



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Catarina Maximino Martins

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Oral modified release dosage forms: an analysis of dissolution test results” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Dina Lopes, do Dr. André Paiva e do Professor Doutor João José Sousa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Catarina Maximino Martins

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Oral modified release dosage forms: an analysis of dissolution test results” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Dina Lopes, do Dr. André Paiva e do Professor Doutor João José Sousa e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2020

Eu, Ana Catarina Maximino Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015230544, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Oral modified release dosage forms: An analysis of dissolution test results” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 4 de setembro de 2020.

Ana Catarina Maximino Martins

(Ana Catarina Maximino Martins)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor João José Sousa por todo o apoio e dedicação durante este percurso, bem como todos os conhecimentos partilhados durante a realização desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Estádio, em especial ao André, Mónica, Sara, Ana e ao Luís, um obrigada por todos os momentos partilhados e pelo acolhimento de braços abertos nesta equipa fenomenal.

À equipa da DAM, pelos ensinamentos, tempo e apoio prestado durante o estágio no INFARMED, I.P.

Aos meus pais, ao meu irmão por estarem sempre presentes em todos os momentos marcantes da minha vida.

Aos amigos que Coimbra uniu, vivemos momentos incríveis durante estes anos, foram os primeiros 5 anos de muitos, sem vocês nada disto seria possível.

Aos amigos de uma vida que sempre me acompanharam, mais anos de amizade e companheirismo nos esperam.

Ao Bem-du-ron e a todos os incríveis momentos vividos, desde as primeiras reuniões, convívios e ao cortejo, foi um orgulho.

À Faculdade de Farmácia por me ter proporcionado estes 5 anos fantásticos e inesquecíveis.

Um grande obrigada!

Uma vez Coimbra,
Para sempre Saudade

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	10
2. Enquadramento – Farmácia Estádio	11
3. Análise SWOT	12
3.1 Pontos Fortes.....	12
3.1.1 Equipa.....	12
3.1.2 Preparação Individualizada da Medicação	13
3.1.3 Serviços Farmacêuticos.....	14
3.1.4 Dermofarmácia e Cosmética.....	14
3.1.5 Medicamentos Manipulados	15
3.1.6 Cor da bata	15
3.2 Pontos Fracos	15
3.2.1 Número de estagiários.....	15
3.2.2 Tempo de Atendimento	16
3.3 Oportunidades.....	16
3.3.1 Diversidade de público	16
3.3.2 Medicamentos Hospitalares dispensados na Farmácia.....	16
3.3.3 Prescrições Manuais	17
3.4 Ameaças	17
3.4.1 Medicamentos esgotados e rateados.....	17
3.4.2 Proximidade com o utente.....	18
3.4.3 Período de realização do estágio.....	18
3.4.4 Encargos dos medicamentos no guia de tratamento	19
4. Caso Clínico	20
5. Conclusão.....	21
6. Bibliografia.....	22

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução	29
2. Enquadramento - INFARMED	30
2.1 Direção de Avaliação de Medicamentos.....	31
3. Análise SWOT	32
3.1 Pontos Fortes.....	32
3.1.1 Formações.....	32
3.1.2 Responsabilidade e Independência.....	33
3.1.3 Idioma.....	33

3.1.4 Contacto direto com os requerentes de AIM	33
3.1.5 Conhecimento e conceitos adquiridos.....	33
3.1.6 Plataformas Informáticas	34
3.2 Pontos Fracos	34
3.2.1 Não rotatividade de setores.....	34
3.2.2 Término precoce de estágio	34
3.3 Oportunidades.....	35
3.3.1 Comissão de Avaliação do Medicamento.....	35
3.3.2 Visita ao Laboratório de Controlo de Qualidade	35
3.4 Ameaças	36
3.4.1 Recursos Humanos	36
4. Considerações Finais.....	37
5. Bibliografia.....	38

Parte III - Monografia - Oral modified release dosage forms: An analysis of dissolution test results

Abbreviations.....	40
Abstract.....	41
Resumo.....	42
1. Introduction.....	43
2. Oral modified release forms.....	44
2.1 Types of oral modified release dosage forms	44
2.1.1 Prolonged release dosage forms	45
2.1.2 Delay release dosage forms.....	45
2.1.3 Multiphasic Release.....	45
2.1.4 Multiple-unit.....	46
2.1.5 Single-unit.....	46
3. Dissolution Tests	46
3.1 Legal framework	47
3.2 Purpose.....	48
3.2.1 Development of medicinal products.....	48
3.2.2 Quality Control.....	48
3.2.3 Bioequivalence	49
3.2.3.1 Complementary to bioequivalence studies	50
3.2.3.2 Biowaiver	50
3.2.3.3 Importance of <i>In Vitro In Vivo</i> Correlation.....	51
3.3 The standard design of dissolution tests	52
4. Dissolution tests in oral modified release dosage forms.....	54

4.1 Selection of dissolution tests	54
4.1.1 Quality Control	55
4.1.2 Biorrelevent	55
4.1.3 Clinical relevant	57
4.2 Discriminatory power	57
4.3 Dissolution specification	58
5. Results analysis	59
5.1 Models of dissolution curves	59
5.2 Comparison of dissolution curves	60
5.2.1 Model independent approaches	60
5.2.2 Model dependent approaches	61
5.2.3 Statistical methods	62
6. Conclusion	63
7. Bibliography	64

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária **Farmácia Estádio**



Farmácia Estádio

Abreviaturas

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

PVP- Preço de Venda ao Público

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla a realização do Estágio Curricular no último ano do curso, estágio este que deve ser efetuado na área de farmácia comunitária.

Dada a sua natureza prática, o estágio curricular permite o contacto com o quotidiano da profissão, sendo uma oportunidade de aprendizagem inigualável, não apenas no que diz respeito a competências técnicas que se adquirem e consolidam, mas também no que respeita às competências sociais, que considero valências fundamentais, necessárias para um exercício exímio da profissão farmacêutica.

O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde mais próximo do cidadão, estando assim na linha da frente no contacto com a comunidade, desta forma o farmacêutico é um elemento fulcral na rede de cuidados de saúde primários da população. Desta proximidade com a comunidade advém diversas responsabilidades, nomeadamente contribuir para a saúde e bem-estar da população em geral, promovendo um acesso aos medicamentos de qualidade, eficaz e seguro, mas também promovendo a educação para a saúde quer seja pelo aconselhamento farmacêutico ou pela prestação dos mais diversos serviços farmacêuticos, como por exemplo a preparação individualizada da medicação (1), (2), (3).

O presente relatório apresenta-se sob forma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) abordando assim de forma crítica por um lado, internamente os pontos fortes e fracos, e por outro lado, externamente, as oportunidades e ameaças do meu estágio, realizado na Farmácia Estádio entre os meses de maio e agosto de 2020, sob orientação do Dr. André Paiva. Será ainda exposto um caso clínico que ocorreu durante o período de estágio e desta forma contribuiu para a minha aprendizagem e para a minha evolução como futura profissional de saúde.

2. Enquadramento – Farmácia Estádio

A Farmácia Estádio caracteriza-se desde logo como indica o nome por estar inserida no Estádio Cidade de Coimbra no centro da cidade de Coimbra, situada num ambiente peculiar por ter na sua proximidade três clínicas médicas e um centro comercial, criando desta forma uma dinâmica peculiar. A equipa da farmácia é constituída maioritariamente por farmacêuticos, todos estes altamente qualificados que devido à sua competência e simpatia para com os utentes, é reconhecida e valorizada por estes.

A Farmácia Estádio pertence ao grupo de farmácias “maisfarmácia” integrando também a rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional de Farmácias, sendo aderente do cartão Saúde e do Programa Abem, programa este que visa garantir o acesso aos medicamentos a todos os que precisam. A Farmácia Estádio está inserida no Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos gerido pela VALORMED.

Fazem ainda parte dos serviços disponibilizados pela Farmácia Estádio as consultas de Podologia, de Nutrição, a preparação de medicamentos manipulados, a preparação individualizada da medicação, a administração de medicamentos injetáveis e administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, medição do peso e de parâmetros bioquímicos e ainda o programa de troca de seringas. Além destes serviços a farmácia efetua entregas ao domicílio, sendo este serviço de uma relevância crescente no contexto atual.

De modo a possuir uma comunicação mais próxima para com os seus clientes a farmácia encontra-se nas redes sociais, onde difunde os seus serviços, tal como as campanhas em vigor. Tal facto tornou-se bastante relevante atualmente devido à conjuntura atual, uma vez que as pessoas realizam o seu pedido de medicação através ou das redes sociais ou via telefónica.

3. Análise SWOT

Tabela I – Análise SOWT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">- Equipa- Preparação Individualizada de Medicação- Serviços farmacêuticos- Dermofarmácia e Cosmética- Medicamentos Manipulados- Cor da bata	<ul style="list-style-type: none">- Número de estagiários- Tempo de atendimento
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Diversidade de público- Medicamentos hospitalares- Prescrições Manuais	<ul style="list-style-type: none">- Medicamentos esgotados- Proximidade ao utente- Período de realização de estágio- Encargos dos medicamentos no guia de tratamento

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Equipa

Os recursos humanos de uma empresa são uma peça fundamental para o bom funcionamento da mesma. A equipa da Farmácia Estádio não se restringe a colegas, mas sim a amigos, o que transforma o ambiente da Farmácia inspirador, no sentido em que considero que esta seja a equipa ideal a ter em qualquer empresa, uma vez que com a sua simpatia e empatia cativam a aprendizagem, não descurando a sua dedicação e preocupação com cada utente que frequenta a farmácia. A minha integração na equipa foi bastante facilitada devido ao ambiente acolhedor e entusiasmante da farmácia e pela realização de atividades de *team building* fora do contexto da farmácia.

De forma a elevar a qualidade dos serviços prestados, a equipa está organizada por forma a cada colaborador seja responsável por determinada função, e este tipo de organização torna-se fundamental para uma eficiente resolução de problemas.

Os colaboradores da Farmácia Estádio são profissionais altamente qualificados, sempre disponíveis para ensinar todas as competências necessárias para desempenhar um trabalho de

qualidade, não só a nível técnico, mas também estimulando o desenvolvimento de valências sociais, esclarecendo todas as minhas dúvidas que naturalmente foram surgindo ao longo do percurso.

A equipa tornou-se bastante relevante nos conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, sendo que por diversas ocasiões, por forma a estimular o pensamento crítico apresentaram-me casos clínicos, que deveria resolver com auxílio dos conhecimentos adquiridos ao longo do plano de estudos do MICF. Para além destes casos clínicos, cada dúvida que surgisse relativamente a algum atendimento, esclarecia junto de cada colega, que procurava sempre não só simplesmente responder, mas sim fundamentar a resposta.

3.1.2 Preparação Individualizada da Medicação

A não adesão à terapêutica por parte dos doentes é uma problemática comum em doentes crónicos, como forma de promover a adesão à terapêutica, foi criado o serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) com o objetivo não só de promover a adesão à terapêutica, mas também contribuir para o uso seguro, correto e efetivo dos medicamentos (4).

Por definição a PIM é o serviço em que o farmacêutico organiza os medicamentos, especificamente as formas farmacêuticas sólidas, de acordo com o plano terapêutico prescrito pelo médico, sendo que a organização dos medicamentos deve ser efetuada de forma adequada e de fácil interpretação para o utente (4). A Farmácia Estádio disponibiliza o serviço de PIM à população, quer a utentes individuais, quer a estruturas residenciais para idosos, sendo assim possível contactar e efetuar diariamente a preparação de medicação.

Inicialmente a PIM era realizada em dispositivos dispensadores adequados (Anexo 1), sendo que a preparação era realizada manualmente por farmacêuticos. Recentemente a Farmácia Estádio adquiriu uma máquina de PIM que realiza a preparação da medicação automaticamente, permitindo desta forma a automatização do processo, bem como a minimização dos erros associados à preparação manual individualizada da medicação, controlando também o stock dos medicamentos, lotes e prazos de validade dos medicamentos utilizados permitindo a rastreabilidade dos mesmos. (Anexo 2).

O contacto diário com a PIM permitiu-me aprender bastante relativamente a este serviço, nomeadamente as especificidades dos planos terapêuticos dos utentes e a atenção ao detalhe necessária para a correta preparação da medicação.

A possibilidade de preparar a medicação possibilitou a familiarização com as caixas dos diversos medicamentos e mesmo com algumas características, como a cor e a forma do medicamento, o que demonstrou ser bastante vantajoso durante o ato de atendimento, já que muitos utentes não sabem o nome dos medicamentos, mas reconhecem estes detalhes. Posto isto, a PIM facilitou o atendimento, quando confrontada com este tipo de situações.

Considero ainda uma oportunidade de aprendizagem bastante profícua para o início do meu percurso profissional, tendo em conta que, este é um serviço farmacêutico recente que, a meu ver, é de extrema importância para a promoção de adesão à terapêutica.

3.1.3 Serviços Farmacêuticos

Dos serviços farmacêuticos disponíveis na Farmácia Estádio fazem parte o serviço de gabinete de apoio ao utente, o qual engloba a avaliação da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos nomeadamente, glicémia, colesterol total e triglicéridos. No primeiro contacto com o gabinete tive oportunidade de receber formação a cerca dos serviços referidos, nomeadamente como proceder à sua correta execução, como comunicar e interagir com o utente da melhor forma, tendo sempre especial atenção à higienização do mesmo.

A realização destes serviços é extremamente importante para os utentes, uma vez que por ser realizada num gabinete próprio, possibilita a aproximação aos utentes por parte farmacêutico, criando assim uma ligação de confiança que conseqüentemente, possibilita o acompanhamento do utente de forma a conscientizarmo-los para a importância da adesão à terapêutica bem como educação para a saúde.

3.1.4 Dermofarmácia e Cosmética

A secção de dermofarmácia e cosmética da Farmácia Estádio é uma secção bastante desenvolvida possuindo não só diversas marcas de dermofarmácia e cosmética como também diversas gamas de cada marca, o que permite englobar as necessidades da grande maioria dos utentes que procuram este tipo de produtos. Esta elevada diversidade de marcas e a formação que recebi sobre cada marca, constituiu uma área de aprendizagem de conhecimentos que considero essencial, por forma a conseguir aconselhar de forma personalizada os utentes, isto é, aconselhar o produto que se adequa da melhor forma à necessidade do cliente.

3.1.5 Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é por definição, uma qualquer fórmula magistral ou preparado oficial, preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. Os medicamentos manipulados nascem da necessidade de personalizar a terapêutica, em casos em que a terapêutica disponível no mercado não é adequada para o utente em questão (5)(6).

A preparação de um medicamento manipulado envolve diversas etapas, nomeadamente a preparação do mesmo, o cálculo do seu preço, bem como o preenchimento da ficha de preparação (Anexo 3), registo de uso de matérias-primas, e ainda a elaboração da respetiva rotulagem.

A Farmácia Estádio apresenta um número considerável de medicamentos manipulados para preparar, e por esta razão tive oportunidade de observar os diversos passos necessários para a elaboração dos mesmos e efetuar alguns dos mesmos. Assim sendo, a preparação dos medicamentos manipulados contribuiu para a minha formação adquirindo conhecimentos práticos relativos a esta matéria, bem como consolidando os conhecimentos galénicos adquiridos no contexto académico.

3.1.6 Cor da bata

Na Farmácia Estádio é procedimento habitual a distinção entre estagiários e colaboradores da farmácia, distinção esta feita através da cor das batas, uma vez que os estagiários utilizam uma bata de cor diferente.

Esta diferença de cores permite aos clientes reconhecerem-nos enquanto estagiários, conhecendo esta diferenciação, no momento do atendimento têm-no em conta mostrando-se pacientes e compreensivos. E, embora existam alguns clientes que não gostam de ser atendidos por estagiários, considerei a diferenciação entre colaboradores e estagiários um ponto forte do meu estágio, uma vez que a maioria dos clientes não exigem dos estagiários a rapidez e experiência a nível de atendimento e aconselhamento que é exigida aos colaboradores da farmácia que por sua vez, utilizam a típica bata branca, como referi.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Número de estagiários

Realizei o estágio curricular em conjunto com duas colegas, sendo assim três estagiários em paralelo na farmácia. Por considerar que eramos um elevado número de estagiários simultaneamente, e devido às inúmeras tarefas que cada trabalhador da farmácia

possuía diariamente, por vezes tornava-se difícil obter o acompanhamento desejado ainda que, não obstante, tudo faziam para colmatar esta falha.

3.2.2 Tempo de Atendimento

Devido ao facto de a farmácia contar com um leque variado de atividades e tarefas, no decorrer do estágio tive oportunidade de as experienciar, nomeadamente a receção de encomendas e a execução PIM, permitindo obter uma visão abrangente do funcionamento de uma farmácia. No entanto, a realização destas tarefas consome algum tempo para a sua realização e consequentemente, despendi menos tempo noutras atividades, como o atendimento ao cliente.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Diversidade de público

A farmácia Estádio localiza-se no centro de Coimbra, estando na sua proximidade três clínicas de saúde privadas, um centro comercial e a área residencial envolvente. Devido a estas características únicas de localização da farmácia, é natural que os utentes que frequentam a farmácia sejam heterogéneos, tanto a nível de etário como a nível socioeconómico.

Esta diversidade de público que frequenta a farmácia constitui oportunidade uma vez que, assim tornou possível contactar com as mais diversas questões por parte dos utentes, requerendo um atendimento personalizado, por forma a adequar a abordagem de atendimento a cada utente e situação específica, e assim permitindo desenvolver as minhas competências de comunicação.

3.3.2 Medicamentos Hospitalares dispensados na Farmácia

O ano de 2020 é um ano atípico devido ao novo SARS-Cov-2, a pandemia obrigou os serviços de saúde de todos os países a tomarem medidas de proteção da sua população visando a contenção deste. Neste período tornou-se imperativo proteger os doentes que necessitavam de se deslocar aos serviços farmacêuticos hospitalares para acederem à sua medicação, colocando-se devido a esta deslocação em perigo de contrair esta doença.

Com o objetivo de minimizar o risco de contágio, o Governo português decidiu implementar um programa semelhante ao projeto piloto que teve início em 2016, que consiste em dispensar os medicamentos antirretrovirais tipicamente dispensados nos serviços farmacêuticos hospitalares agora nas farmácias comunitárias. Assim a 7 de abril de 2020 o

Governo permitiu em regime extraordinário e temporário a cedência dos medicamentos em regime ambulatorio de farmácia hospitalar, nas farmácias comunitárias aderentes, diminuindo assim o risco de contágio dos utentes que usufruem deste serviço (7), (8).

Este serviço pioneiro e inovador, permite melhorar significativamente a acessibilidade dos medicamentos aos cidadãos. Ao poder vivenciar esta medida de caráter temporário e excepcional, durante o meu estágio, foi bastante enriquecedor, permitindo-me contactar e conhecer medicamentos tradicionalmente dispensados exclusivamente em ambiente hospitalar, alargando desta forma o meu leque de conhecimentos relativamente a este tipo de moléculas.

3.3.3 Prescrições Manuais

Atualmente as prescrições efetuadas pelos médicos são maioritariamente eletrónicas, podendo o utente receber estas receitas através de equipamentos eletrónicos, como por exemplo através de SMS ou email.

Por conseguinte as receitas manuais são cada vez mais raras, uma vez que só é permitida em determinadas situações nomeadamente: falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou até 40 receitas/mês.

Durante o estágio tive oportunidade de contactar com este tipo de receitas, sendo por essa razão uma mais valia aprender todas as regras e especificidades inerentes a este tipo de prescrição.

Este tipo de prescrição médica, exige que durante o atendimento, além da dispensa dos medicamentos prescritos, é necessária a adição do plano de comparticipação do utente, não colocando em causa a validação das receitas e consequentemente o pagamento do valor relativo aos regimes de comparticipação.

3.4 Ameaças

3.4.1 Medicamentos esgotados e rateados

Na realidade atual do mercado farmacêutico português, existem diversos medicamentos esgotados ou cuja disponibilidade é reduzida (rateados), problemática esta que já faz parte do quotidiano das farmácias. Durante o meu período de estágio deparei-me com a falta de Victan[®], Serenal[®] 50 mg e Normacol[®], sendo que diariamente os utentes se dirigiam

à farmácia requisitando estes mesmos medicamentos e por consequência viam o cumprimento do seu plano terapêutico impossibilitado.

Ciente da problemática relativamente aos medicamentos esgotados e rateados, a equipa da Farmácia Estádio faz periodicamente o reforço do stock de moléculas frequentemente esgotadas, como forma de satisfazer as necessidades dos utentes.

Apesar da aquisição prévia destes medicamentos, caso o stock não seja suficiente para a procura dos clientes, a farmácia tenta adquirir os medicamentos pretendidos, nomeadamente junto de outras farmácias. Além disto, a farmácia mantém-se constantemente informada a cerca da situação destes medicamentos junto das empresas detentoras de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

A falta destes medicamentos no mercado, coloca em causa o acesso dos utentes aos seus medicamentos, sendo que o farmacêutico pouco pode fazer nestes casos, de forma a evitar o incumprimento da terapêutica prescrita.

3.4.2 Proximidade com o utente

Devido à presente pandemia vivenciada, naturalmente foram adotados comportamentos de distanciamento social sendo alguns desses a implementação de acrílicos transparentes no balcão de atendimento, a utilização obrigatória de máscara, entre muitas outras medidas. Estas medidas essenciais para a proteção não só individual, mas também dos outros dificulta a comunicação e interação para com os utentes, por esta razão considero que a proximidade com o cliente foi bastante afetada e dificultou o apoio social do farmacêutico para com o cidadão.

3.4.3 Período de realização do estágio

A realização do estágio coincidiu com a primavera e com o verão, estações do ano demarcadas pelas épocas das alergias e picadas de insetos respetivamente. Ao restringir o período de estágio a duas estações do ano, naturalmente o aconselhamento farmacêutico efetuado coincide maioritariamente, com os estados de doença mais frequentes dessas mesmas estações. Tal facto limita a aprendizagem prática no que toca ao aconselhamento farmacêutico em outro tipo de patologias associadas a outras estações do ano.

3.4.4 Encargos dos medicamentos no guia de tratamento

O guia de tratamento possui um campo que diz respeito aos encargos do medicamento para o utente, ou seja no documento, normalmente está redigido numa coluna “Esta prescrição custa-lhe, no máximo € xx.xx, a não ser que opte por um medicamento mais caro”, este campo tem como objetivo informar os utentes sobre os encargos financeiros do medicamento, dependendo do sistema de comparticipação de que este usufruiu.

No entanto este campo por vezes não se encontra atualizado, uma vez que os preços de venda ao público (PVP) e as comparticipações dos medicamentos são alterados periodicamente, assim como o PVP do medicamento pode não corresponder ao PVP designado no guia de tratamento, tal provoca um sentimento de descontentamento e desconfiança do utente, que por vezes se torna mais acentuado perante os estagiários. Neste tipo de situações procurei sempre explicar da melhor forma a razão pela diferença de valores.

Além das situações mencionadas é ainda de referir que devido à necessária gestão de stocks e de laboratórios na farmácia, por vezes não se encontram disponíveis os medicamentos cujo preço corresponde ao descrito no guia de tratamento.

4. Caso Clínico

Sr. X dirige-se à farmácia expressando a sua preocupação com o seu bebé de 2 meses que aparentava ter escamas no couro cabeludo. Após questionado sobre o aspeto das escamas, o pai do bebé mencionou que estas eram oleosas, mas o que este não apresentava comichão. Deparei-me assim que estava perante um caso em que este bebé tinha crosta láctea.

Esta patologia caracteriza-se pelo excesso de sebo criando crostas oleosas em áreas com maior número de glândulas sebáceas como é o caso do couro cabeludo, típico em bebés recém-nascidos, uma vez que esta doença depende das hormonas sexuais que a mãe transmite ainda durante a gravidez, que origina sobreprodução de sebo.

Aconselhei um shampoo da BABE Crosta Láctea que elimina e previne o aparecimento de crosta láctea, atuando nos principais fatores que a desencadeiam, respeita o equilíbrio do couro cabeludo do bebé. Este produto deve ser aplicado no cabelo previamente molhado, massajando suavemente, deixando atuar durante cerca de 2 minutos e de seguida deve-se enxaguar abundantemente, sendo que este cuidado deve ser repetido cerca de 2 a 3 vezes por semana.

Recomendei ainda um creme da Uriage (Bebé - 1ª cuidado crosta láctea) que elimina com suavidade a crosta láctea, acalma a irritação do couro cabeludo e regula a flora cutânea. Foram dadas todas as informações quanto ao modo de utilização deste creme: aplicado com uma ligeira massagem deixado a atuar no couro cabeludo durante a noite, sendo posteriormente removido de manhã (9), (10).

5. Conclusão

Durante o período de estágio foi-me permitido contactar diariamente com a realidade da profissão farmacêutica. Embora tivesse consciência da importância do farmacêutico na sociedade portuguesa, foi durante o estágio na Farmácia Estádio que percebi a real importância do farmacêutico e da sua ligação e forma de comunicação com os utentes, que os fazem sentir que a farmácia é um local de confiança, onde podem esclarecer todo o tipo de dúvidas sobre a sua terapêutica, quer farmacológica quer não farmacológica.

A farmácia é muitas vezes o primeiro local ao qual os utentes se dirigem quando confrontados com algum problema de saúde, denotando-se assim a grande proximidade com a população durante o exercício da função farmacêutica bem como o confronto com as mais variadas problemáticas. Posto isto, o farmacêutico é sem dúvida um pilar fulcral na rede de cuidados de saúde sendo o seu contributo fundamental para o bem-estar e educação da população.

Considero que não poderia ter escolhido uma farmácia tão completa como a Farmácia Estádio para me acompanhar na reta final do meu percurso académico, uma vez que contactei com profissionais exemplares que me deram as ferramentas essenciais para que, no futuro possa exercer a minha profissão da melhor forma.

Findo o período de estágio na Farmácia Estádio, concluo que o mesmo representou a etapa mais enriquecedora e relevante do plano de estudos de MICE, que me proporcionou uma evolução não só a nível pessoal como profissional. Permitiu-me desenvolver inúmeras valências e consolidar os conhecimentos adquiridos durante todo o percurso académico.

6. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Estudo Sobre Empregabilidade no Setor Farmacêutico** [Acedido a 14 de agosto 2020]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/noticias/estudo-sobre-empregabilidade-no-setor-farmaceutico/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Farmácia Comunitária** [Acedido a 19 de julho 2020]. Disponível na internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária** [Acedido a 25 de julho 2020]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_0_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Específica sobre a Manipulação de Medicamentos N.º OF.C-N006-00: Boas Práticas de Farmácia Comunitária (2018a)**. [Acedido a 22 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 596/2004 de 2 de Junho de 2004**, D.R.129/2004. Ministério da Saúde. Lisboa. [Acedido a 22 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/261875>
7. Despacho n.º 4270-C/2020 de 7 de abril de 2020 da Ministra da Saúde, Diário da República, 1ª Série, n.º 69 de 7 de abril de 2020. [Acedido a 25 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/131246680>
8. SERVIÇO NACIONAL DE SAUDE. **Medicamentos VIH e Farmácias Comunitárias** [Acedido a 26 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/cidadao/medicamentos-vih-farmacias-comunitarias/iniciativas-descricao/>
9. LABORATORIES BABE: **Babé Pediatric Champô Crosta Láctea** [Acedido a 5 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://laboratoriosbabe.com/cradle-cap-shampoo>

10. URIAGE: **Bébé- 1ª cuidado crosta láctea.** [Acedido a 5 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.uriage.pt/produtos/bebe-1os-cuidado-crosta-lactea>

Anexo I – Dispositivo dispensador de PIM.

Recomendações

- O seu farmacêutico preparou a sua medicação de forma personalizada para facilitar a administração dos seus medicamentos.
- Tome os medicamentos deste blister respeitando o dia da semana e o momento do dia.
- Se o seu médico alterou a sua medicação informe o seu farmacêutico.
- Se necessita de informações sobre os medicamentos colocados no blister pergunte ao seu farmacêutico.

Ajudamos a organizar a sua medicação

	Pequeno-Almoço	Almoço	Jantar	Deitar
lercanidipina 10mg			1/2	
telmisartan 40 + lictz 12,5	1			
nebivolol 5mg	1/2			
escitalopram 20mg	1		1	
rosuvastatina 5mg				1
lorazepam 1mg			1	
edoxabano 60mg				2/3
trazodona 150mg				
ácido fólico 5mg	1			
coleciliferol 22.400UI				1 por mês (no dia 1)

Anexo 2 – Máquina de preparação individualizada da medicação.



Anexo 3 – Ficha de preparação do medicamento manipulado.



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados



Medicamento: Suspensão de dexametasona, tretinoína e hidroquinona

Teor em Substância(s) activa(s): 100g (ml ou unidades) contém 0,1; 0,1 e 5 g (ml) de dexamesona;
tretinoína e hidroquinona

Forma Farmacéutica: Pomada

Data de Preparação: 8/17/2020

Número do Lote: _____

Quantidade a Preparar: 40g

Matérias Primas	N.º do Lote	Origem	Farma-copeia	Quantidade para 100g(ou ml, ou und)	Quantidade Calculada	Quantidade Pesada	Operador Data	Supervisor Data
Dexametasona	9A24-B01-35962	Fagron	Ph.Eur.	0,1g	0,04g	0,04g		
Ácido Retinóico	180867	Acofarma	Ph.Eur. 9	0,1g	0,04g	0,04g		
Hidroquinona	181085	Acofarma	USP 41	5g	2g	2g		
Nourivan TM Antiox	20000412	Fagron	Fagron	q. b. p. 100g	q. b. p. 40g	37,95g		

Preparação	Rubrica do Operador
1. Pesar as matérias-primas.	
2. Pulverizar a dexametasona, a hidroquinona e o ácido retinóico.	
3. Juntar tudo em recipiente unguator e adicionar o Nourivan TM Antiox.	
4. Misturar em Unguator à velocidade de 650rpm durante 1 minuto.	
5. Rotular.	
6.	
7.	
8.	

ATD-IMP-10-01

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

INFARMED, I.P.



Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CAM – Comissão de Avaliação do Medicamento

CTS – *Communication and Tracking System*

DAM – Departamento de Avaliação do Medicamento

EDQM – European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

GestProc – base de dados de Gestão de Processos

GiMed – Gestão de Informação de Medicamentos

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

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OMS – Organização Mundial da Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UIM – Unidade de Introdução no Mercado

I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, oferece a oportunidade aos seus estudantes de realizarem um estágio curricular numa área do seu interesse, além do obrigatório estágio em Farmácia Comunitária. Proporcionando assim, o contacto com a próxima etapa após a conclusão do curso, o mercado de trabalho, com todas as exigências que lhe são inerentes.

A profissão farmacêutica apresenta um caráter fulcral na sociedade atual, sendo os farmacêuticos os especialistas do medicamento, estes estão envolvidos em todos os processos que dizem respeito ao mesmo, logo o farmacêutico possui formação adequada para integrar inúmeras áreas profissionais, de entre as quais se destaca os assuntos regulamentares do medicamento.

Os assuntos regulamentares do medicamento são uma área de extrema importância no mundo farmacêutico, tendo em conta a extensa área de conhecimentos do farmacêutico, este está envolvido em todas as etapas do medicamento, desde o desenvolvimento até à sua comercialização, não esquecendo a monitorização necessária aquando o medicamento está no mercado e a informação disponibilizada aos profissionais de saúde. Assim sendo, o setor de assuntos regulamentares é uma área fundamental que exige um conhecimento profundo e detalhado dos padrões de qualidade, segurança e eficácia que são impostos pelas autoridades competentes (1), (2).

Uma vez impactada pela exigência e sabedoria requerida na área de assuntos regulamentares, bem como a importância da mesma nas empresas farmacêuticas, viria a optar por realizar o meu estágio curricular nesta área, restava decidir o local do estágio, que se tornou uma decisão bastante fácil uma vez que, existia oportunidade inigualável de estagiar na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – INFARMED, a beneficiar desta experiência única optei por estagiar no INFARMED de forma a adquirir a visão da autoridade regulamentar do ciclo do medicamento.

Concretamente dentro da enorme organização do INFARMED, o meu estágio realizou-se no Departamento de Avaliação do Medicamento (DAM) na Unidade de Introdução no Mercado (UIM).

Este relatório tem como objetivo analisar sob forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) o meu estágio curricular em Assuntos Regulamentares do

Medicamento, nomeando, internamente, os seus pontos fortes e pontos fracos e, externamente, as oportunidades e as ameaças sentidas. Este estágio decorreu no INFARMED I.P., entre 6 de janeiro a 12 de março de 2020, sob orientação da Dra. Dina Lopes.

2. Enquadramento - INFARMED

O INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., abreviadamente designado por INFARMED, foi fundado em 1993 sendo designado aquando da sua fundação de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (Infarmed) passando em 2006 a possuir a designação atual.

O INFARMED é um instituto público que possui um regime especial, nos termos da lei, integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia financeira, administrativa e património próprio. O INFARMED prossegue as atribuições do Ministério da Saúde, sob superintendência e tutela do respetivo ministro (3), (4).

O INFARMED segundo padrões de proteção da saúde pública de excelência pelo qual é conhecido, tem por missão regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, é também sua função assegurar o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde que demonstram segurança, eficácia e qualidade. Desta forma o INFARMED pretende garantir o cumprimento de todos os requisitos aplicáveis ao setor, de modo a satisfazer as necessidades e expectativas dos todos os que com ele colaboram (4), (5).

O INFARMED está organizado de forma estruturada e criteriosa, sendo que se encontra dividido em dois grandes conjuntos, os órgãos, dos quais fazem parte o Conselho Diretivo, Fiscal Único, Conselho Consultivo, Comissões Técnicas Especializadas e o Conselho Nacional de Publicidade de Medicamentos e Produtos de Saúde, e as Unidades Orgânicas que por sua vez se dividem em Funções de Negócio e Funções de Suporte.

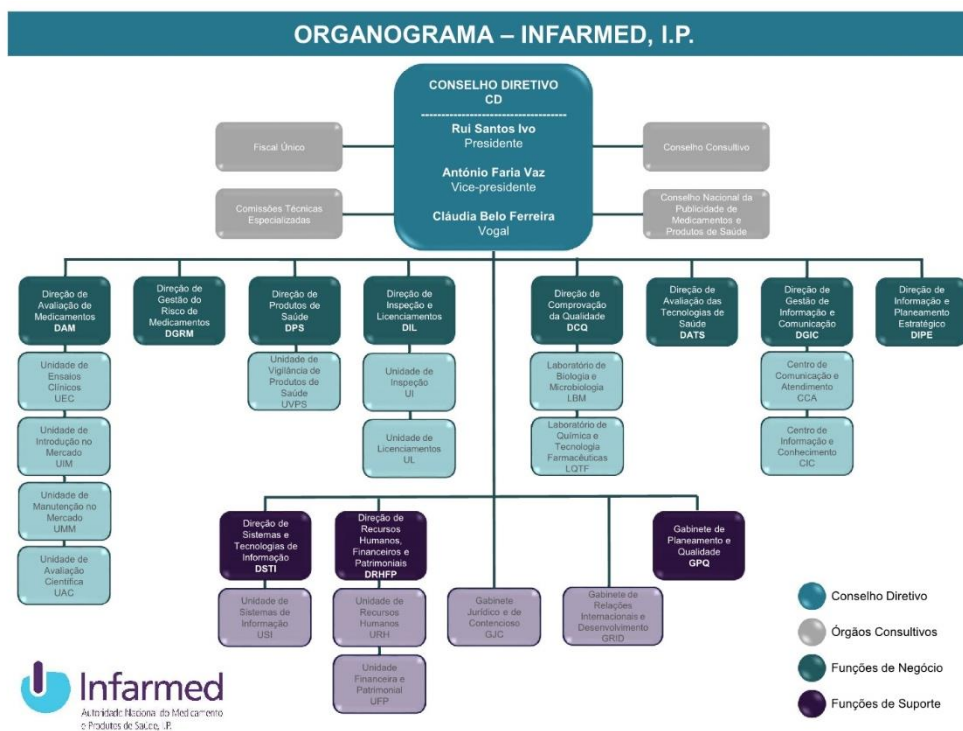


Figura I – Organograma INFARMED

2.1 Direção de Avaliação de Medicamentos

A Direção de Avaliação de Medicamentos, abreviadamente designada por DAM, dirigida pela Dra. Marta Marcelino é a maior direção do INFARMED, uma vez que é um departamento nuclear para o desenvolvimento das normais funções do INFARMED. A DAM encontra-se dividida em quatro Unidades, nomeadamente, Unidade de Ensaios Clínicos, Unidade de Introdução no Mercado (UIM), Unidade de Manutenção no Mercado e Unidade de Avaliação Científica (5), (6).

Após um período inicial de formação, onde foram fornecidas as bases necessárias para desempenhar o trabalho que viria executar, nomeadamente formação sobre as diferentes bases legais, tipos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), tipos de procedimentos (Reconhecimento Mútuo, Centralizado, Nacional, Descentralizado) bases de dados na DAM, integrei a equipa da DAM-UIM.

Durante todo o período de estágio desempenhei funções tanto no início da submissão de um procedimento como na sua finalização. Mais precisamente, procedi à validação de processos, isto é análise se o processo submetido possuía toda a informação necessária para ser possível, iniciar o procedimento (recorrendo a uma *checklist* pré-definida). Em relação à

finalização de processos, acompanhei os processos desde o momento em que estes se encontram em fase nacional, isto é após o fim do procedimento a nível europeu (dia 210 para o processo Descentralizado, dia 60/90 para Reconhecimento Mútuo e dia 30 para processos Nacionais) até à emissão do certificado de AIM e envio do Resumo das Características do Medicamento, Folheto Informativo e Rotulagem para publicação no Infomed inclusive.

3. Análise SWOT

Tabela I – Análise SOWT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Formações • Responsabilidade e Independência • Idioma • Contacto direto com os requerentes de AIM • Conhecimento e conceitos adquiridos • Plataformas Informáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Não rotatividade de setores • Término precoce de estágio
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Comissão de Avaliação do Medicamento • Visita ao Laboratório de Controlo de Qualidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Recursos Humanos

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Formações

No início do período de estágio foi nos instruído 3 dias de formação intensiva, essencial para o bom desempenho do cargo que iria desempenhar, estas formações revelaram-se extremamente úteis ao longo de todo o estágio uma vez que, além de nos ter sido explicado todos os possíveis percursos que o medicamento pode fazer para atingir o mercado, isto é, obter a AIM, foi nos fornecida formação relativamente ao correto preenchimento das bases de dados que fizeram parte do quotidiano do estágio. Após integrar a equipa da DAM-UIM foi me concedida formação mais específica de maneira a executar as tarefas que viria a desempenhar de forma rigorosa e assertiva. Ao ter recebido estas formações numa fase inicial do estágio contribuiu bastante para que, ao longo do período de estágio as funções desempenhadas fossem compreendidas e executadas da melhor forma.

3.1.2 Responsabilidade e Independência

Após o período de integração e familiarização, foi possível realizar etapas dos processos de forma autónoma, tendo assim a meu cargo tarefas que considero de alto grau de responsabilidade. A realização das tarefas era feita de forma individual, tendo claro colaboradores disponíveis para esclarecer qualquer dúvida, no entanto procurei primeiramente o esclarecimento dessas mesmas dúvidas de forma independente. Desta forma a realização de cada tarefa, que considero de elevada responsabilidade, de forma independente, permitiu o desenvolvimento destas competências fulcrais.

3.1.3 Idioma

Tendo em conta que a maioria dos processos com que contactei eram procedimentos Descentralizados e Reconhecimento Mútuo, a comunicação durante todo o processo foi realizada em Inglês, bem como os textos finais e as respetivas traduções, que muitas vezes era necessário rever, durante esta revisão dos textos foi possível aprimorar conceitos e estar em contacto dia-a-dia com a língua inglesa o que considero ser uma vantagem pessoal, uma vez que permitiu esmerar do conhecimento deste idioma.

3.1.4 Contacto direto com os requerentes de AIM

Durante todas as tarefas que desempenhei, o contacto com os requerentes de AIM era rotineiro, maioria das vezes para solicitar esclarecimentos sobre o processo ou envio de informação adicional. Além desta forma de contacto, alguns requerentes contactavam o INFARMED via telefónica com o objetivo de obterem informações sobre o estado do seu processo.

O contacto com os requerentes de AIM foi, a meu ver, relevante para o meu estágio uma vez que, permitiu a aproximação com a realidade profissional das empresas farmacêuticas.

3.1.5 Conhecimento e conceitos adquiridos

Considero que toda a experiência que tive oportunidade de vivenciar durante o período de estágio, foi extremamente valiosa, visto que, pude estar em contacto com diversos conceitos, que me permitiram consolidar, aprofundar e colocar em prática, conhecimentos adquiridos em Unidades Curriculares do MICEF, bem como obter muitos outros conceitos e informação necessária para que, no futuro, seja possível triunfar em âmbito profissional.

Gostaria ainda de salientar que como cada processo é único, a aprendizagem relativamente a cada processo que geri foi bastante profícua e enriquecedora, permitindo uma constante aprendizagem ao longo de toda a duração do estágio.

3.1.6 Plataformas Informáticas

O INFARMED dispõe de diversas plataformas informáticas, necessárias para o quotidiano dos gestores de processos. Assim sendo, a utilização destas diversas plataformas tornou-se rotineira ao longo do estágio, desta forma foi fundamental a aprendizagem do correto funcionamento e preenchimento das diversas bases de dados nomeadamente, CTS (*Communication and Tracking System*), GestProc (base de dados de Gestão de Processos), SMHU-Alter e GiMed (Gestão de Informação de Medicamentos) que são fulcrais para o desempenhar das funções diárias.

A utilização e domínio de plataformas informáticas, foi um dos grandes pontos fortes do meu estágio, não apenas por se tratarem de plataformas específicas de uma autoridade regulamentar, mas também por me permitir uma melhor compreensão e conhecimento sobre a forma de execução das diversas etapas dos processos.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Não rotatividade de setores

Do meu ponto de vista pessoal, penso que seria um estágio mais dinâmico se fosse possível experienciar outro setor dentro da DAM, por forma a conhecer o desenvolvimento de trabalho distintos que decorrem nesta direção. No entanto, tenho consciência que tal poderia não ser viável, tendo em conta o período de estágio estabelecido de 3 meses, durante este intervalo de tempo não é possível fazer uma profunda integração sobre o trabalho desenvolvido e posterior autonomia para a realização de tarefas.

3.2.2 Término precoce de estágio

Ciente da ameaça que este novo vírus que surgiu em dezembro na China denominado de SARS-Cov-2, no dia 11 de março os estagiários foram reunidos perante o Dr. José Viana do Departamento de Recursos Humanos do INFARMED onde anunciou que o término do estágio haveria sido antecipado, com efeitos imediatos, decisão tomada pelo Conselho Diretivo por forma a proteger os estagiários não os expondo a perigos desnecessários. Esta

decisão chega dias depois da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra decretar a interrupção das atividades letivas presenciais.

Apesar da notícia recebida ser triste, uma vez que impediu o normal período do estágio curricular e por conseguinte a realização das atividades planeadas, no entanto consciente da emergência que se tem vindo a alastrar por todo o mundo, o que levou a ser decretado o estado de pandemia e a serem adotadas medidas pelo atual Governo Português, por forma a proteger a população, nomeadamente a ser decretado o Estado de Emergência, compreendo a decisão do Conselho Diretivo.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Comissão de Avaliação do Medicamento

A Comissão de Avaliação do Medicamento abreviada por CAM é constituída por avaliadores de diversas áreas nomeadamente médicos, farmacêuticos e toxicológicos, tendo como objetivo sempre que necessário emitir pareceres em assuntos relacionados com o medicamento designadamente avaliações na área da eficácia, segurança e qualidade ou outros domínios técnico-científicas (7).

Este órgão consultivo do INFARMED reúne-se em plenários de 15 em 15 dias sendo dada a oportunidade aos estagiários de participar neste plenário. Assim a oportunidade de participação no plenário seria um momento de aprendizagem, uma vez que seriam discutidos processos avaliados anteriormente pela equipa da DAM-UIM, desta forma seria bastante profícuo a observação da avaliação dos processos que passaram anteriormente nas mãos da equipa que integrei. Considero assim a oportunidade de participar no plenário de CAM que se iria realizar no dia 16 de março bastante profícuo, no entanto, não foi possível os estagiários estarem presentes devido à conjuntura do país nesta data, a mesma reunião foi realizada por vídeo conferencia substituindo assim a habitual reunião presencial (7).

3.3.2 Visita ao Laboratório de Controlo de Qualidade

O laboratório de Controlo de Qualidade é um laboratório de referência nacional que integra a rede europeia de Laboratórios Oficiais de Controlo de Medicamentos (OMCL - Official Medicines Control Laboratories), coordenada pela European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Além disto o Laboratório é acreditado pela norma NP EN ISO IEC 17025, e reconhecido pela EDQM e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como laboratório pré-qualificado de controlo de qualidade de produtos

farmacêuticos e, portanto, o Laboratório do INFARMED tem sido solicitado para participar em projetos que visam a monitorização da qualidade de medicamentos pré-qualificados pela OMS.

Assim foi dada a oportunidade aos estagiários de visitar o Laboratório, que tem como principal função a comprovação de qualidade dos produtos farmacêuticos, bem como matérias-primas que são comercializadas em Portugal, visando o cumprimento das especificações estabelecidas pelo INFARMED.

Na minha opinião esta oportunidade seria um ótimo momento de aprendizagem a cerca do funcionamento do quotidiano de um laboratório de referência europeu, no entanto devido aos atuais acontecimento da pandemia que encobre o mundo infelizmente não foi possível realizar a referida visita.

3.4 Ameaças

3.4.1 Recursos Humanos

Durante o período de estágio foi notória que a equipa da DAM-UIM outrora com quatro gestoras de processos e atualmente com apenas duas, a falta de recursos humanos necessários para ser possível terminar os processos dentro do *timing* estabelecido como objetivo, uma vez que o número de processos é crescente tornando-se difícil cumprir os objetivos de finalização de processos propostos.

Assim apesar da notória falta de recursos humanos, as gestoras sempre se demonstraram disponíveis para me auxiliar em todas as minhas dúvidas. Apesar de não conseguirem auxiliar tanto quanto gostariam, devido à sobrecarga de trabalho experienciada pelas mesmas, não obstante gostaria ainda de ressaltar que estas sempre fizeram os possíveis para esclarecer todas as minhas dúvidas apesar de para o ser possível tinham de colocar o seu trabalho em *stand-by*.

4. Considerações Finais

Refletindo na oportunidade fornecida pelo plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que possibilita realizar um estágio curricular numa área do setor farmacêutico que não a tradicional Farmácia Comunitária ou Farmácia Hospitalar, foi e continuará a ser uma mais valia que complementa a formação académica de excelência que nos é fornecida pela nossa prestigiada Faculdade.

Ciente que gostaria de experimentar outra área do setor farmacêutica além do tradicional, e com o crescente entusiasmo e curiosidade pela realidade da área de assuntos regulamentares do medicamento, aliada à oferta de estágio curricular na autoridade nacional reguladora do medicamento, tornou-se óbvio para mim que seria este estágio que gostaria de realizar. Assim sendo, o estágio no INFARMED foi uma experiência única e inigualável, por um lado por poder estagiar nesta soberana entidade bem como na área que pretendia, assuntos regulamentares do medicamento.

Agora findo o período de estágio, concluo que este excedeu todas as minhas expectativas, onde foi possível adquirir uma imensidão de conhecimentos tanto a nível profissional como pessoal, bem como consolidar os conhecimentos que me absorvi durante estes 5 anos de curso em especial da unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento.

Neste momento, após este período de estágio, ressalvo a visão abrangente que foi possível adquirir em relação ao acompanhamento que os processos recebem no INFARMED, ou seja, com o rigor e análise, que fazem com que Portugal ocupe um lugar de destaque de entre os demais países da Europa.

5. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. [Acedido a 15 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>
2. Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de Novembro. Diário da República. Série I-A, nº 261 (2001) 7150-7165. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/288/2001/11/10/p/dre/pt/html>
3. INFARMED, I.P. – Apresentação. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
4. Decreto-Lei nº 46/2012, de 24 de fevereiro. Diário da República. Série I, nº 40 (2012)884-890. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://data.dre.pt/eli/declei/46/2012/02/24/p/dre/pt/html>
5. INFARMED, I.P. – Estrutura e Organização. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estruturaeorganizacao>
6. INFARMED, I.P. – Direção de Avaliação de Medicamentos. [Acedido a 18 de março de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estruturaeorganizacao/dam>
7. INFARMED, I.P. – Comissão de Avaliação de Medicamentos. [Acedido a 16 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estruturaeorganizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-medicamentos>

PARTE III

MONOGRAFIA

Oral modified release dosage forms:

An analysis of dissolution test results

Abbreviations

ADT – Artificial digestive system

API – Active pharmaceutical ingredient

CTD – Common Technical Document

EU/EEA – Europe Union/European Economic Area

GI – Gastrointestinal

MR – Modified-release dosage form

Abstract

Currently, the pharmaceutical industry has undergone a major revolution, namely due to the advancement of knowledge in pharmaceutical technology that has allowed the creation of new pharmaceutical forms better adapted to patients and their needs, thus promoting their quality of life. With the development of technology in the pharmaceutical industry and the creation of new pharmaceutical forms with more complex dissolution and release profiles, it was also necessary to improve the tests that these new forms are subjected to, namely dissolution tests. These tests are extremely important as they make it possible, for example, to predict the dissolution profile and release of active substance in vivo. That said, a critical analysis of the test results is an extremely important factor to establish an in vitro / in vivo correlation, to compare dissolution profiles, to prove the validity of batches of drugs, among others.

Keywords: Bioequivalence, Biowaiver, Clinically relevant, Dissolution, Dissolution test, In Vitro In Vivo Correlation, Modified release dosage form, Quality Control.

Resumo

Atualmente a indústria farmacêutica passou por uma grande revolução, nomeadamente devido ao avanço do conhecimento em tecnologia farmacêutica que permitiu a criação de novas formas farmacêuticas melhor adaptadas aos doentes e às suas necessidades promovendo uma melhoria da sua qualidade de vida. Com o desenvolvimento tecnologia da indústria farmacêutica e com a criação de novas formas farmacêuticas com perfis de dissolução e libertação mais complexos, também foi necessário um avanço relativamente aos testes a que estas novas formas são submetidas, nomeadamente aos ensaios de dissolução. Estes ensaios são extremamente importantes já que possibilitam, por exemplo, a previsão do perfil de dissolução e libertação de substância ativa *in vivo*. Posto isto, uma análise crítica dos resultados dos ensaios é um fator de extrema importância para estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo*, comparar perfis de dissolução, comprovar a validade de lotes de medicamentos entre outros.

Palavras-chave: Bioequivalência, Biowaiver, Clinicamente relevante, Controlo de qualidade, Correlação In Vitro In Vivo, Dissolução, Ensaio de dissolução, Formas farmacêuticas de libertação modificada.

I. Introduction

Over the years the world has been evolving and the pharmaceutical industry has followed this evolution trying to fill the gaps in the health care of the population, one of the biggest advances in the pharmaceutical industry was the creation of modified release forms.

As the name indicates, this technology allows a controlled release of the active ingredient or to release the drug in a previously established location. This type of pharmaceutical form has become a major advance with regard the quality of life of patients by increasing therapeutic compliance, particularly in chronic patients, since with this type of technology becomes possible to decrease the number of necessary doses of the medicine, as well as making it possible to control the plasma levels of the drug, consequently decreasing the likelihood of overdose and the risk of undesirable effects (1).

Due to the extreme importance of this type of pharmaceutical form, the growth of the development of this type of medication has increased over the years and with this increase, it became necessary a technological evolution, namely concerning dissolution tests (2).

Dissolution tests are the most important and eclectic tests used in the pharmaceutical industry, however, with the introduction of modified release forms, the equipment and conditions used for their performance have proven to be obsolete (3).

Over the years, new equipment has been developed, as well as new conditions in which dissolution tests are carried out, all of which try to mimic the conditions that the pharmaceutical form will experience when taken *in vivo*(4),(5),(6).

In addition to the importance of the way dissolution tests are conducted, the way their results are analyzed is also relevant, since the dissolution curve of the pharmaceutical formula under study is drawn, it is possible to predict the type of behavior that this medicine product will have *in vivo*. Besides, the comparison of dissolution tests is extremely important for the pharmaceutical industry for the most diverse reasons, therefore it is necessary that this comparison and the analysis of the dissolution results are critical and as close as possible to what will happen *in vivo* (7),(8).

2. Oral modified release forms

The oral modified release dosage forms emerged to fill in the gaps of the traditional medicinal product, modifying the rate and/ or release site of the active substance in the pharmaceutical form when compared to the immediate release dosage form. These modifications may have countless purposes, such as, maintaining the therapeutic activity of the drug for longer periods, and therefore improving therapeutic compliance, as well as controlling the plasma concentration of the active substance and thereby reducing the possibility of toxic effects, protecting the active pharmaceutical ingredient (API) from pH, conduct the API to a specific location of the gastrointestinal (GI) tract or release the API at a determinate time-point (9),(10),(11).

In addition, modified release drugs have proved to be very important in the field of pharmaceutical technology, since makes it possible to overcome pharmacokinetic limitations while maintaining the convenience of oral administration. Moreover, these medicines are able to favour patients' adherence to therapies and, consequently, improve the clinical results (12),(13).

2.1 Types of oral modified release dosage forms

There are several types of oral modified release dosage forms:

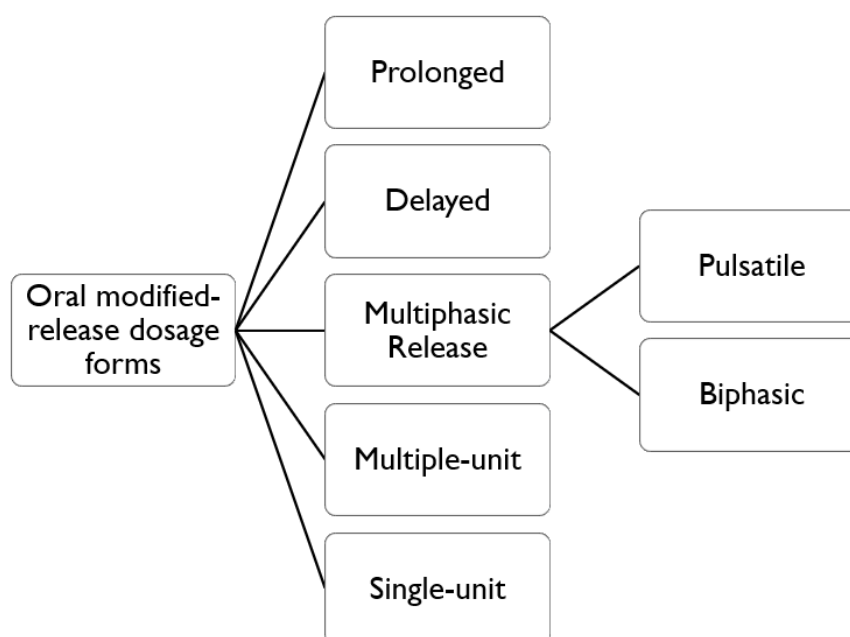


Figure 1 - Schematic types of oral modified release dosage forms.

2.1.1 Prolonged release dosage forms

Prolonged release dosage forms are characterized by a slow release of API from the pharmaceutical form, thus keeping drug levels in the body constant over time regardless of physiological conditions (1). The design of this type of modified release is achieved using control release excipients and different technological approaches such as:

- **Matrix systems:** These systems use excipients that play a vital role in controlling the release of the API. A type of matrix system frequently marketed is hydrophilic matrix systems in which the drug is dispersed in the system and the drug is released by dissolution. Another example of this type of system is the insoluble matrix system constituted by hydrophobic or inert matrices. In this case, the control of the drug release occurs as the gastrointestinal fluid enters the matrix therefore the release of the API occurs through a diffusion mechanism (12),(14).
- **Reservoir systems:** As the name suggests, these systems function as a reservoir that contains the drug inside. The most widely used type of reservoir system is the osmotic system that works by taking advantage of osmotic pressure, allowing the drug release regardless of pH, among other physiological parameters (14).

2.1.2 Delay release dosage forms

Delay release dosage forms are defined as a type of modified release dosage form that aims to not immediately release the drug from the pharmaceutical form, in other words, the drug release is deferred for a certain period, enabling the API release only in specific regions of the gastrointestinal tract. Interestingly, when the API release is triggered, it proceeds normally, as if in an immediate release pharmaceutical form.

This delay in the API release is normally obtained using a coating made of an enteric polymer which is insoluble in low pH of the stomach and only dissolves when it reaches the intestine (1),(14).

2.1.3 Multiphasic Release

A multiphasic release is particularly advantageous for chronic diseases that require constant doses of the medicinal products and where it is not beneficial to have a continuous release of the medicinal product. In this sense, modified release forms appear that have a ubiquitous API release profile. There are two types of multiphasic release dosage forms: pulsatile release and biphasic release.

2.1.3.1 Pulsatile

It is possible to modify the release of the medicine product so that the API is liberated by "pulses", *i.e.*, in certain time intervals, a rapid release of the API occurs in the pharmaceutical form (1) (15).

2.1.3.2 Biphasic

This category is characterized by two different profiles of release. In the first phase, the API is released immediately, similarly to what is observed in the traditional immediate release dosage form, reaching therapeutic blood concentrations after medicinal product administration. After this abrupt release, the second phase starts and the API is released gradually over time in order to maintain the drug concentrations in the plasma, which is required to obtain a therapeutic effect (1).

2.1.4 Multiple-unit

A multiple-unit dosage form consists in a dosage form that contains multiple units in its composition, this set makes the modified release profile possible, a well-known example of this type of formulation is pellets formulated with release controlling excipients (1),(10),(16).

2.1.5 Single-unit

The single-unit dosage forms consist of only one unit *i.e.* this unit is administered individually since it contains the required dose of a drug such as the case of osmotic tablets (1), (10).

3. Dissolution Tests

The dissolution test consists in the release of the active substance from its pharmaceutical form and its dissolution. The first study on this concept, performed in 1897 by Noyes and Whitney, was pivotal for the development of this concept. The authors observed that when a solid was placed in contact with a solvent, the first would dissolve. Moreover, they found that this process is closely influenced by the degree of affinity between the solid and the solvent, but also by a wide range of other factors, such as the pharmaceutical form and the physical-chemical characteristics of the active substance and excipients.

The dissolution rate can be defined as the amount of dissolved solid per unit time, under controlled and previously defined conditions.

Taking this into consideration, dissolution tests are extremely important tools in the pharmaceutical industry. Indeed, these assays are used to determine the speed of dissolution of medicinal products when in contact with the chosen dissolution media (e.g. GI tract), creating a dissolution curve for the analysed medicinal products, which has numerous practical applications, such as the establishment of an *in vitro in vivo* correlation or evaluating the quality of the medicinal product (17),(3),(14).

3.1 Legal framework

Dissolution tests are a fundamental element in most procedures submitted to the regulatory agencies of each country, and these type of test are particularly important in the following types of application:

Article 8(3) complete – Consists of a new drug and must have all the modules that complete the Common Technical Document (CTD). For instance, module 1, corresponds to administrative information and prescription information, whereas module 2, must contain summaries, and module 3 refers to quality. Additionally, module 4 consists of non-clinical study reports, and module 5 refers to clinical studies (18).

Article 10(1) generic or essentially similar – For a medicine to be considered generic it needs to have the same API, the same formulation, dosage, and the same therapeutic indication and it must demonstrate bioavailability through appropriate bioequivalence studies regarding the reference product (18).

Article 10(3) hybrid – A hybrid product has differences when compared with the product used as a reference. These differences may be in the strength, pharmaceutical form or therapeutic indication (18).

Article 10b fix combination – It is a procedure that has two or more active substances that exist individually on the market, and now they can be combined, thus forming a new pharmaceutical product, in which case it is necessary to submit new pre-clinical and clinical results of the API combination (18).

Line extension – For a product to be considered a line extension, the marketing authorization holder must be the same as the product already on the market. In this type of

extension, the changes must be specified and several changes can be submitted at the same time (19).

Besides, dissolution tests are also an essential tool for the approval of some types of variations especially in major variations (19).

3.2 Purpose

3.2.1 Development of medicinal products

The development of a new pharmaceutical product is a time-consuming process composed of several complex steps, in order to develop the best possible product.

Medicines development not only refers to new drugs article (8 (3)) but also includes the development of generics (10 (1)), hybrids (10 (3)), fixed combinations (10 (b)) and line extensions (10),(18).

Dissolution tests are an essential instrument for the medicinal product development process, insofar that they are intended to be predictive of the *in vivo* performance that the under-development formulations will have, thus being able to minimize the realization of *in vivo* tests (10),(20).

Dissolution tests results provide the possibility to optimize characteristics of the formulation, namely the choice of salt to be used and the most appropriate excipients, in order to obtain the desired performance. Moreover, these tests also provide information about the influence of food on the performance of the medicinal product (2).

Taking this into consideration, it should be noted that dissolution tests should be used to maximize the predictor ability relative to the formulation performance *in vivo*. Consequently, the design of the dissolution tests developed in this phase are non-standard. However, this type of dissolution tests present some disadvantages such as their complexity, high costs, and lack of robustness (2),(10),(14),(20).

3.2.2 Quality Control

During the pharmaceutical product manufacturing process, some steps apply to product control, including quality control, where dissolution tests play a key role in the assurance of quality.

During dissolution tests analysis, it is possible to infer whether any changes have occurred concerning the expected results, therefore it is possible to predict if there are any

batch to batch discrepancies. Eventual discrepancies may be related to numerous factors, such as, the manufacturing process, raw materials, active substance or with the conditions under which the excipients were stored. Any differences in these parameters will be detectable in the dissolution tests results. In order to be able to release the batches, they must demonstrate consistency from batch to batch, hence the importance of carrying out dissolution tests as well as subsequent analysis of the dissolution profile (2),(10).

Additionally, dissolution tests are used as a source of information for batches used in clinical studies and bioavailability/bioequivalence studies in order to establish the appropriate specifications for the quality control test (1).

The dissolution test protocol at this stage of manufacture has to be subsequently optimized. In order to facilitate the execution of the tests and, as consequence, formulate a standardized protocol to be developed in the early stages of product development. It is important to notice that the final quality control method must be robust and sensitive in order to detect the variations mentioned above (21).

Finally, due to the practical applicability of dissolution tests, these are nowadays indispensable to all pharmaceutical industries.

3.2.3 Bioequivalence

The concept of bioequivalence can be applied when assorted factors are reunited: the two drugs have the same API and are pharmaceutically equivalent, *i.e.*, it contains the same amount of API in the same pharmaceutical form (except for immediate oral dosage forms) or are pharmaceutical alternatives, meaning that the two products have different isomers (or a mixture of isomers), complexes, salts, ethers, esters or derivatives of an active fraction or differ in dosage or pharmaceutical form, and after administration, their bioavailability is within pre-set acceptance limits(22). The acceptance criteria has a major role in the demonstration of bioequivalence, since the values within these limits presuppose that the two products are similar in terms of efficacy and safety.

Bioequivalence tests can be performed on subjects whose plasma or urine are analyzed to evaluate various pharmacokinetic parameters, like plasma concentration, allowing the elaboration of a concentration-time curve. These *in vivo* tests are ordinarily requested in type 8(3) application. Due to the complexity of these studies the Directive 2001/20/EC specified the protocol to conduct these trials in the European Union/European Economic Area.

Dissolution tests are a key part of the bioequivalence demonstration since it can be used as a surrogate of *in vivo* tests or can be used as complementary to bioequivalence tests.

Bioequivalence tests are often required in processes whose legal basis is generic (10 (1)), hybrids (10 (3)), variations, fixed combinations (10b) and line extensions. In these types of processes, dissolution assays revealed to be crucial tests to prove bioequivalence. In the particular case of generic medicinal products, which have the same qualitative and quantitative composition in API and the same pharmaceutical form, the demonstration of bioequivalence becomes central. After performing bioavailability tests with the reference product, thus proving bioequivalence is possible to use the clinical information of the reference product, therefore there is no need to perform clinical trials, making it simpler and faster to introduce the product to the market.

3.2.3.1 Complementary to bioequivalence studies

During the realization of the bioequivalence studies, dissolution tests can be executed. On the one hand, dissolution assays reports provide important data on the reference product used during this phase of studies. On the other hand, performing a dissolution test supplies information that will be useful when elaborating on the specifications of dissolution tests of the studied product.

Furthermore, if additional information is provided regarding production batches, whether a pilot or not, they must have an *in vitro* dissolution profile similar to the biobatch (batch that was used to perform the bioequivalence tests).

When placing the product that is being evaluated on the market, it is necessary to carry out dissolution tests on the first 3 batches of industrial scale and compare them with the biobatch. If this type of lot is not available, the applicant cannot market the product until the tests are carried out (22).

3.2.3.2 Biowaiver

The objective of the biowaiver is to reduce the number of *in vivo* studies, in other words, to replace *in vivo* by *in vitro* studies. A biowaiver can only be performed under conditions where it is found that *in vitro* data can replace *in vivo* studies (23).

This way, biowaivers can be applied in various types of processes such as generics, line extensions or even post-approval changes, thus being advantageous for companies, since carrying out bioequivalence tests *in vivo* is expensive and complex (23).

In addition, the biowaiver approach allows the product to be introduced to the market with various strengths, not being necessary to demonstrate *in vivo* bioequivalence for all strengths, but it is only required to carry out *in vivo* bioequivalence tests for one strength. For

the remaining strengths, it is acceptable to perform *in vitro* dissolution assays, which must present similarity when compared to the strength used in bioequivalence studies (23).

The conditions under which this type of dissolution tests are performed, namely the devices to be used, pH buffers and how to analyse the results are discriminated in “ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers” (23).

3.2.3.3 Importance of *In Vitro In Vivo* Correlation

An *in vitro in vivo* correlation (IVIVC) is a mathematical relationship, that aims to establish a correlation between *in vitro* properties of a given pharmaceutical form with *in vivo* results. The establishment of this type of correlation allows the *in vitro* data to be used as a predictor of the *in vivo* response, avoiding the performance of *in vivo* tests. Therefore, the IVIVC establishment is important at various regulatory levels (1),(9),(24).

An IVIV correlation allows, among several things, to establish a prediction of *in vivo* behavior through the information provided by data collected *in vitro*. For this reason, clinically relevant *in vitro* dissolution assays are established, which in turn helps to establish the dissolution specifications, allowing as well to quantify the influence of the formulation and the release of the API from the formulation on its absorption. Additionally, this type of correlation allows a biowaiver to be accepted from the regulatory point of view (1),(9).

Altogether, the utility of this type of correlation depends on the capacity of *in vitro* information has to predict the *in vivo* response (such as plasma concentration), thus there is a high dependence on the design of the study carried out to establish IVIVC as well as the validation of the same (1),(9).

This mathematical model has three major categories:

- Level A is the recommended level to establish, since a point-to-point relationship is created between the *in vitro* dissolution curve and the *in vivo* dissolution curve, making it possible to overlap both curves. Thus, this level permits forecasting the entire concentration-time curve. When the company has in view the use of *in vitro* dissolution tests as a substitute for *in vivo* tests, regulatory agencies normally require a level A IVIVC.
- Level B consists in a one point relationship amid the mean time correspondent to product dissolution experienced *in vitro* and either the mean of residence time or dissolution time, both experienced *in vivo*. This level can also be defined as one point relationship between the constant rate of dissolution *in vitro* and the constant rate of absorption.

- Level C is a level that has a relationship at a point between the mean of a pharmacokinetic parameter and the amount dissolved in a determined time point *in vitro*. In case this relationship is established with one or several pharmacokinetic parameters or with the amount of API dissolved at a minimum of three times points, we are in the presence of a Multiple Level C.

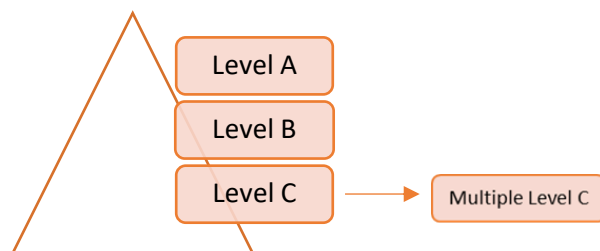


Figure 2 – Schematic thing of IVVC levels.

3.3 The standard design of dissolution tests

A suitable dissolution test is developed depending on the characteristics and physicochemical properties of the API under study as well as the mechanism of its release from its pharmaceutical form (25).

The traditional dissolution test and the way it should be performed is broken down in European pharmacopeia. This type of standard design encompasses the use of the devices defined in the pharmacopeia, they are:

- Basket apparatus - It consists of a vessel that contains a cylindrical basket that is composed of a metallic mesh network that allows the introduction and preparation of the product to be examined. This basket is immersed in a water bath that will maintain the temperature of the dissolution medium at $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (25).
- Paddle apparatus – This type of apparatus consists of a cylindrical container that contains a lid that has holes allowing the entry of a thermometer on the one hand, to measure the temperature of the dissolution medium and another hole that allows the entry of the vertical axis containing the stirring paddle that mix the dissolution medium in a controlled manner(25).
- Reciprocating Cylinder apparatus – It consists of a device constituted by a reciprocating cylinder where the pharmaceutical form under study is placed, it also contains vessels where the dissolution medium with controlled temperature is found (25).

- Flow-through apparatus – This type of apparatus has a flow cell that is constituted by a filter that prevents the release of undissolved particles, in addition to that cell it also contains a reservoir for the dissolution medium and a pump that forces the passage of dissolution medium to the flow-through cell (25).

The dissolution apparatus to be used in certain dissolution test depends on the physical-chemical characteristics of the drug under study. The first devices to appear were the paddle and basket apparatus, these are widely used particularly in quality control tests.

However, when it comes to dissolution tests involving modified release dosage forms, the most used device is the reciprocating cylinder since it can rapidly and simply expose medicinal products to mechanical and physiochemical conditions which may influence the *in vivo* release (26),(27).

An assay developed by Skripnik and colleagues compared the dissolution profiles of Gliclazide MR tablets when tested on the basket, paddle and reciprocating cylinder apparatus however this same study concluded that there were no significant changes to the dissolution profile of the drug (27). However, other studies developed in this direction have obtained results that indicate that the use of a specific device will have an impact on the dissolution profile as demonstrated in the study by Bezerra and co-workers which demonstrated that the use of reciprocating cylinder device was more indicated in the case of Gliclazide MR tablets (28).

Another important factor to consider in a dissolution test is the dissolution medium to be used and the pH to which the drug is subjected (normally 1.2, 4.5 and 6.8), buffers are normally used to obtain desired values.

In addition to the factors to be taken into account during a dissolution test mentioned above, it is still necessary to maintain sink conditions. Sink conditions are considered to be met when the API concentration in the dissolution medium is equal to or less than 30% of the saturation concentration, in other words, it means that the volume to be used in the dissolution medium must be 3-10 times the saturation volume.

However, despite being recommended by the regulatory authorities, it is not mandatory to perform dissolution tests keeping the sink conditions (9),(29),(25).

4. Dissolution tests in oral modified release dosage forms

Modified release forms are a special type of pharmaceutical product and for that reason, the type of required test for them to obtain a marketing authorization certificate is not equally designed if an immediate release form is involved, in fact there are differences, namely in terms of dissolution tests protocols.

4.1 Selection of dissolution tests

Dissolution tests are key tools in the pharmaceutical industry, nevertheless, they play a key role in terms of modified release forms. These tests aim to predict the *in vivo* behavior of the pharmaceutical form.

The dissolution of oral MR forms is influenced by numerous factors such as pH, the presence or absence of food, the gastrointestinal environment, GI movements, osmolarity, ionic strength, among others. The influence of these factors in the dissolution makes the traditional dissolution test protocol outdated, in that it does not foresee the influence of the factors mentioned above (30),(31),(32). For example, in a study carried out by Andreas and colleagues on medicines containing nifedipine, dissolution tests carried out without taking into account the prandial state led to an overestimation of the dissolution of the API, therefore a reduced approximation of the *in vitro* results of *in vivo* behavior (33).

The inappropriate application of dissolution tests, meaning, if the *in vitro* results do not anticipate the *in vivo* behavior as predicted, can have serious consequences, for example, the occurrence of dose dumping, which consists in the release of an exceeding amount of API, this type of phenomenon is particularly dangerous when it comes to drugs with a narrow therapeutic index. On the other hand, the application of an inadequate dissolution test protocol can lead to an incorrect interpretation of data results (1),(31),(10),(2),(34).

Due to the facts mentioned above, it is indeed important the selection of a dissolution test suitable for the type of formulation that is being developed.

As previously mentioned, the pharmacopeia presents several devices that can be used in dissolution tests, however, for modified release forms, the traditional methods may not be the most appropriate as demonstrated in the study carried out by Carbacz *et al.* in which performance of a nifedipine prolonged release drug, using methods described in the pharmacopeia and new methods with new devices (35).

In conclusion, the selection of the dissolution test applied to each formulation is a key step in the development of the formulation, as well as in its future quality control. For this reason, new methods are currently emerging intending to improve the predictability of the assays, in order to follow the technological advancements of the pharmaceutical industry.

4.1.1 Quality Control

When the purpose of the test is product quality control, there are minimal differences in the design of the dissolution test of these modified release forms, when compared to the immediate release forms. In these circumstances, the most common is to use methods defined in the pharmacopeia using the conditions that were established when the product was developed (2).

4.1.2 Biorelevant

Although the pharmacopeia includes dissolution media that simulate the stomach and intestine environment, it does not include for example the different prandial states, *i.e.*, fasting or fed state, nor does it mimic peristaltic movements(25).

Accordingly, the necessity arose to create dissolution tests that simulate what happens in the human body, this type of dissolution tests are called biorelevant. In this sense, biorelevant tests are a method to optimize and predict what will occur *in vivo* (4),(2).

The design of this type of *in vitro* dissolution test aims to approximate the conditions in which it is performed to the *in vivo* performance, therefore trying to predict the influence of food as well as the influence of the gastrointestinal environment, *i.e.*, the presence of enzymes and its hydrodynamics. The knowledge of the impact of these types of variables is particularly important in modified release pharmaceutical forms in order to evaluate the robustness and consistency of the formulation. Therefore, it is possible to obtain reliably *in vitro* data and consequently identify and minimize problems related to *in vivo* performance, for example, dose dumping (27),(1).

Due to their ability to predict *in vivo* behavior, these tests are important when it is desired to obtain an IVIVC, but they are also useful when it is necessary to change the release profile of the API or the formulation. Consequently, this type of test can be applied in several stages of the production of a medicinal product, namely in the development phase and in quality control (36).

Due to the increased necessity of improving the ability to predict the *in vivo* behavior of a drug, models have recently been developed in order to simulate the gastric and intestinal environment. These devices aim to bring the conditions under which *in vitro* dissolution tests are carried out to reality, namely, the forces exerted, as well as gastric secretions (4).

Some of the devices mentioned above are:

- Dynamic Gastric Model (DGM) – This device was developed in an attempt to replicate, in real-time, the changes that occur in the gastrointestinal tract, such as the addition of enzymes and pH changes, these changes are controlled by a computer. Accordingly, this model provides an approximation to the behavior of the medicinal product in the human body (37),(38),(39).
- TIM-I – This device tries to reproduce the anatomical conditions in the different segments of the stomach, jejunum, and duodenum, in this way they simulate the motility, as well as the mixing speed of the gastric fluids and the release of secretions besides it, also try to simulate the gastric emptying (5),(40),(41).
- Engineered Stomach and small INtestinal (ESIN) – This dynamic device, controlled by a computer, recreates in the different compartments that it is made of, the human body temperature (37°C), the pH changes throughout the GI tract, the digestive secretions and their mixture and agitation (42).
- Dissolution stress-test device – This device, developed by G Garbacz and W Weitschies, aims to subject the medicine to conditions that will be felt *in vivo*, more precisely to the movements and pressure felt. Therefore the apparatus is programmed to apply a determinate value of pressure in a designated time interval. The phases of greater pressure applied tries to simulate, areas of the gastrointestinal tract with these conditions, namely the ileocecal and pyloric region, while during the phases of lower pressure mimic the passage of the medicine in the small intestine (6).

Although all the aforementioned devices aim at a simulation increasingly closer to the performance that the drug will have *in vivo*, there is no standard device approved by the European Pharmacopeia that considers all the factors that will have an impact on the dissolution of the drug *in vivo* that may, therefore, modify the way the API will be released from its pharmaceutical form.

Consequently, the choice of the type of device to be used during the development of the medicinal product, whose release is altered, will have an impact on the dissolution profile and may in turn influence the expected therapeutic action.

For this reason, some articles have been published, comparing the drug's dissolution behavior when it is evaluated in devices approved by the pharmacopeia or by the devices mentioned above. For example, in a study carried out by Souliman and colleagues, *in vitro* dissolution tests were executed on different devices, conventional (paddle, and flow-through apparatus), and a new device called artificial digestive system (ADS), in order to characterize the behavior of theophylline tablets, the results obtained by applying the t-test demonstrated that there was no significant difference in *in vivo* behavior and *in vitro* data when the ADS system was used, however, when paddle and flow-through cell apparatus were used, it was found a significant difference (43).

4.1.3 Clinical relevant

A dissolution assay is designated clinically relevant when the *in vitro* results predict the behavior of the drug *in vivo*, allowing the establishment of an IVIV correlation.

Dissolution tests used in quality control or biorelevant tests can be clinically relevant as long as they demonstrate this similarity *in vivo* and *in vitro*. However, it is not always possible to create or obtain a clinically relevant dissolution test (2),(34).

4.2 Discriminatory power

The discriminatory power of a dissolution test is the capacity to distinguish between batches that satisfy the acceptance criteria and batches that do not satisfy the same criteria. It is necessary to fulfill these acceptance criteria in order to be able to release the batch, for this reason, the dissolution test must have discriminatory power (9).

It is therefore essential for pharmaceutical companies to formulate dissolution tests with adequate discriminatory power, which should allow monitoring the API and the formulation characteristics. The existence of a dissolution test with proper discriminatory power is relevant since, as mentioned above, enables to distinguish batches that will be effective and safe *in vivo* from batches that do not satisfy the acceptance criteria defined for their commercialization.

Aim to obtain accurate results, EMA suggests different approaches that can be applied, namely, include a batch that is known *a priori* that does not satisfy the defined acceptance criteria, working as a negative control. Specifications for dissolution tests can be established so that it is possible to distinguish between batches that satisfy and batches that do not satisfy the required criteria. Nevertheless, this approach cannot always be applied, since in some cases there are no available batches that failed these criteria *in vivo*, in this case, the dissolution tests should be compared with the average of the pharmacokinetic parameter used in *in vivo* studies.

On the other hand, if it is not possible to adopt any of the previous circumstances, the discriminatory power can be shown by varying intentionally certain properties, whether they are the composition, the API or the manufacturing steps. Consequently, it is possible to obtain several different *in vitro* dissolution curves, without being necessary *in vivo* information. However, these types of procedures can lead to over-discrimination (9),(32),(44),(34).

4.3 Dissolution specification

The specifications of a dissolution test are important to take into account when carrying out this test. These specifications consist of the quantity of API dissolved at a given point in time that must be expressed as a percentage of the content that is broken down on the product label. These specifications must be constructed after choosing the conditions under which the dissolution test will be carried out, which should be discriminatory (29).

For instance, when the MR dosage form in study is a prolonged release one, 3 points should be included in the specification of *in vitro* dissolution tests, these 3 time points correspond to: an early time point, corresponding to around 20 to 30% of product dissolution, to dismiss dose dumping and/or to characterize a loading/initial dose; at least one point to confirm compliance with the typical shape of the dissolution profile, corresponding to around 50% of product dissolution and one point to ensure that the majority of API has been in fact released, corresponding to 80% of product dissolution, however, the maximum of product dissolved can be inferior to 80% and in that case, the time point should correspond to when the plateau of the dissolution profile has been reached

On the other hand, the product being studied may be delay dosage form such as a gastro-resistant form. In this particular case, 2 points should be considered: one early time point to dismiss release in an acid environment, that is, less than 10% of product dissolution

after 2 hours and one point to confirm that the majority of the product has in fact been released in neutral or near-neutral environment (9).

5. Results analysis

The analysis of the results of the dissolution tests is a crucial step since the information obtained from the analysis of these tests is decisive for the successive step, whether for the advancement in the investigation and development of the drug or either for the release of the batch on the market.

5.1 Models of dissolution curves

Each type of dosage form has a characteristic dissolution curve, representing how the API will be dissolved *in vivo* thus allowing to know what the behavior of the pharmaceutical form is, therefore, the dissolution curve allows to distinguish between the type of releases whether it is an immediate release or a modified release form and within these, it allows to distinguish between the various forms of modified release. Below are simple representations of these types of dissolution profiles.

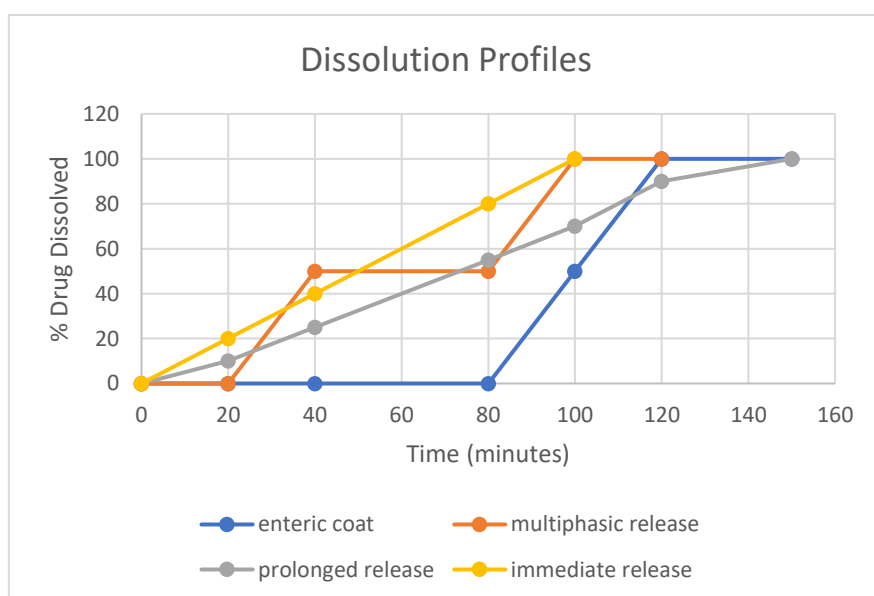


Figure 3 – Comparison of dissolution profiles of the different types of modified released dosage forms.

5.2 Comparison of dissolution curves

The comparison of the dissolution profiles aims to determine whether the formulations under evaluation are similar, this is particularly important for example during the scale-up or after changes in the manufacturing process. This comparison must be carried out carefully in order to avoid errors in this comparison that can lead to doubtful results (45).

Several methods allow the comparison between dissolution curves of different pharmaceutical formulations, and some methods are recommended by the EMA, although all statistically valid and justifiable methods are acceptable (9),(8),(46).

5.2.1 Model independent approaches

This type of approach allows to directly compare dissolution profiles and depending on the type of factor used, the percentage of similarity or difference in the dissolution curves is obtained. This type of approach is advantageous since it makes simpler to compare dissolution curves, however, being a quantitative method can not discriminate the reasons for the value obtained (47),(7).

5.2.1.1 Similarity factor (f_2)

As it is a similarity factor, the closer the f_2 value is to 100, the greater the similarity of the curves. EMA considers two curves similar when the f_2 value is comprehended between 50 and 100.

In order to be able to correctly apply the similarity factor, it is necessary to respect certain requirements:

- The time points used must be the same for the formulations under evaluation;
- A minimum of 3 time points (excluding zero) must be evaluated, with 12 individual values required for each time point;
- No more than a mean value should be included when more than 85% dissolution of the formulations is obtained;
- The standard deviation and the coefficient of variation of any product must be less than 20% for the first point and less than 10% from the second to the last time point. (9,47).

The similarity factor is calculated using the following equation:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right] 0^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Where n represents the number of time points, R(t) is the mean percent reference drug dissolved at time t after initiation of the study, T(t) is the mean percent test drug dissolved at time t after initiation of the study.

5.2.1.2 Difference factor (f_1)

As the name indicates the value obtained after the formula is applied, it indicates the percentage difference between the dissolution curves.

With a difference value between 0 and 15 is acceptable to consider that two formulations are identical.

The difference factor is calculated using the following equation:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

where, n = number of time points

R_t = % dissolved at time t of reference product (pre change)

T_t = % dissolved at time t of test product (post change)

However, although it is easy to apply, the difference factor is not used as often when compared to the similarity factor.

5.2.2 Model dependent approaches

This type of model is used especially when it is not possible to use f_2 , in these cases the determination of similarity can be performed using this type of methods, such as the statistical multivariate comparison of the Weibull function or the percentage dissolved in different time points. However, for the acceptance of use of these methods by the regulatory authorities, they must be statistically validated for their duly justified use.

Besides, the similarity acceptance limits must be pre-defined and justified, the accepted difference should not be greater than 10% (9).

5.2.2.1 Weibull Model

This model can be applied most often with success, to a wide range of dissolution curves. It is an empirical mathematical model that was later adapted in order to be used in dissolution tests. After applying the equation that characterizes this model, a linear regression can be performed (7),(47),(48).

The formula corresponding to this model is shown below:

$$\log[-\ln(1-(Q_t/Q_\infty))] = b \log t - \log a$$

Where:

- Q_t is the cumulative amount of API release at time t and infinite time;
- Q_∞ is the cumulative amount of API release at infinite time;
- t is the time of drug release;
- a is the scale factor (time interval necessary to dissolve 63.2% of the API);
- b is the shape factor.

Note that the shape factor is the main parameter to characterize the dissolution profile, so when $b = 1$ the curve assumes an exponential profile, when $b > 1$ the dissolution curve is described as sigmoid and when $b < 1$ the profile is presented as an initially steep slope followed by an exponential behaviour (48)(49).

5.2.3 Statistical methods

5.2.3.1 ANOVA

This statistical model called ANOVA is used frequently by the scientific community, since it is simple to apply, and consists of an analysis of variance.

This type of method uses data in its primitive form or transformed, commonly, this method analyses the difference between the average data of the drugs being evaluated at a given point in time. This type of analysis is able to differentiate dissolution profiles(52),(53).

6. Conclusion

In recent years, dissolution tests have evolved in order to improve the correlation between the profile that the pharmaceutical form presents *in vitro* with that which, in fact, presents *in vivo*. This objective can be achieved, for example, by using a dissolution medium with a pH identical to that of the gastric medium or mimicking the characteristic peristaltic movements of the intestine.

The development and evolution of the design of the dissolution tests is especially important in modified release forms as they present a complex release profile, for this reason the conditions of the dissolution test must be adapted to the formulation under study. Using one of the previous examples, it is imperative that there is no release of API in the acidic environment of the stomach after administration of a gastroresistant formulation, making its analysis essential under these conditions.

Thus, dissolution tests are extremely important for the pharmaceutical industry due to their importance in the most diverse regulatory processes, namely post-approval changes or in the introduction in the market of generic drugs. For this reason, it is also relevant not only the protocol of the dissolution test but also the way they are analyzed.

The analysis of the dissolution tests, especially the comparison of dissolution curves can be carried out by applying several mathematical models, some of which have already been established by EMA. These mathematical models used should be chosen appropriately in order to obtain an analysis as close as possible to the reality.

7. Bibliography

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms, 2014.** [Acedido a 7 de abril de 2020]. Disponivel na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf.
2. GRADY, HAIYAN, ELDER, DAVID, WEBSTER, GREGORY K., MAO, YUN, LIN, YIQING, FLANAGAN, TALIA, MANN, JAMES, BLANCHARD, ANDY, COHEN, MICHAEL J., LIN, JUDY, KESISOGLOU, FILIPPOS, HERMANS, ANDRE, ABEND, ANDREAS, ZHANG, LIMIN, CURRAN, DAVID - **Industry's View on Using Quality Control, Biorelevant, and Clinically Relevant Dissolution Tests for Pharmaceutical Development, Registration, and Commercialization.** *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 107 (2018) 34–41.
3. MARROUM, PATRICK J. - **History and evolution of the dissolution test.** *Dissolution Technologies.* 21 (2014) 11–16.
4. STUPÁK, IVAN, PAVLOKOVÁ, SYLVIE, VYSLOU IL, JAKUB, DOHNAL, JIŘÍ, ČULEN, MARTIN - **Optimization of dissolution compartments in a biorelevant dissolution apparatus golem v2, supported by multivariate analysis.** *Molecules.* 22 (2017).
5. BELLMANN, SUSANN, LELIEVELD, JAN, GORISSEN, TOM, MINEKUS, MANS, HAVENAAR, ROBERT - **Development of an advanced in vitro model of the stomach and its evaluation versus human gastric physiology.** *Food Research International.* 88 (2016) 191–198.
6. GARBACZ, GRZEGORZ, BLUME, HENNING, WEITSCHIES, WERNER - **Investigation of the dissolution characteristics of nifedipine extended-release formulations using USP Apparatus 2 and a novel dissolution apparatus.** *Dissolution Technologies.* 16 (2009) 7–13.
7. CASCONI, SARA - **Modeling and comparison of release profiles: Effect of the dissolution method.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 106 (2017) 352–361.
8. YOSHIDA, HIROYUKI, SHIBATA, HIROKO, IZUTSU, KEN ICHI, GODA, YUKIHIRO - **Comparison of dissolution similarity assessment methods for products with large variations: f2 statistics and model-independent multivariate confidence region procedure for dissolution profiles of multiple oral products.** *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 40 (2017) 722–725.

9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on quality of oral modified release products, 2014.** [Acedido a 10 de abril de 2020]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-oral-modified-release-products_en.pdf
10. GARBACZ, GRZEGORZ, KLEIN, SANDRA - **Dissolution testing of oral modified-release dosage forms.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 64 (2012) 944–968.
11. WELLING, PETER G. - **ORAL CONTROLLED DRUG ADMINISTRATION Pharmacokinetic Considerations.** *DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY.* 9 (1983) 1185–1225.
12. NABAIS, I., VEIGA, F., FIGUEIRAS, A. - **Evolução Terapêutica dos Sistemas de Liberação Modificada para Administração Oral Evolution Therapy of Modified Release Systems for Oral Administration ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE As formas farmacêuticas de liberação modificada , pelas vantagens.** 4 (2016) 101–133l.
13. PAOLINI, MARION S. - **Polymers for extended-release administration.** *Biomedical Microdevices* 21, 45 (2019).
14. FELTON L. - **Remington: Essentials of Pharmaceutics.** 1ªEd. London: Pharmaceutical Press, 2013. ISBN 978 0 85711 105 0
15. THITINAN, SUMALEE, MCCONVILLE, JASON T. - **Development of a gastroretentive pulsatile drug delivery platform.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 64 (2012) 505–516.
16. HUANG, YING, HUANG, ZHENGWEI, WU, MINGJUN, LIU, YANPENG, MA, CHENG, ZHANG, XUEJUAN, ZHAO, ZIYU, BAI, XUEQUN, LIU, HU, WANG, LILI, PAN, XIN, WU, CHUANBIN - **Modified-release oral pellets for duodenum delivery of doxycycline hyclate.** *Drug Development Research.* 80 (2019) 958–969.
17. AIACHE, JEAN-MARC, AOYAGI, NOBUO, BASHAW, DENNIS, BROWN, CYNTHIA, BROWN, WILLIAM, BURGESS, DIANE, DELUCA, PATRICK, DJERKI, RUZICA, DRESSMAN, JENNIFER, FOSTER, THOMAS, GJELLAN, KIRSTI, GRAY, VIVIAN, HUSSAIN, AJAZ, INGALLINERA, TOM, KLANCKE, JAMES, KRAEMER, JOHANNES, KRISTENSEN, HENNING, KUMI, KOFI, MUELLER-ZSIGMONDY, MARTIN, OKAFO, NGOZI, OUDERKIRK, LARRY, PARSİ, SHRAVAN, QURESHI, SAEED - **FIP / AAPS Guidelines to Dissolution / in Vitro Release Testing of Novel / Special Dosage Forms *.** *AAPS PharmSciTech* 4 (2003) 1–10.

18. EUR-LEX - **Commission regulation (EC) n° 1881/2006**, 2006. [Acedido a 5 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006R1881-20140901&rid=9>.
19. EUR-LEX - **Commission regulation (EC) n° 1234/2008**, 2008. [Acedido a 21 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1234-20130804&from=EN>
20. GARBACZ, GRZEGORZ, KLEIN, SANDRA, WEITSCHIES, WERNER - **A biorelevant dissolution stress test device background and experiences**. Expert Opinion on Drug Delivery. 7 (2010) 1251–1261.
21. FLANAGAN, TALIA, MANN, JAMES - **Dissolution universal strategy tool (DUST): A tool to guide dissolution method development strategy**. Dissolution Technologies. 26 (2019) 6–16.
22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010** [Acedido a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **ICH guideline M9 on biopharmaceutics classification system based biowaivers, 2020**. [Acedido a 2 de abril de 2020]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf
24. MALINOWSKI, HENRY, MARROUM, PATRICK, UPPOOR, VEAKATA RAMANA, GILLESPIE, WILLIAN, AHN, HAE YOUNG, LOCKWOOD, PETER, HENDERSON, JAMES, BAWEJA, RAMAN, HOSSAIN, MOHAMMAD, FLEISCHER, NICHULAS, TILLMAN, LLOYD, HUSSAIN, AJAZ, SHAH, VINOD, DORANTES, ANGELICA, ZHU, RAY, SUN, HE, KUMI, KOFI, MACHADO, STELLA, TAMMARA, VIJAYA, ONG-CHEN, TING ENG, MAHAYNI, HOUDA, LESKO, LAWRENCE, WILLIAMS, ROGER - **FDA guidance for industry extended release solid oral dosage forms: Development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations**. Dissolution Technologies. 4 (1997) 23–32.
25. **European Pharmacopoeia, 9th edition**. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; 2016.
26. KLANČAR, UROŠ, MARKUN, BOŠTJAN, BAUMGARTNER, SAŠA, LEGEN, IGOR - **A novel beads-based dissolution method for the in vitro evaluation of extended release HPMC matrix tablets and the correlation with the in vivo data**. AAPS

- Journal. 15 (2013) 267–277.
27. SKRIPNIK, K. K. S., RIEKES, M. K., PEZZINI, B. R., CARDOSO, S. G., STULZER, H. K. - **Investigation of the Dissolution Profile of Gliclazide Modified-Release Tablets Using Different Apparatuses and Dissolution Conditions.** AAPS PharmSciTech. 18 (2017) 1785–1794.
 28. CASTRO BEZERRA, KEROLAYNE DE, PINTO, EDUARDO COSTA, CABRAL, LUCIO MENDES, SOUSA, VALÉRIA PEREIRA DE - **Development of a dissolution method for gliclazide modified-release tablets using usp apparatus 3 with in vitro–in vivo correlation.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 66 (2018) 701–707.
 29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action,** 2017. [Acedido a 3 de março de 2020]. Disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-dissolution-specification-generic-solid-oral-immediate-release-products-systemic_en.pdf
 30. KALANTZI, LIDA, GOUMAS, KONSTANTINOS, KALIORAS, VASILIOS, ABRAHAMSSON, BERTIL, DRESSMAN, JENNIFER B., REPPAS, CHRISTOS - **Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies.** Pharmaceutical Research. 23 (2006) 165–176.
 31. MARROUM, PATRICK J., NUTHALAPATI, SILPA, PARIKH, APURVASENA, SHEBLEY, MOHAMAD, HOFFMAN, DAVID, ZHA, JIUHONG, KHATRI, AMIT, AWNI, WALID M. - **Industry Perspective on Standardizing Food-Effect Studies for New Drug Development.** Clinical Pharmacokinetics. 57 (2018) 901–909.
 32. GRAY, VIVIAN A. - **Power of the Dissolution Test in Distinguishing a Change in Dosage Form Critical Quality Attributes.** AAPS PharmSciTech. 19 (2018) 3328–3332.
 33. ANDREAS, CORD J., TOMASZEWSKA, IRENA, MUENSTER, UWE, MEY, DORINA VAN DER, MUECK, WOLFGANG, DRESSMAN, JENNIFER B. - **Can dosage form-dependent food effects be predicted using biorelevant dissolution tests? Case example extended release nifedipine.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 105 (2016) 193–202.
 34. ZABORENKO, NIKOLAY, SHI, ZHENQI, CORREDOR, CLAUDIA C., SMITH-GOETTLER, BRANDYE M., ZHANG, LIMIN, HERMANS, ANDRE, NEU, COLLEEN M., ALAM, MD ANIK, COHEN, MICHAEL J., LU, XUJIN, XIONG, LEAH, ZACOUR, BRIAN

- M. - **First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing.** AAPS Journal. 21 (2019).
35. GARBACZ, GRZEGORZ, GOLKE, BERIT, WEDEMEYER, RALPH STEVEN, AXELL, MARIE, SÖDERLIND, ERIK, ABRAHAMSSON, BERTIL, WEITSCHIES, WERNER - **Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses.** European Journal of Pharmaceutical Sciences. 38 (2009) 147–155.
36. MANN, JAMES, DRESSMAN, JENNIFER, ROSENBLATT, KARIN, ASHWORTH, LEE, MUENSTER, UWE, FRANK, KERSTIN, HUTCHINS, PAUL, WILLIAMS, JAMES, KLUMPP, LUKAS, WIELOCKX, KRISTINA, BERBEN, PHILIPPE, AUGUSTIJNS, PATRICK, HOLM, RENE, HOFMANN, MICHAEL, PATEL, SANJAYKUMAR, BEATO, STEFANIA, OJALA, KRISTA, TOMASZEWSKA, IRENA, BRUEL, JEAN LUC, BUTLER, JAMES - **Validation of Dissolution Testing with Biorelevant Media: An OrBiTo Study.** Molecular Pharmaceutics. 14 (2017) 4192–4201.
37. VARDAKOU, M., MERCURI, A., NAYLOR, T. A., RIZZO, D., BUTLER, J. M., CONNOLLY, P. C., WICKHAM, M. S. J., FAULKS, R. M. - **Predicting the human in vivo performance of different oral capsule shell types using a novel in vitro dynamic gastric model.** International Journal of Pharmaceutics. 419 (2011) 192–199.
38. WICKHAM, M. J. S., FAULKS, R. M., MANN, J., MANDALARI, G. - **The design, operation, and application of a dynamic gastric model.** Dissolution Technologies. 19 (2012) 15–22.
39. VERHOECKX, KITTY, COTTER, PAUL, LÓPEZ-EXPÓSITO, IVÁN, KLEIVELAND, CHARLOTTE, LEA, TOR, MACKIE, ALAN, REQUENA, TERESA, SWIATECKA, DOMINIKA, WICHERS, HARRY - **The impact of food bioactives on health: In vitro and Ex Vivo models.** The Impact of Food Bioactives on Health: In Vitro and Ex Vivo Models. (2015) 1–327.
40. BARKER, RICHARD, ABRAHAMSSON, BERTIL, KRUUSMÄGI, MARTIN - **Application and validation of an advanced gastrointestinal in vitro model for the evaluation of drug product performance in pharmaceutical development.** Journal of Pharmaceutical Sciences. 103 (2014) 3704–3712.
41. LIU, WEILIN, FU, DANYU, ZHANG, XINJIE, CHAI, JIEYU, TIAN, SHIYI, HAN, JIANZHONG - **Development and validation of a new artificial gastric digestive system.** Food Research International. 122 (2019) 183–190.

42. GUERRA, AURÉLIE, DENIS, SYLVAIN, GOFF, OLIVIER LE, SICARDI, VINCENT, FRANÇOIS, OLIVIER, YAO, ANNE FRANÇOISE, GARRAIT, GHISLAIN, MANZI, AIMÉ PACIFIQUE, BEYSSAC, ERIC, ALRIC, MONIQUE, BLANQUET-DIOT, STÉPHANIE - **Development and validation of a new dynamic computer-controlled model of the human stomach and small intestine.** *Biotechnology and Bioengineering.* 113 (2016) 1325–1335.
43. SOULIMAN, SABAH, BEYSSAC, ERIC, CARDOT, JEAN MICHEL, DENIS, SYLVAIN, ALRIC, MONIQUE - **Investigation of the biopharmaceutical behavior of theophylline hydrophilic matrix tablets using usp methods and an artificial digestive system.** *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 33 (2007) 475–483.
44. MITREVSKA, IVANA, ACHKOSKA, TINA, BREZOVSKA, KATERINA, TOSHEV, KRUME, DIMITROVSKA, ANETA, UGARKOVIC, SONJA - **Development and Validation of Discriminative Dissolution Method for Metformin Immediate-Release Film-Coated Tablets.** *Journal of Analytical Methods in Chemistry.* (2019).
45. JASIŃSKA-STROSCHEIN, MAGDALENA, KURCZEWSKA, URSZULA, ORSZULAK-MICHALAK, DARIA - **Errors in reporting on dissolution research: methodological and statistical implications.** *Pharmaceutical Development and Technology.* 22 (2017) 103–110.
46. EMA - **Reflection paper on statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development.** *EMA Guideline.* 44 (2018) 1–24.
47. COSTA, F. O., SOUSA, J. J. S., PAIS, A. A. C. C., FORMOSINHO, S. J. - **Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets.** *Journal of Controlled Release.* 89 (2003) 199–212.
48. GAO, ZONGMING - **Mathematical modeling of variables involved in dissolution testing.** *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 100 (2011) 4934–4942.
49. LANGENBUCHER, F. - **Letters to the Editor: Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 24 (1972) 979–981.
50. KHAN, K. A. - **The concept of dissolution efficiency.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 27 (1975) 48–49.
51. MEIRA, RAFAELA ZIELINSKI CAVALHEIRO DE, MACIEL, ALINE BIGGI, MURAKAMI, FABIO SEIGI, OLIVEIRA, PAULO RENATO DE, BERNARDI, LARISSA SAKIS - **In vitro dissolution profile of dapagliflozin: Development, method validation,**

- and analysis of commercial tablets.** International Journal of Analytical Chemistry. (2017)
52. YUKSEL, NILUFER, KANIK, ARZU E., BAYKARA, TAMER - **Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods.** International Journal of Pharmaceutics. 209 (2000) 57–67.
53. PAULO COSTA, JOSÉ MANUEL SOUSA LOBO - **Modeling and comparison of dissolution profiles.** European Journal of Pharmaceutical Sciences. 13 (2001) 123–133.