

**A FARMACOPEIA PORTUGUESA
E A FARMACOPEIA EUROPEIA: REVISÃO
HISTÓRICA E SUA IMPORTÂNCIA NO ENSINO
DA TECNOLOGIA FARMACÊUTICA
THE PORTUGUESE PHARMACOPOEIA AND THE
EUROPEAN PHARMACOPOEIA: HISTORICAL
REVIEW AND ITS IMPORTANCE IN THE
TEACHING OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY**

Jaime Conceição

ORCID: 0000-0002-6201-3662

Rede de Química e Tecnologia – Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (ReQuimTe – UCIBIO), Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto.

jmgmconceicao@ff.up.pt

João Rui Pita

ORCID: 0000-0003-2851-337X

Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra (CEIS20), Laboratório de Sociofarmácia e Saúde Pública, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra.

jrpita@ci.uc.pt

Helena Maria Cabral-Marques

ORCID: 0000-0002-9255-4697

Instituto de Investigação do Medicamento da Universidade de Lisboa (iMed. ULisboa), Departamento de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa.
hcmarques@ff.ulisboa.pt

José Manuel Sousa Lobo

ORCID: 0000-0002-9518-8397

Rede de Química e Tecnologia – Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas (ReQuimTe – UCIBIO), Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto.

Resumo: Atualmente, as farmacopeias são livros oficiais com valor legal, elaborados por uma comissão técnica especializada, que acompanham a evolução científica e tecnológica dos conhecimentos ligados aos medicamentos, avalizando a atualização da sua qualidade e salvaguardando, assim, a Saúde Pública. A Tecnologia Farmacêutica constitui uma área científica que tem como objetivo formular, preparar e efetuar o controlo da qualidade de medicamentos de acordo com as normas farmacopeicas. Nesta publicação efetua-se uma revisão histórica das Farmacopeias Portuguesa e Europeia, demonstrando-se as suas funções no estabelecimento de normas da qualidade para os medicamentos e para os produtos que são utilizados no seu fabrico, e evidencia-se a sua importância no ensino universitário da Tecnologia Farmacêutica.

Palavras-Chave: farmacopeias, medicamentos, qualidade, tecnologia farmacêutica, ensino

Abstract: Currently, pharmacopoeias are official books with legal value, elaborated by a specialized technical committee, that follow the scientific and technological evolution of the me-

dicines knowledge, guaranteeing the updating of its quality and thus safeguarding Public Health. Pharmaceutical Technology is a scientific area that aims to formulate, prepare and perform the medicine quality control according to the pharmacopoeial standards. The aims of this publication were: i) to carry out a historical review of the Portuguese and European Pharmacopoeias, demonstrating their roles in establishing quality standards for medicines and products that are used in their manufacture; and ii) to emphasize the importance of pharmacopoeias in higher education of Pharmaceutical Technology.

Keywords: pharmacopoeias, medicines, quality, pharmaceutical technology, teaching

1. Introdução

De acordo com o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto), medicamento *é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.*

Do ponto de vista da Tecnologia Farmacêutica, um medicamento é um sistema físico constituído pela(s) substância(s) ativa(s) – composto(s) responsável(is) pelo efeito terapêutico – e pelos excipientes – compostos sem efeito biológico, mas ativos do ponto de vista tecnológico (Conceição, Pita, & Sousa Lobo, 2016). Quanto à sua consistência, esta pode ser sólida (como por exemplo, os comprimidos), semissólida (como por exemplo, os cremes) ou líquida (como por exemplo, as suspensões).

Qualquer medicamento deve apresentar três atributos essenciais, nomeadamente qualidade, segurança e eficácia (Figura 1). A qualidade, atributo por excelência do domínio da Tecnologia Farmacêutica e retratado nesta publicação, constitui um conceito objetivo, isto é, está relacionada com o cumprimento das especificações e aplica-se ao produto acabado (medicamento) e aos produtos utilizados no seu fabrico (substância(s) ativa(s) e excipientes).

Nesta publicação efetua-se uma revisão histórica das Farmacopeias Portuguesa e Europeia, demonstrando-se as suas funções no estabelecimento de normas da qualidade para os medicamentos e para os produtos que são utilizados no seu fabrico, e evidencia-se a sua importância no ensino universitário da Tecnologia Farmacêutica.



Figura 1 - Atributos essenciais do medicamento.

2. Farmacopeias

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Review of World Pharmacopoeias, 2013), uma farmacopeia (do grego *pharmakon*, droga, fármaco; *poieo*, faço) é uma coletânea legalmente vinculativa, elaborada por uma autoridade nacional ou regional, de normas e especificações da qualidade para medicamentos utilizados num país ou região. Por sua vez, Conceição e seus colaboradores (Conceição, Pita, Estanqueiro, & Sousa Lobo, 2014), definem uma farmacopeia como um livro oficial com valor legal, elaborado por uma comissão técnica

especializada, que acompanha a evolução científica e tecnológica dos conhecimentos ligados aos medicamentos, avaliando a atualização da sua qualidade e salvaguardando, assim, a Saúde Pública.

O objetivo basilar de uma farmacopeia é promover a Saúde Pública, estabelecendo normas e métodos de aplicação obrigatória para garantir a qualidade dos medicamentos, beneficiando os doentes, os profissionais de saúde, a indústria farmacêutica, as autoridades regulamentares e os sistemas de saúde (Artiges, 1998). As farmacopeias também desempenham um papel importante no combate aos medicamentos falsificados, contrafeitos ou ilegais, um problema global e uma ameaça crescente (Keitel, 2010, 2011).

Atualmente, a nível mundial, existem quarenta e nove farmacopeias (Index of Pharmacopoeias, 2013), sendo quarenta e seis nacionais (como por exemplo, a Farmacopeia Portuguesa), duas regionais (como por exemplo, a Farmacopeia Europeia) e uma internacional – a Farmacopeia Internacional editada pela OMS, cuja primeira edição, volume um, foi publicada em 1951 (Wiggins, Skutnik, Shimek-Cox, & Schwarzwald, 2008).

As farmacopeias são usualmente classificadas em três grupos, designadamente (Carvalho Guerra & Correia Alves, 1986; Folch y Andreu, 1942):

- *farmacopeias-dispensatórios* – caracterizam-se por serem elaboradas por um único autor e não apresentam qualquer valor legal;
- *farmacopeias-antidotários* – caracterizam-se por serem elaboradas por um único autor e apresentam valor legal;
- *farmacopeias propriamente ditas*, isto é, todas as farmacopeias oficiais com valor legal elaboradas por comissões nomeadas para esse efeito.

As comissões farmacopeicas são constituídas por peritos de reconhecido mérito científico, das áreas das ciências farmacêuticas,

médicas, médico-veterinárias e outras, de modo a abranger as principais áreas do fabrico e da análise do medicamento e dos seus constituintes, nomeadamente a Tecnologia Farmacêutica, a Química Farmacêutica, os métodos físico-químicos e biológicos, os fármacos naturais, a Farmacoterapia, a Farmacocinética, os soros e vacinas, a Biotecnologia e as preparações radiofarmacêuticas (Declaração de retificação n.º 352/2012; Portaria n.º 408/96, de 22 de agosto).

Relativamente à constituição de uma farmacopeia, esta apresenta um conjunto de (Sousa Lobo, 2009): i) monografias de matérias-primas utilizadas no fabrico de medicamentos, quer como substâncias ativas quer como excipientes; ii) monografias específicas de produto acabado, quer se trate de medicamentos quer de diversos produtos sanitários; iii) textos informativos; iv) textos que visam padronizar técnicas de índole física ou química descritas nas diferentes monografias; v) textos respeitantes a alguns materiais de embalagem; e vi) breves referências aos materiais utilizados como reagentes na execução dos diferentes ensaios.

2.1. Farmacopeia Portuguesa

Presentemente, a Farmacopeia Portuguesa é da responsabilidade da Comissão da Farmacopeia Portuguesa, comissão técnica especializada da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), e é elaborada em conjugação com a Farmacopeia Europeia do Conselho da Europa (Deliberação n.º 10/CD/2013). É de salientar que a Farmacopeia Portuguesa é aceite pela legislação do Brasil e de outros países onde o Português é uma língua oficial como, por exemplo, Moçambique, Guiné e São Tomé e Príncipe (Sousa Lobo, 2008, 2012).

A história da Farmacopeia Portuguesa tem sido objeto de estudo por diversos autores (Damas Móra, 1979, 1998; Pereira da Gama,

1940; Proença da Cunha & Roque, 2011; Rosendo, 1952), uma vez que a publicação de uma farmacopeia é uma questão farmacêutica, médica e de Saúde Pública. De seguida, irão ser abordadas, de um modo muito sinóptico, as farmacopeias portuguesas não oficiais (de 1704 a 1833) e as farmacopeias portuguesas oficiais (de 1794 até ao presente). Para uma leitura mais detalhada sobre a história da Farmacopeia Portuguesa, recomenda-se a leitura de três artigos: i) “As Farmacopeias Portuguesas e a Saúde Pública” publicado na Acta Farmacêutica Portuguesa (Conceição et al., 2014); ii) “Um livro com 200 anos: A Farmacopeia Portuguesa (Edição oficial). A publicação da primeira farmacopeia oficial: Pharmacoepia Geral (1794)” publicado na Revista de História das Ideias (Pita, 1999); e iii) “De Pombal ao Estado Novo: A Farmacopeia Portuguesa e a História (1772-1935)” publicado no Jornal Medicamento, História e Sociedade (Sousa Dias, 1995).

2.1.1. Farmacopeias Portuguesas Não Oficiais

Durante os séculos XV, XVI e XVII, autores como Tomé Pires (1465-1540), Garcia de Orta (1500-1568), Amato Lusitano (1511-1568), Cristóvão da Costa (1525-1594) e Cristóvão de Lisboa (1583-1652) desempenharam um importante papel ao nível da Farmácia e da Medicina (Pita, 2007). Contudo, a literatura farmacêutica portuguesa era praticamente inexistente até ao século XVIII (Pita, 1999; Sousa Dias, 1994).

Em finais do século XVII e inícios do século XVIII, a Farmácia congregava (Cabral & Pita, 2015): i) purgas, sangrias, clisteres e remédios vegetais descritos por Galeno; ii) medicamentos químicos; iii) águas mineromedicinais; iv) drogas americanas; v) rudimentos de injeções endovenosas; e vi) rudimentos de transfusões sanguíneas.

As farmacopeias portuguesas não oficiais foram publicadas maioritariamente durante o século XVIII – o que estava em sintonia com

os países mais avançados do ponto de vista científico (Sonnedecker, 1993) – e caracterizam-se por não apresentarem valor legal. É de salientar que durante os séculos XVII e XVIII foram publicadas em todo o mundo mais de oitenta farmacopeias (del Castillo García, 2014).

A *Pharmacopea Lusitana* foi a primeira farmacopeia escrita por um boticário em língua portuguesa em 1704 (de Santo António, 1704; Pita & Pereira, 2005). O seu autor foi D. Caetano de Santo António (~ 1660-1739) e a farmacopeia teve quatro edições (1704, 1711, 1725 e 1754). Posteriormente, foram editadas a *Pharmacopea Bateana* (em 1713 por Jorge Bateo (1608-1669)), a *Pharmacopea Ulyssiponense* (em 1716 por João Vigier (1662-1723)), a *Pharmacopea Tubalense Chimico-Galenica* (em 1735 por Manuel Rodrigues Coelho), a *Pharmacopea Portuense* (em 1766 por António Rodrigues Portugal), a *Pharmacopea Meadiana* (em 1768 por Ricardo Mead), a *Pharmacopea Dogmatica* (em 1772 por Frei João de Jesus Maria (1716-1795)), a *Pharmacopea Lisbonense* (em 1785 por Manuel Joaquim Henriques de Paiva (1752-1829)), a *Pharmacopea Chymica, Medica, e Cirurgica* (em 1805 por António José de Sousa Pinto (1777-1853)), a *Pharmacopea Naval e Castrense* (em 1819 por Jacinto da Costa), e a *Pharmacopea das Pharmacopeas Nacionaes e Estrangeiras* (em 1833 pelo Bacharel B. J. O. T. Cabral) (Conceição et al., 2014).

É importante realçar que: i) algumas destas farmacopeias apresentaram várias edições e/ou partes/tomos; ii) a *Pharmacopea Ulyssiponense* foi a primeira farmacopeia portuguesa a inscrever de um modo sistematizado os medicamentos químicos e a incluir uma descrição do material e das técnicas de Química Farmacêutica (Sousa Dias, 1987; Vigier, 1716); e iii) a *Pharmacopea Tubalense Chimico-Galenica* (Figura 2) é considerada como a farmacopeia de maior circulação em Portugal no século XVIII (Rodrigues Coelho, 1735).

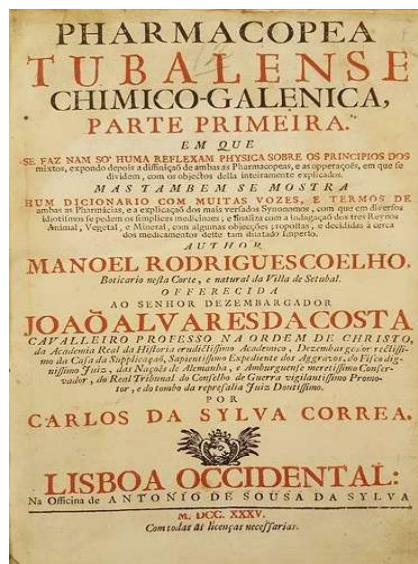


Figura 2 – Frontispício da primeira parte da primeira edição da *Pharmacoepa Tubalense Chimico-Galenica*, 1735 (Rodrigues Coelho, 1735).

2.1.2. Farmacopeias Portuguesas Oficiais

Em Portugal, entre 1794 e 2008, foram publicadas nove farmacopeias oficiais (Figura 3) (Conceição et al., 2014; Conceição et al., 2016). A *Pharmacoepia Geral para o Reino, e Domínios de Portugal* foi a primeira farmacopeia oficial – aprovada por decreto de D. Maria I de 7 de janeiro de 1794 – e foi editada para cumprir o que estava determinado nos Estatutos da Universidade de Coimbra de 1772 (*Estatutos da Universidade de Coimbra (1772)*, vol. 3, 1972; Pita, 1999b; Tavares, 1794). O seu autor foi Francisco Tavares (1750-1812), médico, professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e físico-mor (Pita, 1995; Silva, 1998).

O *Codigo Pharmaceutico Lusitano*, aprovado pelo Decreto de 6 de outubro de 1835, foi a segunda farmacopeia portuguesa oficial, cujo autor foi Agostinho Albano da Silveira Pinto (1785-1852) (da Silveira Pinto, 1835; Lemos, 2016b). As principais inovações desta

farmacopeia foram as seguintes (Pita, 1999a; Sousa Dias, 1995): i) substâncias ativas isoladas a partir de produtos naturais; ii) introdução de instrumentos laboratoriais modernos; iii) adoção da nova nomenclatura química; e iv) referências à teoria atômica de Dalton e ao sistema métrico. Posteriormente, a farmacopeia teve novas edições em 1836, 1841, 1846, 1858, 1876, sendo as duas últimas edições póstumas da responsabilidade de José Pereira Reis, lente da Escola Médico-Cirúrgica do Porto (Lemos, 2016a)

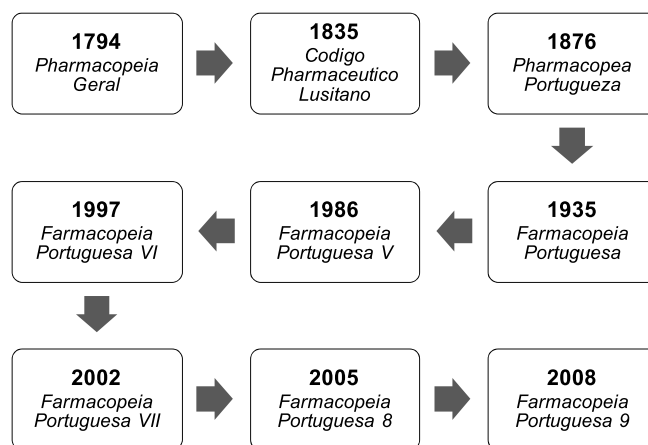


Figura 3 – As nove farmacopeias portuguesas oficiais.

A *Pharmacopêa Portuguesa*, aprovada pelo Decreto de 14 de setembro de 1876, foi a terceira farmacopeia portuguesa oficial e a primeira a ser elaborada por farmacêuticos e médicos (*Pharmacopea Portuguesa*, 1876). É importante destacar que esta obra não indicava qualquer processo de esterilização para as soluções para injeções hipodérmicas (Sousa Dias, 1994, 1995).

Na última década do século XIX, a indústria farmacêutica portuguesa começou a desenvolver-se, sendo a Companhia Portuguesa de Higiene a primeira indústria de grande dimensão a ser instituída pelo farmacêutico Emílio Faria Estácio (1854-1919) (Moreira dos Santos, 2014; Sousa Dias, 1993). A nível internacional, durante o século XIX,

surgiram as primeiras indústrias como, por exemplo, a Merck, a Bayer, a Sandoz, a Parke-Davis e a Ciba (Malerba & Orsenigo, 2015).

A *Farmacopeia Portuguesa*, aprovada pelo Decreto-lei n.º 24876, de 9 de janeiro de 1935, foi a quarta farmacopeia portuguesa oficial e foi elaborada por uma comissão que nunca fora nomeada para esse efeito (*Farmacopeia Portuguesa. Edição Oficial*, 1935). Esta farmacopeia não apresentava na sua comissão professores do ensino superior e publicou-se no âmbito da política assistencial e de medidas farmacêuticas do Estado Novo (1933-1974). Em 1946, foi publicada a segunda edição da *Farmacopeia Portuguesa IV* que era um verdadeiro “livro de fórmulas”, uma vez que integrava inúmeras fórmulas farmacêuticas como, por exemplo, soluções, emulsões, pomadas, pós, óvulos e supositórios (Barbosa & Pinto, 2001; *Farmacopeia Portuguesa IV*, 1946). Ulteriormente, em 1961 e 1972, foram publicados dois suplementos.

A entrada de Portugal na então denominada Comunidade Económica Europeia (CEE), em 1986, teve um importante impacto na área do medicamento (Aranda da Silva, 2017). Além disso, durante a década de oitenta, Portugal tornou-se membro da *Farmacopeia Europeia* do Conselho da Europa sediado em Estrasburgo.

A *Farmacopeia Portuguesa V* foi aprovada em um de outubro de 1985 e constituiu uma tradução-adaptação da segunda edição da *Farmacopeia Europeia* (*Farmacopeia Portuguesa V*, 1986). A partir desta edição, todas as *Farmacopeias Portuguesas* subsequentes corresponderam a traduções-adaptações da *Farmacopeia Europeia*. Ademais, o carácter de formulário de medicamentos característico das *farmacopeias* começou lentamente a diminuir, surgindo a preocupação crescente com a preparação industrial de medicamentos. Neste âmbito, foram aplicadas as “Boas Práticas de Fabrico” (BPF) nos Estados Unidos da América (em 1963) e na Europa (em 1992), cujos objetivos são garantir a reprodutibilidade e a rastreabilidade dos lotes (*EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*; Immel, 2001; Patel & Chotai, 2008).

A *Farmacopeia Portuguesa VI* foi aprovada através da Portaria n.º 74/97, de 31 de janeiro, e constituiu a primeira farmacopeia portuguesa a ser editada, na totalidade, sob a responsabilidade do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), atualmente designado de Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (*Farmacopeia Portuguesa VI*, 1997). As principais inovações desta farmacopeia foram as seguintes (Morgado, 1998): i) substituição, em inúmeros casos, dos ensaios em animais por ensaios *in vitro* (ensaio de pirogénios por ensaio de endotoxinas bacterianas; supressão do ensaio de toxicidade anormal quase na sua totalidade; e doseamentos físicos, químicos ou físico-químicos em vez de doseamentos microbiológicos ou biológicos); ii) reorganização das diferentes partes da farmacopeia para simplificar a sua consulta (nova numeração decimal, e os anexos passaram a figurar nas monografias); iii) uso exclusivo do sistema internacional de unidades; e iv) harmonização de numerosas monografias entre as farmacopeias dos Estados Unidos da América do Norte, do Japão e Europeia.

A *Farmacopeia Portuguesa VII*, aprovada pela Portaria n.º 122/2003, de 23 de janeiro, foi a primeira farmacopeia a englobar uma versão em formato CD-ROM (*Farmacopeia Portuguesa VII*, 2002).

A *Farmacopeia Portuguesa 8* foi editada em 2005 e consistiu numa tradução-adaptação da quinta edição da Farmacopeia Europeia (*Farmacopeia Portuguesa 8*, 2005).

Atualmente está em vigor a *Farmacopeia Portuguesa 9*, a quarta a ser editada sob a responsabilidade do INFARMED desde a sua criação em 1993, publicada em 2008 e aprovada pela Deliberação n.º 2272/2009, de 3 de agosto (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008). De acordo com o seu prefácio, a Farmacopeia Portuguesa é um códex de normas e métodos para garantir a qualidade dos medicamentos, para uso humano e veterinário, que estabelece através das suas monografias os requisitos a que devem obedecer os fármacos, excipientes, outras substâncias de uso farmacêutico e os métodos analíticos a usar na sua caracterização

e doseamento (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008). Posteriormente, foram publicados oito suplementos: suplementos 9.1, 9.2 e 9.3 em 2008; suplementos 9.4 e 9.5 em 2009; e suplementos 9.6, 9.7 e 9.8 em 2010.

A Comissão da Farmacopeia Portuguesa atual está exposta na Tabela 1 e do seu trabalho resultará a publicação da *Farmacopeia Portuguesa 10* (Declaração de retificação n.º 352/2012; Deliberação n.º 10/CD/2013).

Tabela 1 – Atual Comissão da Farmacopeia Portuguesa
(Ministério da Saúde, Infarmed, 2017).

José Manuel Sousa Lobo	Presidente
Carlos Manuel Magalhães Afonso	Vice-Presidentes
Maria João Antunes Gaspar Portela	
António José Infante Alfaia	Secretário
Ana Paula Rodrigues Martins	Membros
Cristina Maria Martins Almeida	
Helena Maria Cabral-Marques	
Inocência Maria Serrano Pinto Mendes	
Isabel Vitória Figueiredo	
João Manuel Braz Gonçalves	
Joel André do Vale Passarinho	
José Paulo de Sousa e Silva	
Luís Miguel Meirinhos Soares	
Maria Anabela Rodrigues	
Maria da Graça Campos	
Maria Eduardo Morgado Figueira	
Maria Helena Pinto Ferreira	
Maria Margarida Duarte Ramos Caramona	
Natércia Maria Guerra Simões	
Rui Manuel Amaro Pinto	
Ana Luísa de Freitas Urmal Ramalho Ribeiro	
Eva Cláudia Baptista Roosevelt Mendes	
Mónica Cancela Abreu Gonçalves Vaz Almeida Miranda	
Patrícia Gracias Fernandes da Costa Catalão	
Paula Maria Ramos Martinho Figueiredo	
Rita Vasconcelos Pimentel	

2.2. Farmacopeia Europeia

A Farmacopeia Europeia é uma das principais farmacopeias a nível mundial, juntamente com a Farmacopeia dos Estados Unidos da América (primeira edição publicada em 15 de dezembro de 1820) e a Farmacopeia Japonesa (primeira edição publicada em 25 de junho de 1886) (Keitel, 2010, 2013). Ao nível da harmonização internacional, a farmacopeia desempenha um papel relevante, uma vez que integra o Grupo de Discussão das Farmacopeias (PDG) (Artiges, 2001; Calam, 1995; Jr. & Wiggins, 2012).

Relativamente à sua história, em 1964, a Bélgica, a Alemanha, a Holanda, a França, a Itália, o Luxemburgo, a Suíça e o Reino Unido decidiram, no âmbito do Conselho da Europa, assinar a Convenção para a elaboração de uma Farmacopeia Europeia (*Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia*, 1964; *Protocol to the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia*, 1989). Entre 1967 e 2017, foram publicadas nove farmacopeias europeias oficiais (Figura 4). Presentemente, está em vigor a Farmacopeia Europeia 9 (Figura 5) e a Farmacopeia Europeia 10 entrará em vigor em 1 de janeiro de 2020 (*European Pharmacopoeia 9*, 2017; Keitel, 2016).

A sua elaboração é da responsabilidade da Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e dos Cuidados de Saúde (EDQM) do Conselho da Europa (Keitel, 2014). Este organismo inclui a Comissão da Farmacopeia Europeia; coordena a Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL); comunica com as autoridades regulamentares nacionais que incluem as respetivas comissões das farmacopeias e os laboratórios de comprovação da qualidade de medicamentos; e comunica com diversas autoridades europeias como, por exemplo, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a União Europeia (Artiges, 1998; *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – Protecting public health in Europe since 1964*, 2017).

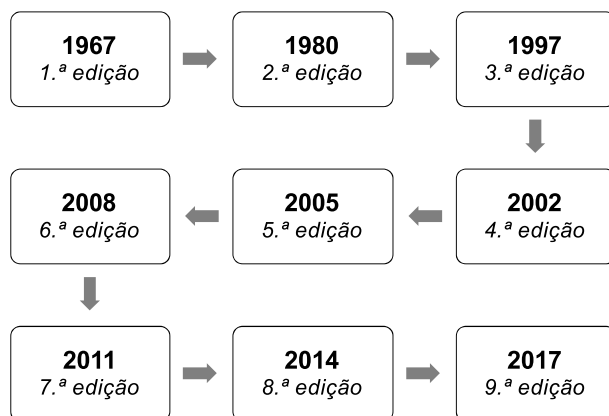


Figura 4 – As nove farmacopeias europeias oficiais.



Figura 5 – Frontispício da Farmacopeia Europeia 9, volume I, 2017 (*European Pharmacopoeia 9*, 2017).

A Farmacopeia Europeia é constituída (junho de 2017) por trinta e nove membros (trinta e oito Estados Membros e a União Europeia) e por vinte e nove observadores (sete países europeus, vinte países não europeus, a Administração de Alimentos e Medicamentos de Taiwan (TFDA) e a OMS) (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2017). Relativamente à frequência de atualização, a farmacopeia tem nova edição a cada três anos, com suplementos três vezes por ano.

3. Tecnologia Farmacêutica

A administração de uma substância ativa, por uma determinada via de administração, incluída num medicamento tem como propósito obter um efeito terapêutico (Howland & Mycek, 2007). Entre o momento da administração do fármaco e o da obtenção do efeito biológico, ocorrem três fases, distintamente (LeBlanc, Aiache, Besner, Buri, & Lesne, 1997): a fase biofarmacêutica, a fase farmacocinética e a fase farmacodinâmica. A fase biofarmacêutica compreende duas etapas, ou seja, a libertação e a dissolução da(s) substância(s) ativa(s) (Aulton, 2005). A fase farmacocinética – refere-se aquilo que o organismo faz aos fármacos – é constituída por quatro etapas, nomeadamente a absorção, a distribuição, a metabolização (biotransformação) e a excreção do(s) fármaco(s) (Jambhekar & Breen, 2012). A fase farmacodinâmica corresponde à resposta farmacológica resultante da interação do(s) fármaco(s) a um recetor no seu tecido/órgão alvo, isto é, corresponde aquilo que os fármacos fazem ao organismo (Guimarães, Moura, & Silva, 2006).

De acordo com Nogueira Prista e seus colaboradores (Nogueira Prista, Correia Alves, Morgado, & Sousa Lobo, 2003), a Tecnologia Farmacêutica é uma ciência de aplicação que tem por fim obter

preparações farmacêuticas, a que se dá o nome de medicamentos. Esta área do saber estuda, assim, a transformação em medicamentos dos produtos naturais (animais, vegetais e minerais), de síntese ou obtidos por processos biotecnológicos, tornando-os suscetíveis de serem administrados aos seres vivos (Nogueira Prista et al., 2003). As diferentes formas de apresentação dos medicamentos como, por exemplo, pós, supositórios, óvulos, pomadas, designam-se de *formas farmacêuticas* ou *formas galénicas* ou *formas medicamentosas*. O Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto), define forma farmacêutica como *o estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado*.

A Tecnologia Farmacêutica constitui, portanto, uma área científica que tem como objetivo formular, preparar e efetuar o controlo da qualidade de medicamentos de acordo com as normas farmacopeicas. Sousa Lobo (Nogueira Prista, Correia Alves, & Morgado, 2009) propõe que a *formulação* seja definida como o conjunto de operações que visam criar um sistema físico no qual o fármaco se encontra inserido, que obedeça aos requisitos da qualidade previamente fixados e que assegure a manutenção das características de eficácia e segurança da substância ativa. Em contrapartida, a pré-formulação diz respeito à avaliação das propriedades físicas e químicas fundamentais de um fármaco, isolado ou associado a diversos excipientes (Nogueira Prista et al., 2009).

Considerando o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, é possível constatar que existem quatro unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica (Figura 6), nas quais se estudam os medicamentos sólidos, semissólidos, líquidos e as formas farmacêuticas que exigem cuidados especiais na sua preparação como, por exemplo, os medicamentos estéreis (Deliberação n.º 2272-F/2007). Além

disso estudam-se as formas farmacêuticas de libertação imediata e as formas farmacêuticas de libertação modificada – estas incluem a libertação prolongada, a libertação retardada e a libertação sequencial (Costa & Lobo, 1999).

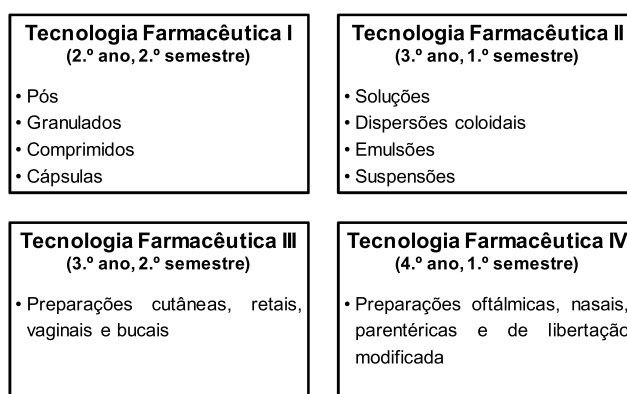


Figura 6 – As quatro unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica, e respetivo programa, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (Deliberação n.º 2272-F/2007).

As farmacopeias estabelecem os requisitos mínimos da qualidade, ou seja, definem os requisitos ou especificações que devem ser cumpridas pelas matérias-primas utilizadas (substância(s) ativa(s) e excipientes) no fabrico de medicamentos. A título de exemplo, analisando a monografia do *atenolol* (substância ativa), é possível verificar na sua constituição seis pontos – “Definição”, “Características”, “Identificação”, “Ensaio”, “Doseamento” e “Impurezas” –, e o fármaco tem que cumprir as especificações descritas para ser utilizado (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008). Em relação às impurezas, estas estão definidas (oito) e é muito importante controlá-las do ponto de vista qualitativo e quantitativo, pois a segurança (toxicidade) do medicamento depende deste parâmetro.

Em relação ao produto acabado (forma farmacêutica), as farmacopeias estabelecem os padrões da qualidade através de monografias gerais (como por exemplo, a monografia dos *comprimidos*) e de monografias específicas (como por exemplo, a monografia dos *comprimidos de ácido acetilsalicílico* (AAS)).

As formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas) são as mais utilizadas na terapêutica para a administração oral de fármacos (Qiu, Chen, & Zhang, 2009; Watt & Armstrong, 2008). De modo a explicar a importância das farmacopeias no ensino da Tecnologia Farmacêutica, irá apresentar-se a título didático a forma farmacêutica comprimidos. Em relação à sua história, os comprimidos tiveram origem em 8 de dezembro de 1843, em Inglaterra, quando William Brockedon (1787-1854) registou uma patente para obtenção de “pílulas de grafite por pressão entre dois punções” (Çelik, 1996; S. Patel, Kaushal, & Bansal, 2006). Posteriormente, em 1885, foi publicada a primeira monografia oficial de comprimidos (comprimidos de trinitrato de glicerilo) na Farmacopeia Britânica (Cartwright, 2015). Em Portugal, os comprimidos tiveram monografia oficial na Farmacopeia de 1935 (três monografias) (*Farmacopeia Portuguesa. Edição Oficial*, 1935). No que lhe diz respeito, a Farmacopeia Portuguesa 9 já dispõe de sessenta monografias de comprimidos (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008).

De acordo com a monografia geral dos comprimidos (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008), os comprimidos são *preparações sólidas contendo uma dose de uma ou de várias substâncias ativas e são obtidos aglomerando por compressão um volume constante de partículas ou por um outro processo de fabrico apropriado como a extrusão, a moldagem ou a liofilização*. Por sua vez, de acordo com Marshall (Marshall, 2010), o processo de obtenção de um comprimido designa-se por *compactação* e está dividido em duas fases, nomeadamente a *compressão* (etapa em que ocorre a redução do volume do pó/granulado devido ao deslo-

camento da fase gasosa) e a *consolidação* (etapa que se traduz no aumento da força mecânica do material devido a interações partícula-partícula). Os três processos tecnológicos principais para o fabrico dos comprimidos são a compressão direta, a granulação a húmido e a granulação a seco (ou método da dupla compressão), como ilustrado na Figura 7 (Lachman, Lieberman, & Kanig, 2010; Leane, Pitt, & Reynolds, 2015; Sousa Lobo, 1989).

Ainda de acordo com a monografia farmacopeica (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008), é possível distinguir dez tipos de comprimidos para administração por via oral, designadamente: i) comprimidos não revestidos; ii) comprimidos revestidos; iii) comprimidos efervescentes; iv) comprimidos solúveis; v) comprimidos dispersíveis; vi) comprimidos orodispersíveis; vii) comprimidos gastrorresistentes; viii) comprimidos de libertação modificada; ix) comprimidos para usar na cavidade bucal; e x) liofilizados orais. Convém, ainda, sublinhar que os comprimidos de dupla camada e de multicamadas são utilizados na terapêutica para a administração oral de fármacos (Abebe, Akseli, Sprockel, Kottala, & Cuitiño, 2014; Vaithiyalingam & Sayeed, 2010).

Conforme o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto), excipiente é *qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junte às substâncias ativas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação ou estabilidade, modificar as suas propriedades organoléticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade*.

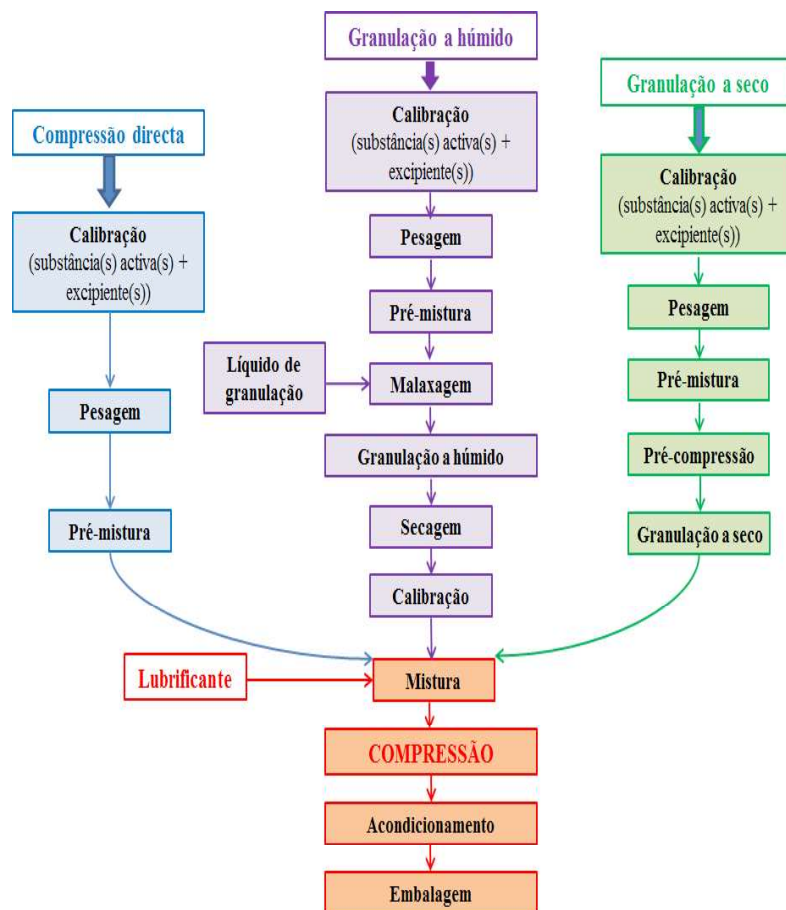


Figura 7 – Fluxograma de fabricação dos três processos tecnológicos principais de preparação dos comprimidos (Conceição, 2011).

Sousa Lobo (Nogueira Prista et al., 2009), baseado na classificação de Lachman, classifica os excipientes em duas categorias, nomeadamente :

- *excipientes primários ou tecnológicos*, cuja utilização é função do medicamento a preparar e que aparecem, em geral, em quase todas as fórmulas correspondentes a uma determinada forma farmacêutica;

- e os *excipientes secundários ou específicos*, cuja utilização depende das características do fármaco ou de outros fatores não diretamente relacionados com a própria forma farmacêutica e que, por isso, surgem pontualmente nas fórmulas.

No caso dos comprimidos, os excipientes tecnológicos são os diluentes, os desagregantes, os aglutinantes e os lubrificantes (Nogueira Prista et al., 2009; Nogueira Prista et al., 2003). Por sua vez, os absorventes, os aromatizantes, os corantes, os edulcorantes, os molhantes e os tampões são excipientes específicos (Nogueira Prista et al., 2009; Nogueira Prista et al., 2003).

Em geral, os ensaios de controlo da qualidade de uma forma farmacêutica dividem-se em quatro categorias, particularmente: i) ensaios respeitantes à(s) substância(s) ativa(s); ii) ensaios físicos e físico-químicos; iii) ensaios que avaliam a uniformidade do lote; e iv) ensaios que avaliam as características de libertação do(s) fármaco(s).

Em relação ao cumprimento de especificações farmacopeicas, os comprimidos têm que obedecer aos requisitos/especificações de quatro ensaios farmacotécnicos, a saber (*Farmacopeia Portuguesa* 9, 2008): três destinam-se a avaliar a uniformidade do lote (uniformidade das preparações unitárias (2.9.40), uniformidade de teor (2.9.6) e uniformidade de massa (2.9.5)) e um destina-se a avaliar as características de cedência do fármaco *in vitro* (dissolução (2.9.3)). Adicionalmente, alguns tipos de comprimidos têm que cumprir o ensaio de desagregação (2.9.1). A título de exemplo, os *comprimidos gastrorresistentes*, um tipo de comprimidos de libertação retardada, têm que resistir duas horas ao contacto com o suco gástrico e devem desagregar uma hora após o contacto com o suco entérico. Por outro lado, os comprimidos não revestidos devem desagregar quinze minutos após o contacto com água.

A desagregação e a dissolução são ensaios que permitem avaliar as características de cedência de um fármaco *in vitro* (Allen Jr.,

Popovich, & Ansel, 2007; Vila Jato, 2001). Todavia, a dissolução – retrata um processo físico-químico – é um ensaio mais recente e mais informativo, tendo particular relevância para fármacos poucos solúveis em água (Dokoumetzidis & Macheras, 2006; Shohin, Grebenkin, Malashenko, & Stanishevskii, 2016). Em contrapartida, a desagregação retrata um processo físico e tem especial interesse para fármacos solúveis em água (Donauer & Löbenberg, 2007).

A solubilidade da substância ativa é um parâmetro importante para que ocorra a sua absorção (Ros, Somoza, Martín, & Rubio, 2014). Com efeito, convém salientar que a absorção de um fármaco é o resultado de um compromisso (LeBlanc et al., 1997): por um lado, deve estar em solução para poder ser absorvido, portanto, deve ser solúvel na água e ionizado no pH do meio; e por outro lado, deve também ter uma certa lipofilia (e, portanto, ser não ionizado) para se dissolver na membrana e se difundir passivamente através dela.

Analisando a monografia dos *comprimidos de AAS (Farmacopeia Portuguesa 9, 2008)*, medicamento vulgarmente conhecido como Aspirina[®], é possível constatar que no ensaio de dissolução a quantidade de AAS dissolvida é, no mínimo, oitenta por cento do teor indicado no rótulo após trinta minutos. Todas as condições experimentais do ensaio estão definidas e o doseamento do fármaco – composto pouco solúvel na água – é realizado por espectrofotometria na região do ultravioleta (265 nm). A título elucidativo, apresenta-se na **Figura 8** o perfil de dissolução de duas fórmulas de comprimidos (n = 6; média ± desvio-padrão) (Conceição et al., 2016): a fórmula I está em conformidade com as especificações farmacopeicas, ou seja, após trinta minutos a percentagem dissolvida de AAS é superior a oitenta por cento; e a fórmula II não está em conformidade, uma vez que a percentagem dissolvida de fármaco após trinta minutos é inferior ao valor estabelecido.

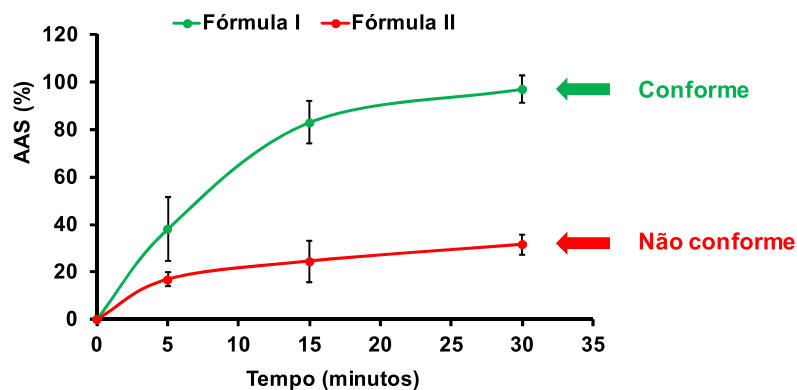


Figura 8 – Perfis de dissolução *in vitro* de comprimidos de AAS (Conceição et al., 2016).

Em relação à qualidade microbiológica das preparações farmacêuticas, os comprimidos para administração por via oral pertencem à categoria 3 (*Farmacopeia Portuguesa 9*, 2008).

Por fim, destaca-se que não se realiza apenas o controlo da qualidade da forma farmacêutica final, isto é, também se realiza o controlo durante o processo de fabrico (IPC – *In process control*) (Zayas, Talley, & Sanchez, 2005). Assim, é comum durante o fabrico de comprimidos elaborarem-se cartas de controlo como, por exemplo, das massas médias, das amplitudes, da dureza, da friabilidade e do tempo de desagregação.

4. Conclusões

Atualmente, as farmacopeias são livros oficiais com valor legal, elaborados por uma comissão técnica especializada, que acompanham a evolução científica e tecnológica dos conhecimentos ligados aos medicamentos, avalizando a atualização da sua qualidade e salvaguardando, assim, a Saúde Pública.

A Farmacopeia Portuguesa, em Portugal e em alguns países onde o Português é uma língua oficial, e a Farmacopeia Europeia, na Europa e a nível internacional, desempenham uma função muito importante no estabelecimento de normas da qualidade para os medicamentos e para os produtos que são utilizados no seu fabrico.

A Farmacopeia Portuguesa é mais antiga do que a Farmacopeia Europeia, no entanto, no presente momento, ambas apresentam nove edições oficiais. Com efeito, a Farmacopeia Europeia (inter-governamental) é uma das três principais farmacopeias a nível mundial em conjunto com a Farmacopeia Japonesa (governamental) e a Farmacopeia dos Estados Unidos da América (independente do governo).

A Tecnologia Farmacêutica constitui uma área científica que tem como objetivo formular, preparar e efetuar o controlo da qualidade de medicamentos. As farmacopeias, juntamente com os formulários de índole galénica, desempenham uma função importante no ensino universitário desta área do saber.

5. Agradecimentos

Jaime Conceição expressa a sua gratidão ao Programa de Doutoramento em Medicamento e Inovação Farmacêutica (i3DU), financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P. (FCT), pela bolsa de investigação com a referência PD/BD/127813/2016.

6. Referências

- Abebe, A., Akseli, I., Sprockel, O., Kottala, N., & Cuitiño, A. M. (2014). Review of bilayer tablet technology. *Int J Pharm*, 461 (1-2), 549-558.
- Allen Jr., L. V., Popovich, N. G. & Ansel, H. C. (2007). *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos* (8.^a ed.). Porto Alegre: Artmed.

- Aranda da Silva, J. (2017). Vinte e cinco anos de evolução do INFARMED, I.P.: Os atuais desafios. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 9 (2), 45-49.
- Artiges, A. (1998). *O papel da Farmacopeia e da Rede Europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo da Qualidade no Sistema Europeu da Qualidade do Medicamento*. Segundas Jornadas do Infarmed. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Artiges, A. (2001). The role of pharmacopoeias in international harmonisation. *J Pharm Biomed Anal*, 24(5-6), 769-772.
- Aulton, M. E. (2005). *Delineamento de Formas Farmacêuticas* (2.^a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Barbosa, C. M., & Pinto, S. (2001). *Estudo comparativo de formulários galénicos* (1.^a ed.). Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa, Associação Nacional das Farmácias.
- Cabral, C., & Pita, J. R. (2015). 2. Formas e formatos dos medicamentos – a evolução das formas farmacêuticas. *Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. Catálogo*. Coimbra: Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia.
- Calam, D. H. (1995). Design and international harmonization of pharmacopoeial standards. *J Pharm Biomed Anal*, 14(1-2), 1-5.
- Cartwright, A. C. (2015). *The British Pharmacopoeia, 1864 to 2014: Medicines, International Standards and the State*. Surrey, United Kingdom: Ashgate.
- Carvalho Guerra, F., & Correia Alves, A. (1986). *Breve notícia histórica sobre as farmacopeias portuguesas até ao século XIX. Separata de História e Desenvolvimento da Ciência em Portugal. II Volume. Publicações do II Centenário da Academia das Ciências de Lisboa*. Lisboa.
- Çelik, M. (1996). The past, present, and future of tableting technology. *Drug Dev Ind Pharm*, 22(1), 1-10.
- Conceição, J. (2011). *Compressibilidade de materiais e características de libertação de fármacos*. (Relatório da Unidade Curricular Projeto D), Universidade do Porto, Faculdade de Farmácia, Porto.
- Conceição, J., Pita, J. R., Estanqueiro, M., & Sousa Lobo, J. M. (2014). As Farmacopeias Portuguesas e a Saúde Pública. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 3(1), 47-65.
- Conceição, J., Pita, J. R., & Sousa Lobo, J. M. (2016). *Portuguese Pharmacopoeia: Historical and regulatory approach*. Trabalho apresentado no 5th National Meeting of History of Science and Technology/2nd International Congress of Interdisciplinary History of Health, Coimbra, Portugal.
- Conceição, J., Sousa, G., Teixeira, C., Simões, A. M., Sá, B., & Sousa Lobo, J. M. (2016). *Influence of lubricants on tableting and drug release characteristics*. Trabalho apresentado no 10th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow, Reino Unido.
- Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia*. (1964). Strasbourg: Council of Europe.
- Costa, P., & Lobo, J. M. S. (1999). Formas farmacêuticas de libertação modificada. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 49 (4), 181-190.
- da Silveira Pinto, A. A. (1835). *Código Pharmaceutico Lusitano*. Coimbra: Imprensa da Universidade.

- Damas Móra, J. A. (1979). Breve nota sobre as farmacopeias escritas em português. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 29(1), 358-363.
- Damas Móra, J. A. (1998). *Farmacopeias e outras Obras de Farmácia. 300 anos de qualidade farmacêutica*. Segundas Jornadas do Infarmed. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- de Santo António, D. C. (1704). *Pharmacopea Lusitana*. Coimbra: Joam Antunes.
- Declaração de retificação n.º 352/2012. Diário da República n.º 49 – II Série. Ministério da Saúde.
- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. *Diário da República n.º 167 – I Série*. Ministério da Saúde.
- del Castillo García, B. (2014). *De las farmacopeas de ayer y de hoy*. Zaragoza: Academia de Farmacia "Reino Aragón".
- Deliberação n.º 10/CD/2013*. Lisboa: INFARMED, Ministério da Saúde.
- Deliberação n.º 2272-F/2007 de 8 de novembro. Diário da República n.º 215 – II Série*.
- Dokoumetzidis, A., & Macheras, P. (2006). A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system. *Int J Pharm*, 321(1-2), 1-11.
- Donauer, N., & Löbenberg, R. (2007). A mini review of scientific and pharmacopeial requirements for the disintegration test. *Int J Pharm*, 345(1-2), 2-8.
- Estatutos da Universidade de Coimbra (1772), vol. 3*. (1972). Coimbra: Universidade.
- EudraLex – Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines*. Brussels: European Commission.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2017). *Membership & Observership of the European Pharmacopoeia*. Strasbourg: EDQM, Council of Europe. Acedido a 21 de junho de 2017 em: <https://www.edqm.eu/en/membership-observership>.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – Protecting public health in Europe since 1964*. (2017). Strasbourg: EDQM, Council of Europe.
- European Pharmacopoeia 9*. (2017). Strasbourg: EDQM, Council of Europe.
- Farmacopeia Portuguesa 8*. (2005). Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Farmacopeia Portuguesa 9*. (2008). Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Farmacopeia Portuguesa IV*. (1946). (2.ª ed.). Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa.
- Farmacopeia Portuguesa V*. (1986). Lisboa: Imprensa Nacional – Casa da Moeda.
- Farmacopeia Portuguesa VI*. (1997). Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Farmacopeia Portuguesa VII*. (2002). Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Farmacopeia Portuguesa. Edição Oficial*. (1935). (1.ª ed.). Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa.
- Folch y Andreu, R. (1942). Las Farmacopeas Portuguesas. *Revista de la Universidad de Madrid*, 2(5), 3-34.

- Guimarães, S., Moura, D., & Silva, P. S. d. (2006). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Manual de Farmacologia e Farmacoterapia* (5.^a ed.). Porto: Porto Editora.
- Howland, R. D., & Mycek, M. J. (2007). *Farmacologia Ilustrada* (3.^a ed.). Porto Alegre: Artmed.
- Immel, B. K. (2001). A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. *Pharm Technol*, 44-52.
- Index of Pharmacopoeias*. (2013). Geneva: World Health Organization.
- Jambhekar, S. S., & Breen, P. J. (2012). *Basic Pharmacokinetics* (2nd ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Jr., H. D. S., & Wiggins, J. M. (2012). Compendial globalization: Achieving harmonization through standardized practices and collaboration. *Pharm Technol*, 36(4), 94-101.
- Keitel, S. (2010). Inside EDQM: The role of the pharmacopeia in a globalized world. *Pharm Technol*, 34, 120-121.
- Keitel, S. (2011). Inside EDQM: Mass serialization to combat counterfeit drugs. *Pharm Technol*, 35(10), 133-134.
- Keitel, S. (2013). The need for Pharmacopeial Harmonization. *Pharm Technol*, 37(4), 36-38.
- Keitel, S. (2014). Finished product monographs in the European Pharmacopoeia. *Pharm Technol*, 38(6).
- Keitel, S. (2016). Significant revisions and updates to the European Pharmacopoeia. *Pharm Technol*, 40(5), 20-21.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (2010). *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. II Volume* (2.^a ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Leane, M., Pitt, K., & Reynolds, G. (2015). A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol*, 20(1), 12-21.
- LeBlanc, P.-P., Aiache, J.-M., Besner, J.-G., Buri, P., & Lesne, M. (1997). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Lisboa: Ciência e Técnica, Instituto Piaget.
- Lemos, J. M. (2016a). *José Pereira Reis: Lente da Escola Médico-Cirúrgica do Porto*. Trabalho apresentado no II Congresso "O Porto Romântico" – Actas (pp. 42-52), Porto.
- Lemos, J. M. (2016b). *O Conselheiro Agostinho Albano da Silveira Pinto*. Trabalho apresentado no II Congresso "O Porto Romântico" – Actas (pp. 17-26), Porto.
- Malerba, F., & Orsenigo, L. (2015). The evolution of the pharmaceutical industry. *Bus Hist*, 57(5), 664-687.
- Marshall, K. (2010). Compressão e consolidação de sólidos em pó. Em L. Lachman, H. A. Lieberman, & J. L. Kanig (Eds.), *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. I Volume* (2.^a ed., pp. 113-170). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Ministério da Saúde, Infarmed (2017). *Comissão da Farmacopeia Portuguesa*. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed. Acedido a 21 de junho de 2017 em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-da-farmacopeia-portuguesa>.

- Moreira dos Santos, J. (2014). Da Companhia Portuguesa Higiene ao primeiro medicamento original de patente mundial: 120 anos de Indústria Farmacêutica em Portugal. Em J. A. Aranda da Silva (Ed.), *A indústria farmacêutica em Portugal – Saber investir, saber inovar 75 anos* (1.ª ed., pp. 61-143): Apifarma – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica.
- Morgado, R. R. (1998). *A Farmacopeia Portuguesa*. Segundas Jornadas do Infarmed. Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Nogueira Prista, L., Correia Alves, A., & Morgado, R. (2009). *Tecnologia Farmacêutica*, III Volume (6.ª ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Nogueira Prista, L., Correia Alves, A., Morgado, R., & Sousa Lobo, J. (2003). *Tecnologia Farmacêutica*, I Volume (6.ª ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Patel, K. T., & Chotai, N. P. (2008). Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. *Pharmazie*, 63(4), 251-255.
- Patel, S., Kaushal, A. M., & Bansal, A. K. (2006). Compression physics in the formulation development of tablets. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 23(1), 1-65.
- Pereira da Gama, J. (1940). Pequena notícia histórica sobre a origem da Farmacopeia Portuguesa. *Medicina*, 4(40), 59-64.
- Pharmacopea Portugueza*. (1876). Lisboa: Imprensa Nacional.
- Pita, J. R. (1995). *A Farmácia na Universidade de Coimbra (1772-1836). Ciência, ensino e produção de medicamentos no Dispensatório Farmacêutico*. (Tese de Doutoramento), Universidade de Coimbra, Coimbra.
- Pita, J. R. (1999a). A Farmácia em Portugal: de 1836 a 1921. Introdução à sua História. Parte II. Exercício Profissional, Industrialização do Medicamento e Literatura Farmacêutica. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 49(2), 61-70.
- Pita, J. R. (1999b). Um livro com 200 anos: A Farmacopeia Portuguesa (Edição oficial). A publicação da primeira farmacopeia oficial: Pharmacopeia Geral (1794). *Revista de História das Ideias*, 20, 47-98.
- Pita, J. R. (2007). *História da Farmácia* (3.ª ed.): Minerva-Coimbra.
- Pita, J. R., & Pereira, A. L. (2005). A bela idade da primeira Farmacopeia Portuguesa: 300 anos. Em A. L. Marques (Ed.), *Medicina na Beira Interior. Da Pré-História ao Século XXI: Cadernos de Cultura N.º XIX* (pp. 74-82). Castelo Branco: Semedo – Soc. Tipográfica, Lda..
- Portaria n.º 408/96 de 22 de agosto. Diário da República n.º 194 – I Série-B. Ministério da Saúde.
- Proença da Cunha, A., & Roque, O. R. (2011). *Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa – Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização* (2.ª ed.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Protocol to the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia*. (1989). Strasbourg: Council of Europe.
- Qiu, Y., Chen, Y., & Zhang, G. G. Z. (2009). *Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice* (1st ed.). London: Academic Press.
- Review of World Pharmacopoeias. International Meeting of World Pharmacopoeias. Geneva, Executive Board Room. 29 February–2 March 2012*. (2013). Geneva: World Health Organization.

- Rodrigues Coelho, M. (1735). *Pharmacopea Tubalense Chimico-Galenica: parte primeira*. Lisboa: Na officina de Antonio de Sousa da Sylva.
- Ros, A. A., Somoza, M. C., Martín, F. R. M., & Rubio, M. C. M. (2014). *Biofarmacia y Farmacocinética. Ejercicios y problemas resueltos* (2.ª ed.). Barcelona: Elsevier.
- Rosendo, J. (1952). *Farmacopeias Portuguesas*. Lisboa: Laboratórios de Vicente Ribeiro & Carvalho da Fonseca, Lda..
- Shohin, I. E., Grebenkin, D. Y., Malashenko, E. A., & Stanishevskii, Y. M. (2016). A brief review of the FDA dissolution methods database. *Dissolut Technol*, 23(3), 6-10.
- Silva, A. C. C. d. (1998). *Farmácia. História e Profissão*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, Secção Regional de Lisboa. Edições Inapa, SA.
- Sonnedecker, G. (1993). The founding period of the U. S. Pharmacopoeia. I. European antecedents. *Pharm Hist*, 35(4), 151-162.
- Sousa Dias, J. P. (1987). João Vigier e a introdução da Química Farmacêutica em Portugal. *Medicamento, História e Sociedade*, 5, 1-5.
- Sousa Dias, J. P. (1993). A formação da indústria farmacêutica em Portugal: os primeiros laboratórios (1890-1914). *Revista Portuguesa de Farmácia*, 43(4), 47-57.
- Sousa Dias, J. P. (1994). *A Farmácia em Portugal. Uma Introdução à sua História 1338-1938*. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias.
- Sousa Dias, J. P. (1995). De Pombal ao Estado Novo: A Farmacopeia Portuguesa e a História (1772-1935). *Medicamento, História e Sociedade*, 4(6), 1-8.
- Sousa Lobo, J. M. (1989). *Contribuição para o estudo da tecnologia de fabrico, estabilidade e biodisponibilidade de formas farmacêuticas contendo dipirona*. (Dissertação de candidatura ao grau de Doutor), Universidade do Porto, Porto.
- Sousa Lobo, J. M. (2008). A Globalização da Farmacopeia. Em *Infarmed 15 anos – Olhar o Passado, Projetar o Futuro* (pp. 94-99). Lisboa: Ministério da Saúde, Infarmed.
- Sousa Lobo, J. M. (2009). A Farmacopeia Europeia e a qualidade dos medicamentos na Europa. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 1(1), 18-21.
- Sousa Lobo, J. M. (2012). *The Portuguese Pharmacopoeia: Tradition, Use and Development*. Lisboa: Infarmed, Ministério da Saúde.
- Tavares, F. (1794). *Pharmacopeia Geral*. Lisboa: Na Regia Officina Typografica.
- Vaithiyalingam, S. R., & Sayeed, V. A. (2010). Critical factors in manufacturing multi-layer tablets – assessing material attributes, in-process controls, manufacturing process and product performance. *Int J Pharm*, 398(1-2), 9-13.
- Vigier, J. (1716). *Pharmacopea Ulyssiponense*. Lisboa: Officina de Pascoal da Sylva.
- Vila Jato, J. L. (2001). *Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Watt, P. R., & Armstrong, N. A. (2008). *Tablet and capsule machine instrumentation* (1st ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Wiggins, J. M., Skutnik, J. A., Shimek-Cox, J. L., & Schwarzwaldner, N. A. (2008). The Ideal Pharmacopoeia. *Pharm Technol*, 32(11), 122-125.
- Zayas, J., Talley, M., & Sanchez, V. (2005). In-process control methods for the manufacture of APIs. *Pharm Technol*, 29(4), 154-162.