoides producidos

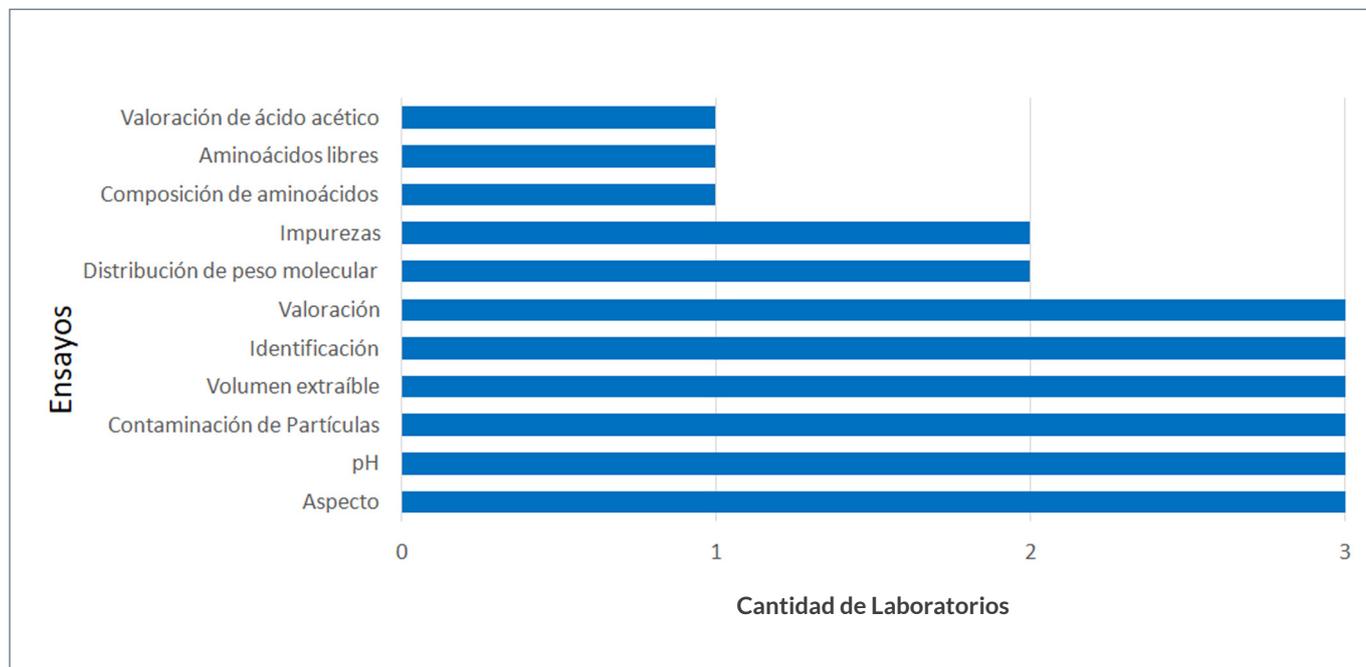


FIGURA 3. COMPARACIÓN DE LOS ENSAYOS FÍSICO-QUÍMICOS Y FARMACOTÉCNICOS REALIZADOS SOBRE LOS PRODUCTOS TERMINADOS EVALUADOS.

por diferentes procesos de fabricación, lo que permite un mejor control del producto^[2]. De manera análoga, la cromatografía de intercambio iónico, basada en una separación no destructiva de la mezcla de polipéptidos según la intensidad de la carga superficial de sus componentes, permitiría obtener perfiles de las subpoblaciones de polipéptidos en base a su carga, reflejando desde las características de composición de la mezcla hasta las estructuras primarias de los péptidos. Esta distribución de cargas es considerada uno de los atributos clave que afectaría las propiedades de unión de los antígenos mediante las células presentadoras de antígenos a las células T, por lo que impactarían en la respuesta inmunológica al producto y, en consecuencia, en la potencia y acción de AG en el individuo^[26]. Otra técnica que contribuye a evidenciar la identidad antigénica de las estructuras poliméricas es la de reconocimiento específico del AG utilizando anticuerpos monoclonales y/o policlonales mediante un inmunoensayo adecuado^[26].

Estas recomendaciones para los protocolos de liberación de lotes lograrían un control más sofisticado del proceso productivo y permitiría delinear un mejor seguimiento de las estructuras de esta mezcla de péptidos sintéticos.

La bibliografía consultada coincide en concluir que los análisis de los fragmentos de los péptidos por escisión química o enzimática no son lo suficientemente sensibles como para discriminar variaciones en la composición de los copolímeros de AG, por lo que no contribuiría al control lote a lote del producto^[2,3].

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En base a la información obtenida respecto de la documentación evaluada, se puede destacar que, si bien actualmente no se encuentra la monografía compendiada del producto terminado AG inyectable en la Farmacopea Argentina ni en aquellas internacionalmente reconocidas, los laboratorios efectúan ensayos que permiten evidenciar condiciones adecuadas de calidad, seguridad y eficacia. Desde este punto de vista, las metodologías establecidas por los tres laboratorios, incluyen ensayos necesarios para poder identificar, valorar y caracterizar un producto en sus rasgos fisicoquímicos, farmacotécnicos y microbiológicos. Las determinaciones de estos dos últimos aspectos son realizadas en los tres productos comparados, esencialmente de manera similar, y son las consideradas indispensables para una forma farmacéutica inyectable. Respecto a los ensayos físico-químicos, si bien los laboratorios difieren en algunas de las técnicas empleadas o en la instancia de su realización, todas permiten obtener información concreta y relevante a la hora de realizar el control de calidad de un producto de administración parenteral. En este punto, es importante destacar que se están comenzando a redactar, tanto en la Farmacopea Europea como en la de los Estados Unidos, documentos borradores (*drafts*) de monografías de AG^[27,28].

Si bien los requerimientos necesarios al momento de registro de productos de AG, de su comparabilidad frente al producto innovador o de liberación de lotes son establecidos por cada agencia regulatoria, éstas coinciden en la importancia de

evaluar aspectos fisicoquímicos relacionados a los parámetros de distribución de peso molecular. El AG al ser una mezcla polipeptídica compleja, se puede caracterizar mediante metodologías de distribución de peso molecular que reflejen la distribución general de los polipéptidos en la mezcla compleja, según su tamaño y abundancia relativa; y metodologías consideradas de alta resolución que aborden una caracterización conformacional integral como el uso de sistemas GPC/SEC de detectores múltiples^[26]. Los parámetros de peso molecular y distribución (Mn, Mw, Mz), radio hidrodinámico (Hr, que caracteriza el tamaño efectivo medio de los péptidos), viscosidad intrínseca (IV; la contribución de los péptidos a la viscosidad global de la solución, inversa de la densidad molecular) y polidispersidad (Pd; una medida de la uniformidad de la mezcla de polipéptidos con respecto a la distribución del peso molecular) serán propios de la mezcla polipeptídica característica de cada producto^[26].

La evaluación realizada en este trabajo se enfoca en el producto terminado AG inyectable. En este punto, cabe aclarar que ciertas determinaciones del principio activo, como la composición de aminoácidos, pueden realizarse en la instancia de control de materia prima.

Si bien se requieren más estudios para establecer las relaciones entre diferencias fisicoquímicas propias de los diferentes productos, y la eficacia terapéutica, no deja de ser un asunto a tener en cuenta para la correcta caracterización del producto de AG.

El relevamiento realizado refleja la situación actual en Argentina en relación al control de calidad del producto AG inyectable y crea un escenario desde donde es posible proyectar propuestas para acotar especificaciones e incluir requisitos técnicos adicionales. Esto permitiría mejorar la caracterización de esta formulación con NBCD, optimizando la fiscalización acorde a los objetivos de la ANMAT en favor de la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Varkony H, Weinstein V, Klinger E, Sterling J, Cooperman H, Komlos T et al. The glatiramide class of immunomodulatory drugs. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):657-68.
- 2- Vera Weinstein, Rivka Schwartz, Iris Grossman, Benjamin Zeskind and J. Michael Nicholas. Glatiramoids. En Daan J.A. Crommelin Jon S. B. de Vlieger. *Non-Biological Complex Drugs*. Springer. Switzerland; 2015:p.107-148.
- 3- P. Rocca, I. Eberinib, U.M. Musazzia, S. Franzèa, P. Minghettia, Minghetti et al. Glatiramer acetate: A complex drug beyond biologics. *Eur J Pharm Sci*. 2019 May 15; 133:8-14.
- 4- Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide Therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):122-8.
- 5- S. Bampi, L. Bitonte, M.V. Cid, G. Mariani, E. Ojeda Zachara, M. Baldut et al. Péptidos Sintéticos: Actualización. Próximos Desafíos Desde El Enfoque Regulatorio. *Revista Ciencia Reguladora*. 2019; Ed :21-27.
- 6-European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Technical Guide for the elaboration of monographs on synthetic peptides and recombinant DNA proteins. 2nd Revision, Edition 2018.

- 7- T. Prod'homme, S.S. Zamvil. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2019; 1;9(2).
- 8-Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun*. 2013; 12 (5): 543-53.
- 9- M. Caporro, G. Disanto, C. Gobbi, C. Zecca. Two Decades Of Subcutaneous Glatiramer Acetate Injection: current role of the standard dose, and new high dose low frequency glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis treatment. *Patient Prefer, Adherence*. 2014; 8: 1123-1134.
- 10- National Institute of Neurological Disorders and Strokes [Internet]. Estados Unidos: NINDS; 2005 [actualizado 07 de enero del 2020, citado el 20 de abril del 2020] Disponible en: https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research#3215_2.
- 11- Multiple Sclerosis International Federation [Internet]. Gran Bretaña: NINDS; 2012 [actualizado 15 de mayo del 2019, citado el 20 de abril del 2020] Disponible en: <https://www.msif.org/>.
- 12- Mohamed Korie, KM. Correction Corrigendum To 'Multiple Sclerosis: New insights and trends'. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017; 7 (5), 493-504.
- 13- J.I. Rojas, L. Patrucco, E. Cristiano. Evaluación Clínica Y Por Imágenes De La Esclerosis Múltiple Progresiva. *Medicina*. 2019; 79: 37-43.
- 14- M.C. Martínez-Altarriba, O. Ramos-Campoy, I.M. Luna-Calca, E. Arrieta-Antón. Revisión de la esclerosis múltiple (2). Diagnóstico y tratamiento. *Semergen*. 2015; 41(6):324-328.
- 15- U.S. Food and Drug Administration-Approved Drugs [Internet]. Estados Unidos: FDA; 2000 [actualizado 5 de mayo del 2020, citado el 5 de mayo del 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020622>
- 16- Teva Pharmaceutical Industries Ltd.-Comunicado de prensa [Internet]. Estado Unidos: Teva [actualizado el en 2020, citado el 5 de mayo del 2020] Disponible en: <https://ir.tevapharm.com/news-and-events/press-releases/press-release-details/2000/Teva-Received-Marketing-Approval-for-Copaxone-in-the-UK/default.aspx>.
- 17- B. Weinstock-Guttman, KV Nair, JL Glajch, TC Ganguly, D Kantor. Two Decades Of glatiramer acetate: From initial discovery to the current development of generics. *J Neurol Sci*. 2017; 376:255-259.
- 18- Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation [Internet]. Reino Unido: ACNR; 2002 [actualizado el 03 de marzo del 2018, citado el 5 de mayo del 2020] Disponible en: <https://www.acnr.co.uk/2015/08/new-copaxone-glatiramer-acetate-formulation-launched-in-uk/>.
- 19- U.S. Food and Drug Administration-ANDA Approval [Internet]. ANDA 206936 Approval Letter - [Glatiramer Acetate Injection 40 mg/mL] Mylan Pharmaceuticals. Estados Unidos: FDA; 03 de octubre 2017 [citado el 7 de mayo de 2020] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2017/206936Orig1s000ltr.pdf
- 20- U.S. Food and Drug Administration-ANDA Approval [Internet]. ANDA 091646 Approval Letter - [Glatiramer Acetate Injection 20 mg/mL] Mylan Pharmaceuticals. Estados Unidos: FDA; 03 de octubre 2017 [citado el 7 de mayo de 2020] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2017/091646Orig1s000ltr.pdf
- 21- U.S. Food and Drug Administration-ANDA Approval [Internet]. ANDA 206921 Approval Letter - [Glatopax (Glatiramer Acetate) Injection, 40 mg/mL] Sandoz. Estados Unidos: FDA; 12 febrero 2018 [citado el 7 de mayo de 2020] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2018/206921Orig1s000ltr.pdf
- 22- C. Bell, J. Anderson, T. Ganguly, J. Prescott, I. Capila, J.C. Lansing, R. Sachleben, M. Iyer, I. Fier, J. Roach, K. Storey, P. Miller, S. Hall, D. Kantor, B.M. Greenberg, K. Nair, J. Glajch. Development of Glatopax® (Glatiramer Acetate): The First FDA-Approved Generic Disease-Modifying Therapy for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *J Pharm Pract*. 2018 Oct; 31(5): 481-488.
- 23- Synthon - Press Releases. [Internet] Synthon obtains approval for glatiramer acetate 20 mg/mL in Europe. [comunicado de prensa del 12 de abril de 2016, citado el 11 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.synthon.com/press-releases/synthon-obtains-approval-glatiramer-acetate-20-mgml-europe>
- 24- Arends RJ, Wang D, Buurman M, Luten J, Koper NP, Wolf C, Scheren M. Comparison of Copaxone® and Synthon's therapeutically equivalent glatiramer acetate. *Pharmazie*. 2019 Aug 1; 74(8):449-461.
- 25- Synthon - Press Releases. [Internet] Regulatory Approval in Europe granted for Synthon's glatiramer acetate 40 mg/ml. [comunicado de prensa del 5 de octubre de 2017, citado el 11 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.synthon.com/press-releases/regulatory-approval-europe-granted-synthons-glatiramer-acetate-40-mgml-1>
- 26- Komlos A., Weinstein V., Loupe P., Hasson T., Timan B., Konya A., Alexander J., Melamed-Gal S., Nock S. Physicochemical and Biological Examination of Two Glatiramer Acetate Products. *Biomedicines*. 2019; 7(3):49
- 27- European Directorate for the Quality of Medicines. Knowledge Database.: [citado el 14 de Junio de 2020] Disponible en: https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_sw.shtml. Búsqueda realizada "glatiramer"
- 28- USP, 2019. Glatiramer Expert Panel of Biologic Monographs 1 - Peptides and Insulins Expert Committee (October 16-17, 2017). Agenda (Draft). [citado el 14 de Junio de 2020] Disponible en: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/expert-committees/2017-10-1617_glatiramer_ep_f2f_agenda.pdf.