

António José Ribeiro

Tecnologia Farmacêutica III

Relatório Pedagógico

(Programa, conteúdos e metodologia de ensino)

Coimbra

2011

Relatório elaborado de acordo com a alínea b) do artigo 5º do Decreto-Lei n.º 239/2007, para apreciação na prestação de provas para a atribuição do título de Agregado em Ciências Farmacêuticas, na especialidade de Tecnologia Farmacêutica.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 1.1. ENQUADRAMENTO DA DISCIPLINA..... | 7 |
| 1.2. OBJECTIVOS DA DISCIPLINA..... | 9 |
| 2. PROGRAMA DA DISCIPLINA | 10 |
| 2.1. PROGRAMA TEÓRICO | 10 |
| 2.2. PROGRAMAÇÃO LABORATORIAL | 13 |
| 3. CONTEÚDO PROGRAMÁTICO | 14 |
| 3.1. ENSINO TEÓRICO..... | 14 |
| 3.2. ENSINO LABORATORIAL | 28 |
| 4. METODOLOGIA DE ENSINO | 37 |
| 4.1. AULAS TEÓRICAS | 37 |
| 4.2. AULAS LABORATORIAIS..... | 38 |
| 4.3. AVALIAÇÃO..... | 38 |
| 5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA | 40 |

1. Introdução

Os planos curriculares, as metodologias pedagógicas e os processos de avaliação de conhecimentos reflectem as aspirações duma Universidade, o valor das suas unidades orgânicas e as potencialidades dos seus estudantes. É do desenvolvimento de actividades de ligação à sociedade, designadamente de difusão e transferência do saber, assim como de valorização económica do conhecimento científico, que depende, em grande parte, a realização plena de todos os intervenientes no processo de ensino/aprendizagem.

Embora os critérios e as perspectivas de análise do desenvolvimento possam ser diferentes, temos como certeza o seguinte: os actuais estudantes serão os futuros profissionais de uma sociedade altamente dinâmica, de organização complexa e globalizante, onde a capacidade de inovação resulta da integração de conhecimentos múltiplos.

O ensino das Ciências Farmacêuticas numa perspectiva abrangente deve possibilitar a formação de farmacêuticos como profissionais de saúde de elevada qualificação capazes de responder não só às necessidades actuais do nosso país e do nosso Sistema de Saúde, mas também, e sobretudo, à sua integração numa Europa caracterizada por um forte envelhecimento e uma grande mobilidade da população.

Todas as movimentações políticas mais recentes no sentido da aproximação das universidades europeias foram despoletadas pela cerimónia de assinatura da Magna Carta, em 1988, e que culminou com a assinatura de um protocolo, conhecido por Declaração de Bolonha, o qual contempla um conjunto de objectivos de primordial relevância com vista ao estabelecimento de uma área europeia de educação superior e à promoção de um sistema europeu de educação superior competitivo no mercado global.

A tendência organizacional distingue três ciclos de estudos que deverão culminar na obtenção de um grau. Um primeiro ciclo de banda larga e com carácter generalista, aponta no sentido da interdisciplinaridade, enquanto o segundo ciclo já indicia a especialização. Para o 3º ciclo de estudos, marcadamente de investigação, fica

reservado o grau de Doutor. Esta orgânica permitirá alcançar dois objectivos: Dar ao aluno um maior leque de opções profissionais; Agilizar a reconversão profissional.

A definição dos objectivos de formação deve reflectir-se em todo o ciclo de ensino/aprendizagem de forma a permitir o desenvolvimento de competências, aptidões e valores éticos para o pleno exercício da profissão de farmacêutico.

Os princípios orientadores do Processo de Bolonha são traduzidos por: generalidade vs especialidade da formação, flexibilidade dos modelos de formação, mobilidade profissional dos jovens no mercado de trabalho, possibilitando uma maior adequação entre a (s) especialização (ões) obtidas e as necessidades do mercado.

Foi com base nestes pressupostos, e tendo em consideração o papel incentivador e participativo do aluno no processo de ensino/aprendizagem, que foi elaborado o relatório do programa, conteúdos e métodos de ensino da disciplina de Tecnologia Farmacêutica III.

1.1. Enquadramento da Disciplina

No nosso país, o ensino e a aprendizagem das Ciências Farmacêuticas deve ter em conta o conjunto de actividades profissionais que competem exclusivamente ao farmacêutico (Acto Farmacêutico), definidas no artigo 77º do Decreto-Lei n.º 288/2001 relativo ao Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos. O farmacêutico em Portugal é o agente de saúde a quem compete executar todas as tarefas e serviços relacionados com o medicamento e com as análises clínicas, toxicológicas e bromatológicas, e todas as acções de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde (artigo 80º do mesmo Decreto-Lei).

O curso de Licenciatura em Ciências Farmacêuticas foi reformado através da Portaria nº 528/88, de 8 de Agosto, fazendo assim a integração das várias alterações curriculares e estruturais introduzidas pelo Decreto-Lei nº 111/78, de 19 de Outubro e pela Portaria 950/83, de 27 de Outubro. A adequação do plano de estudos à Declaração de Bolonha, deu origem a uma organização curricular que consta do Despacho nº23 285-C/2007, D.R. II série, n.º 194, de 9 de Outubro, e que resultou na alteração de Licenciatura para Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com uma conseqüente redução do curso num semestre lectivo (60 ECTS) e na adopção do sistema de créditos ECTS (European Credit Transfer and Accumulation System).

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), pelas suas características profissionalizantes e exigências formativas fez parte desde o início, do grupo restrito de cursos cuja adequação da Licenciatura, se tinha de fazer através da criação de um Mestrado Integrado.

A disciplina de Tecnologia Farmacêutica III proposta, foi concebida, atendendo às recomendações do Conselho Nacional de Avaliação do Ensino Superior (CNAVES), aos princípios consignados no Acto Farmacêutico e sobretudo à Declaração de Bolonha.

É com espírito aberto e sentido critico que propomos a inserção desta disciplina no Mestrado Integrado, através de um programa reformulado atendendo às disciplinas precedentes e às que se lhe seguem, e que, continue a ser cientificamente actual e profissionalmente marcante.

A inserção da disciplina no 4º ano do Mestrado Integrado, pressupõe que será a última a abordar consistentemente a concepção, preparação e controlo de qualidade de medicamentos, permitindo exigir aos alunos a aplicação de conceitos e metodologias já adquiridos noutras disciplinas e a abordagem pluridisciplinar da formulação e controlo de medicamentos. É nossa preocupação confrontar os alunos com os novos sistemas terapêuticos, nomeadamente com métodos e técnicas de preparação de medicamentos que até 2008 eram normalmente leccionados ao nível do 3º ciclo de estudos. Esta abordagem, cujos objectivos estão centrados na transmissão de conceitos relacionados com a produção de sistemas que permitem um maior controlo da libertação do fármaco, deve incentivar o aluno a melhorar o conhecimento nesta área, através da frequência do 3º ciclo de estudos.

A disciplina de Tecnologia Farmacêutica III é semestral e tem a carga horária semanal de quatro horas. Atendendo à racionalização das cargas horárias dos cursos, entendemos que quatro horas semanais é um tempo suficiente para uma disciplina, no entanto deve-se incentivar os alunos a realizar actividades de apoio à disciplina de forma autónoma.

As 4 horas semanais para a disciplina de Tecnologia Farmacêutica III, impõe uma distribuição de forma racional pelas várias vertentes do ensino (teórico, prático e laboratorial), que em nosso entender deve privilegiar a componente teórica.

Deste modo, as duas horas teóricas são facilmente justificadas pelo extenso programa de matérias que apresentamos e que consideramos fundamentais para a formação dos alunos nesta área do ensino, enquanto, as duas horas laboratoriais, revelam-se suficientes para a elaboração dos trabalhos experimentais das disciplinas, desde que devidamente calendarizados e previamente preparados pelos alunos.

Para evitar uma sobrecarga de tempo destas aulas, adoptaremos um manual de aulas laboratoriais, de uso obrigatório pelos alunos, com a descrição detalhada dos objectivos e das tarefas a executar, estando previsto no programa laboratorial proposto, a realização de alguns trabalhos em mais de uma aula.

1.2. Objectivos da disciplina

A Tecnologia Farmacêutica III é uma de um conjunto de disciplinas obrigatórias e inter-relacionadas, responsáveis pela formação pelos alunos sobre as vertentes da concepção, preparação, controlo de qualidade, regulamentação e garantia de qualidade dos medicamentos.

A disciplina de Tecnologia Farmacêutica III, visa as formas farmacêuticas sólidas, abordando particularmente os assuntos relacionados com a concepção, preparação e controlo de qualidade de formas farmacêuticas destinadas a modificar a cedência do fármaco mais concretamente microgrânulos, micropartículas, comprimidos matriciais e revestimento de formas farmacêuticas. Numa vertente que privilegia o desenvolvimento de sistemas terapêuticos adaptados a várias formas farmacêuticas e a vias de administração outrora menos consideradas, consagramos os aerossóis. Pela sua transversalidade e pela importância no sistema de garantia de qualidade, a estabilidade dos medicamentos é leccionada especificamente.

Assim sendo, e porque é necessário estabelecer de forma criteriosa o que consideramos ser matéria essencial à formação pré-graduada, estruturámos o programa da disciplina de Tecnologia Farmacêutica III, em sete módulos: estabilidade de medicamentos, estudos de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais, microencapsulação, microgrânulos, revestimento de formas farmacêuticas, aerossóis e formas farmacêuticas de libertação prolongada.

A justificação destes conteúdos, no âmbito da tecnologia farmacêutica, será apresentada aquando da descrição da orientação programática.

A experiência adquirida nos últimos anos como co-responsável na docência teórica e laboratorial das disciplinas da tecnologia farmacêutica, demonstra-nos que o interesse por essas matérias por parte dos alunos é muito elevado, dado o bom nível de aproveitamento obtido e a procura de saídas profissionais nesta área.

2. Programa da disciplina

2.1. Programa teórico

Para o planeamento das aulas teóricas considerámos 15 semanas lectivas, conforme estipulado na legislação em vigor.

Embora na prática seja pouco provável esta realidade, devido às tolerâncias que ocorrem durante o período lectivo, a propósito dos mais variados motivos, contamos com a colaboração interessada dos alunos para o cumprimento do programa, nem que para o efeito tenhamos que promover aulas suplementares.

| |
|--------------------------------------|
| MÓDULO I |
| ESTABILIDADE DOS MEDICAMENTOS |

1. Introdução
2. Parâmetros intervenientes na estabilidade de medicamentos
3. Tipos de estabilidade
4. Origem das alterações dos medicamentos
5. Tipos de alterações químicas
6. Factores que influenciam e métodos que reduzem a degradação química
7. Degradação física dos medicamentos
8. Estudo da estabilidade em função do tempo de amostragem
9. Requisitos para a realização dos estudos de estabilidade
10. Elaboração de um Protocolo de estabilidade

| |
|------------------|
| MÓDULO II |
|------------------|

| |
|--|
| ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS |
|--|

1. Importância dos estudos de dissolução
2. Teoria da dissolução
3. Aplicação dos ensaios de dissolução
4. Metodologias dos ensaios de dissolução
5. Critérios de seleção do equipamento
6. Parâmetros experimentais
7. Tratamento e apresentação de resultados e Correlação *in vitro/in vivo*

| |
|-------------------|
| MÓDULO III |
|-------------------|

| |
|--------------------------|
| MICROENCAPSULAÇÃO |
|--------------------------|

1. Introdução e nota histórica
2. Classificação e descrição das técnicas mais usadas
3. Células artificiais
4. Micro- e nanoencapsulação de produtos biológicos
5. Impacto no desenvolvimento farmacêutico de medicamentos

| |
|------------------|
| MÓDULO IV |
|------------------|

| |
|----------------------|
| MICROGRÂNULOS |
|----------------------|

1. Introdução
2. Mecanismo de formação de *pellets*
3. Processos de *pelletização*
4. Extrusão/esferonização
5. Avaliação das características dos *pellets*

| |
|-----------------|
| MÓDULO V |
|-----------------|

| |
|---|
| REVESTIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS |
|---|

1. Introdução
2. Características dos núcleos a revestir
3. Tipos de revestimento
4. Drageificação
5. Revestimento por película
6. Revestimento por compressão
7. Defeitos mais comuns do revestimento
8. Controlo de Qualidade

| |
|------------------|
| MÓDULO VI |
|------------------|

| |
|-------------------|
| AEROSSOLES |
|-------------------|

1. Introdução
2. Constituintes de um aerossol
3. Tipos de aerossóis
4. Desenvolvimento farmacêutico de um aerossol
5. Controlo de Qualidade

| |
|-------------------|
| MÓDULO VII |
|-------------------|

| |
|--|
| FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA |
|--|

1. Introdução
2. Fármacos inadequados para libertação prolongada
3. Considerações relativas à libertação *in vitro*
4. Considerações relativas à libertação *in vivo*
5. Cinéticas de libertação
6. Modificações químicas para alcançar uma libertação prolongada
7. Formas farmacêuticas de libertação prolongada para administração oral

2.2. Programação laboratorial

Com vista à planificação das aulas laboratoriais, considerámos 11 trabalhos experimentais que prevemos que decorram durante 14 semanas lectivas.

Caso ocorram durante o período de aulas, feriados ou tolerâncias, que inviabilizem o cumprimento integral do programa, eliminaremos os trabalhos que no momento, se nos afigurarem como menos importantes.

Tabela I- Plano das aulas laboratoriais

| Semana lectiva/ Aula laboratorial | Trabalho a realizar |
|--|---|
| 1/- | Apenas aulas teóricas |
| 2/1 | Estabilidade de medicamentos |
| 3/2 | Solubilidade+DSC |
| 4/3 | Preparação e controlo de <i>pellets</i> |
| 5/4 | Preparação e controlo de <i>pellets</i> |
| 6/5 | Estabilidade de medicamentos |
| 7/6 | Revestimento de <i>pellets</i> |
| 8/7 | Microencapsulação por nebulização |
| 9/8 | Microencapsulação por nebulização |
| 10/9 | Matrizes |
| 11/10 | Drageificação |
| 12/11 | Drageificação |
| 13/12 | Montagem em circuito fechado de um sistema de dissolução com o aparelho de pá agitadora e respectiva calibração |
| 14/13 | Dissolução |
| 15/14 | Estabilidade de medicamentos e resolução de problemas |

3. Conteúdo programático

3.1. Ensino teórico

Tal como referido anteriormente, o programa da disciplina de Tecnologia Farmacêutica III foi organizado em seis módulos: estabilidade de medicamentos, estudos de dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais, microencapsulação, microgrânulos, aerossóis e formas farmacêuticas orais de libertação prolongada.

A implementação do processo de Bolonha ao nível das Licenciatura em Ciências Farmacêuticas, exigiu não só uma alteração do plano curricular, como também da designação do grau académico, passando desde 2008 a designar-se Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. As consequências destas alterações resultaram numa necessidade de garantir uma formação básica capaz de conferir as competências mínimas na área da Tecnologia Farmacêutica, no final do primeiro ciclo de estudos, ou seja do Licenciado. Antes de frequentar a disciplina de Tecnologia Farmacêutica III, o aluno já terá sido confrontado com alguns dos conceitos base do conteúdo programático da disciplina, nomeadamente os relacionados com a preparação e controlo de formas farmacêuticas sólidas.

A evolução da investigação e comercialização no âmbito do medicamento, mais concretamente ao nível dos novos sistemas terapêuticos, desincentivou a classificação convencional dos medicamentos em função da sua forma de apresentação, exigindo uma abordagem ainda mais multidisciplinar da Tecnologia Farmacêutica.

O primeiro módulo, consagrado ao “estudo da estabilidade dos medicamentos” é um dos mais multidisciplinares atendendo à variedade de fármacos e conseqüentemente de métodos analíticos como ainda ao delineamento do plano de amostragem e subsequente tratamento dos resultados obtidos. É com base na análise dos resultados obtidos nos estudos de estabilidade que a eficácia de uma formulação é frequentemente avaliada durante as várias etapas do desenvolvimento de um medicamento. A importância dos testes de estabilidade para o desenvolvimento do medicamento é reconhecida na indústria farmacêutica, até pelo aumento da solicitação por parte das agências regulamentares, quer em quantidade quer em qualidade, dos dados obtidos nestes testes.

No módulo II são abordados os “estudos dos ensaios de dissolução de formas farmacêuticas orais”, os quais quando realizados *in vitro*, podem traduzir com bastante aproximação, se os resultados forem devidamente tratados, os ensaios de biodisponibilidade, actualmente tão solicitados para efeito de demonstração de bioequivalência.

A importância dos ensaios de dissolução resulta do facto da maioria dos fármacos serem predominantemente insolúveis e conseqüentemente da necessidade de estar dissolvidos para poderem atravessar a barreira gastrointestinal por difusão passiva.

O desenvolvimento dos ensaios de dissolução *in vitro*, preditivos do comportamento *in vivo* dos medicamentos, deverá levar não só a uma redução dos custos e trabalho necessários ao desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também do número e dimensão dos estudos clínicos exigidos e a estudos de qualidade mais fiáveis.

O controlo do perfil de libertação do fármaco tem sido uma das principais preocupações da indústria farmacêutica nos últimos 30 anos, culminando nos últimos anos com um outro grande desafio que é o controlo do comportamento do fármaco no tracto gastrointestinal (TGI). A descoberta de novos fármacos está em declínio, enquanto fármacos bem sucedidos perderam a sua exclusividade devido à expiração de uma grande número de patentes.

Os novos fármacos apresentam propriedades físico-químicas frequentemente desvantajosas para a produção de medicamentos que providenciem um melhor controlo do fármaco no TGI, nomeadamente, baixa solubilidade, peso molecular elevado, efeitos secundários importantes e propícios a desencadear uma resposta alérgica.

Uma das estratégias consiste em aumentar o tempo de residência gastrointestinal através de formas farmacêuticas que interajam com o epitélio gastrointestinal, como por exemplo os comprimidos matriciais ou micropartículas obtidas a partir de polímeros com propriedades bioadesivas.

A microencapsulação, tema do módulo III, além de constituir uma estratégia para o aumento do tempo de residência do fármaco no TGI, apresenta outros recursos muito convenientes à produção de medicamentos, como por exemplo a possibilidade

de mascarar propriedades organolépticas de alguns fármacos, de proteger os fármacos em relação a factores físico-químicos que contribuem para a sua alteração, nomeadamente hidrólises e oxidações.

Os “microgrânulos (*pellets*)” são tratados no módulo IV, justificando-se a sua abordagem individual, devido ao interesse que os mesmos têm vindo a adquirir nos últimos anos, mais precisamente as vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas que apresentam relativamente às formas farmacêuticas monolíticas. A indústria de produção de microgrânulos está em franca expansão e são cada vez mais os fármacos que surgem no mercado formulados sob a forma de *pellets*, os quais são posteriormente incorporados em cápsulas de gelatina dura ou mais raramente em comprimidos.

São variadas as aplicações tecnológicas do “revestimento das formas farmacêuticas”, que vão desde o simples propósito de melhorar o aspecto, até à modificação da cinética de libertação dos fármacos. O módulo V é dedicado a este assunto e consideramo-lo de grande importância na formação do farmacêutico.

Os aerossóis representam um sistema pressurizado que permite a administração de substâncias activas, com bastante aceitação tanto por parte do doente como do médico, tendo-se o seu uso generalizado. Além disso, têm sido propostos como sistemas alternativos relativamente a fármacos que, normalmente são administrados por via parentérica. A sua abordagem é realizada no módulo VI.

Por fim, o módulo VII, visa as “formas farmacêuticas orais sólidas de libertação prolongada”.

A necessidade de controlar a libertação de um fármaco, quer em termos de velocidade, quer de local de acção, tem sido alvo de grande interesse por parte da comunidade científica. A indústria farmacêutica tem feito progressos consideráveis neste domínio, através da incorporação de tecnologia que pode controlar eficazmente a libertação de um fármaco a partir de diferentes formas orais, parentéricas ou tópicas. Deste controlo eficaz da libertação pode resultar um aumento da eficácia terapêutica, a redução de efeitos indesejáveis ou mesmo o aumento da estabilidade dos medicamentos.

Embora o conceito de medicamentos de libertação prolongada abranja um grande leque de formas e sistemas terapêuticos, apenas abordaremos mais

detalhadamente, no âmbito desta disciplina, alguns desses medicamentos. O critério de escolha ficou a dever-se, fundamentalmente, à via de administração, ao tipo de tecnologia utilizada na concepção daqueles medicamentos e à sua maior divulgação em termos comerciais.

| MÓDULO I | |
|--------------------------------|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Estudos de estabilidade | 7 aulas |

1. Introdução
2. Parâmetros intervenientes na estabilidade de medicamentos
 - 2.1. Natureza da substância activa
 - 2.2. Os excipientes
 - 2.3. O processo de fabricação
 - 2.4. A forma farmacêutica
 - 2.5. O tipo de acondicionamento
 - 2.6. As condições de conservação e transporte
3. Tipos de estabilidade
 - 3.1. Estabilidade Física, Físico-Química e Galénica
 - 3.2. Estabilidade Microbiológica
 - 3.3. Estabilidade Biofarmacêutica
 - 3.4. Estabilidade Toxicológica
 - 3.5. Estabilidade Química
4. Origem das alterações dos medicamentos
 - 4.1. Causas internas
 - 4.2. Causas externas
5. Tipos de alterações químicas
 - 5.1. Hidrólise
 - 5.2. Oxidação
 - 5.3. Isomerização
 - 5.4. Polimerização
 - 5.5. Descarboxilação
 - 5.6. Absorção de dióxido de carbono
6. Factores que influenciam e métodos que reduzem a degradação química
 - 6.1. Ajustamento do pH
 - 6.2. Escolha do solvente

- 6.3. Presença de um agente complexante
- 6.4. Presença de antioxidantes
- 6.5. Presença de agentes redutores
- 6.6. Remoção do oxigénio
- 6.7. Fotoprotecção
- 7. Degradação física dos medicamentos
 - 7.1. Perda de constituintes voláteis
 - 7.2. Perda de água
 - 7.3. Absorção de água
 - 7.4. Desenvolvimento de cristais
 - 7.5. Mudanças polimórficas
 - 7.6. Mudança de cor
- 8. Estudo de estabilidade em função do tempo de amostragem
 - 8.1. Estabilidade em tempo real
 - 8.2. Ensaio com envelhecimento acelerado
 - 8.2.1. Ensaio acelerado de Estabilidade Química
 - 8.2.2. Ensaio acelerado de Estabilidade Fotoquímica
 - 8.2.3. Ensaio acelerado de Estabilidade Física
- 9. Requisitos para a realização dos estudos de estabilidade
 - 9.1. Substância activa
 - 9.2. Produto acabado
- 10. Elaboração de um Protocolo de estabilidade
 - 10.1. Substância activa
 - 10.2. Produto acabado

| MÓDULO II | |
|--|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Estudos de dissolução de formas sólidas orais | 4 aulas |

1. Importância dos estudos de dissolução
2. Teoria da dissolução
 - 2.1. Dissolução como fenómeno físico-químico
 - 2.2. Modelo da difusão em camada (teoria do filme)
 - 2.3. Dissolução de sistemas multipartículas
 - 2.4. Teoria da superfície renovada
 - 2.5. Modelo da barreira interfacial
3. Aplicação dos ensaios de dissolução
 - 3.1. Estudo teórico da cinética de dissolução
 - 3.2. Optimização de uma formulação
 - 3.3. Controlo de qualidade
 - 3.4. Estudo comparativo de várias formas farmacêuticas
4. Metodologias dos ensaios de dissolução
 - 4.1. Método do cesto de rede
 - 4.2. Método da Pá Agitadora
 - 4.3. Método dos cilindros oscilantes
 - 4.4. Método do fluxo contínuo
5. Critérios de selecção do equipamento
6. Parâmetros experimentais
 - 6.1. Tipo e velocidade de agitação do meio
 - 6.2. Fluido de dissolução
 - 6.2.1. pH
 - 6.2.2. Tensão superficial
 - 6.2.3. Viscosidade
 - 6.2.4. Presença de aditivos não reactivos ou reactivos
 - 6.2.5. Volume e condições "Sink"
 - 6.2.6. Desgasificação
 - 6.2.7. Temperatura

- 6.3. Calibração do equipamento
- 6.4. Amostragem e doseamento
- 6.5. Variáveis aleatórias
- 7. Tratamento e apresentação de resultados e Correlação *in vitro/in vivo*
 - 7.1. Perfis de dissolução
 - 7.2. Linearização
 - 7.3. Parâmetros de dissolução
 - 7.3.1. Tempos de dissolução
 - 7.3.2. Eficácia de dissolução
 - 7.3.3. Tempo médio de dissolução (Mean Dissolution time-MDT)
 - 7.3.4. Tempo médio de residência (Mean Residence Time MRT)

| MÓDULO III | |
|------------------------------|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Microencapsulação | 4 aulas |

- 1. Introdução e nota histórica
 - 1.1. Papel químico
 - 1.2. Patente de Würster
 - 1.3. Influência da biotecnologia
 - 1.4. Expiração das patentes
 - 1.5. Vectorização e formas farmacêuticas de libertação modificada
- 2. Classificação e descrição das técnicas mais usadas
 - 2.1. Principais etapas envolvidas na microencapsulação
 - 2.2. Material do núcleo
 - 2.3. Materiais de revestimento ou da matriz
 - 2.4. Estabilidade das micropartículas e libertação do fármaco
- 3. Técnicas
 - 3.1. Nebulização ou “spray-drying”
 - 3.2. Revestimento de partículas por suspensão no ar
 - 3.3. Coacervação

- 3.4. Evaporação do solvente
- 3.5. Polimerização
- 3.6. Gelificação
- 4. Células artificiais
 - 4.1. Definição e objectivos
 - 4.2. Referência ao trabalho de Thomas Ming Chang
 - 4.3. Sangue artificial, terapia de substituição enzimática, transplante de células
- 5. Micro- e nanoencapsulação de produtos biológicos
 - 5.1. Especificidade das técnicas mais utilizadas
 - 5.2. Importância da escala nanométrica
 - 5.3. Fármacos e patologias mais visadas
 - 5.4. Vectorização
- 6. Impacto no desenvolvimento farmacêutico de medicamentos
 - 6.1. Sistemas terapêuticos
 - 6.2. Requisitos de biocompatibilidade e biodegradabilidade

| MÓDULO IV | |
|------------------------------|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Microgrânulos | 2 aulas |

- 1. Introdução
- 2. Vantagens sobre formas unitárias
- 3. Métodos de obtenção de *pellets*
 - 3.1. Criopeletização
 - 3.2. Aglomeração rotatória
 - 3.3. Atomização ou Globulação
 - 3.4. Revestimento de suportes inertes
 - 3.5. “Enchimento em turbina”
 - 3.6. Granulação
- 4. Extrusão/esferonização

- 4.1. Características
- 4.2. Fases do processo
 - 4.2.1. Mistura a seco
 - 4.2.2. Humedecimento
 - 4.2.3. Extrusão
 - 4.2.4. Esferonização
 - 4.2.5. Secagem
- 4.3. Equipamento
 - 4.3.1. Extrusores
 - 4.3.2. Esferonizador
 - 4.3.3. Secagem
 - 4.3.3.1. Estufas
 - 4.3.3.2. Leito fluido
- 4.4. Controlo
 - 4.4.1.1. Tamanho de partícula
 - 4.4.1.2. Densidade
 - 4.4.1.3. Friabilidade
 - 4.4.1.4. Resistência à ruptura
 - 4.4.1.5. Esfericidade
 - 4.4.1.6. Porosidade
 - 4.4.1.7. Área específica
 - 4.4.1.8. Superfície
 - 4.4.1.9. Humidade

| MÓDULO V | |
|---|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Revestimento de formas farmacêuticas | 3 aulas |

1. Introdução
2. Características dos núcleos a revestir
3. Tipos de revestimento
 - 3.1. Drageificação (*sugar coating*)

- 3.2. Revestimento por película (*film coating*)
- 3.3. Revestimento por compressão
- 4. Drageificação
 - 4.1. Materiais de revestimento
 - 4.2. Composições tipo
 - 4.3. Processo de revestimento
 - 4.3.1. Etapas do processo
 - 4.3.2. Variáveis experimentais
 - 4.3.3. Tipos de equipamento
- 5. Revestimento por película
 - 5.1. Tipos de revestimento
 - 5.2. Materiais de revestimento
 - 5.3. Composições tipo (aquosas e orgânicas)
 - 5.4. Teoria da formação de uma película
 - 5.5. Processo de revestimento
 - 5.5.1. Métodos
 - 5.5.2. Variáveis experimentais
 - 5.5.3. Tipos de equipamento
- 6. Revestimento por compressão
 - 6.1. Materiais de revestimento
 - 6.2. Composições tipo
 - 6.3. Processo de revestimento
 - 6.3.1. Método
 - 6.3.2. Variáveis experimentais
 - 6.3.3. Tipos de equipamento
- 7. Defeitos mais comuns do revestimento
- 8. Controlo de qualidade
 - 8.1. Matérias-primas e material de acondicionamento
 - 8.2. Durante o fabrico
 - 8.3. Produto acabado

| MÓDULO VI | |
|------------------------------|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Aerossoles | 2 aulas |

1. Introdução
 - 1.1. Definição
 - 1.2. Breve historial
 - 1.3. Comercialização da epinefrina na forma de embalagem pressurizada
2. Constituintes de um aerossol
 - 2.1. Propelente
 - 2.2. Recipiente
 - 2.3. Válvula e actuador
 - 2.4. Concentrado de produto
3. Tipos de aerossoles
 - 3.1. Soluções
 - 3.2. Sistemas de base aquosa
 - 3.3. Sistemas dispersos
4. Desenvolvimento farmacêutico de um aerossol
 - 4.1. Formulação
 - 4.2. Selecção dos componentes
 - 4.3. Testes de estabilidade
 - 4.4. Fabrico
 - 4.5. Equipamento para enchimento pressurizado
 - 4.6. Equipamento para enchimento a frio
 - 4.7. Equipamento para enchimento com gás comprimido
5. Controlo de Qualidade
 - 5.1. Propelente
 - 5.2. Válvulas, actuadores e tubos mergulhadores
 - 5.3. Recipientes
 - 5.4. Verificação do peso
 - 5.5. Verificação da estanquicidade
 - 5.6. Verificação da aspersão

| MÓDULO VII | |
|---|----------------|
| Conteúdo programático | Duração |
| Formas farmacêuticas de liberação prolongada | 6 aulas |

1. Introdução
 - 1.1. Breve historial
 - 1.2. Terminologia
 - 1.3. Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada
2. Fármacos inadequados para liberação prolongada
3. Considerações relativas à liberação *in vitro*
4. Considerações relativas à liberação *in vivo*
 - 4.1. Cinética de ordem um
 - 4.2. Cinética de ordem zero
 - 4.3. Cinética de ordem zero com componente de liberação rápida
 - 4.4. Cinética de ordem um com componente de liberação rápida
5. Modificações químicas para alcançar uma liberação prolongada
 - 5.1. Pró-fármacos
 - 5.2. Pró-fármacos como sistemas químicos de cedência prolongada
 - 5.3. Sistemas químicos de cedência prolongada de fármacos
6. Formas farmacêuticas de liberação controlada para administração oral
 - 6.1. Bases teóricas de concepção e fabrico
 - 6.1.1. Liberação controlada por dissolução
 - 6.1.2. Liberação controlada por difusão
 - 6.1.3. Liberação controlada por dissolução e difusão
 - 6.1.4. Resinas de permuta iónica
 - 6.1.5. Formulações dependentes do pH
 - 6.1.6. Liberação controlada por osmose
 - 6.2. Sistemas matriciais
 - 6.2.1. Tipos de formas farmacêuticas
 - 6.2.2. Classificação
 - 6.2.2.1. Matrizes hidrófilas

- 6.2.2.2. Matrizes inertes
- 6.2.2.3. Matrizes lipídicas
- 6.2.2.4. Matrizes biodegradáveis não lipídicas
- 6.2.2.5. Matrizes minerais
- 6.2.3. Matérias-primas
- 6.2.4. Processos de preparação
- 6.2.5. Influência de factores de formulação na cinética de libertação
- 6.2.6. Composições tipo
- 6.3. Revestimentos para libertação modificada
 - 6.3.1. Tipos de núcleo
 - 6.3.2. Materiais de revestimento
 - 6.3.3. Mecanismos de libertação do fármaco
 - 6.3.4. Composições tipo
- 6.4. Modelação da cinética de libertação
 - 6.4.1. Cinética de ordem zero
 - 6.4.2. Cinética de ordem um
 - 6.4.3. Modelo de Weibull
 - 6.4.4. Modelo de Higuchi
 - 6.4.5. Modelo de Hixon-Crowell
 - 6.4.6. Modelo de Korsenmayer-Peppas
 - 6.4.7. Modelo de Baker-Lonsdale

3.2. Ensino Laboratorial

São apresentados para cada aula laboratorial prevista, os objectivos a alcançar, uma breve descrição das tarefas que os alunos deverão realizar de forma a adquirirem as competências desejadas.

| Aula Laboratorial | Tema |
|---|------------------------------|
| 1 ^a , 5 ^a e 14 ^a | ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS |

Objectivos

- Ensaio de estabilidade com envelhecimento acelerado. Pormenorização do período de ensaio e recolha de amostras e justificação das condições de temperatura e humidade. Representação em tabela, dos resultados obtidos e em gráfico, da percentagem de potência reclamada versus tempo de ensaio. Determinação do período de conformidade e da data de expiração da validade. Extrapolação dos conhecimentos obtidos a outras condições (fármaco, forma farmacêutica) através da resolução de problemas.

Breve descrição

- Preparação da solução e doseamento
 - Colocar num balão volumétrico de 100 ml 10 g de ácido ascórbico.
 - Transferir a solução preparada para um recipiente de vidro âmbar.
 - Retirar uma alíquota da solução e dosear por volumetria de oxidação redução.
 - O doseamento é efectuado em duplicado.

| Aula Laboratorial | Tema |
|-------------------|--|
| 2ª | ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SATURAÇÃO E COMPATIBILIDADE DAS MATÉRIAS-PRIMAS |

Objectivos

- O principal objectivo dos estudos de pré-formulação é a obtenção de toda a informação sobre as características das matérias-primas envolvidas na formulação, quer quando isoladas, quer quando em mistura. Visando a sensibilização dos alunos para este assunto, será determinada a concentração de saturação aquosa de um fármaco (teofilina) e a compatibilidade entre dois componentes (teofilina e estearato de magnésio) por calorimetria de varrimento diferencial (Differential Scanning Calorimetry-DSC).

Breve descrição

- Determinação da solubilidade
 - Colocar num Erlenmeyer 1 g de teofilina em 25 ml de água destilada a 25°C.
 - Colocar em agitação durante 48 horas, a 25°C.
 - Retirar uma alíquota da solução saturada e filtrar.
 - A quantidade de teofilina na solução filtrada e adequadamente diluída é determinada por espectrofotometria de absorção molecular a 285 nm.
- Estudos de compatibilidade substância activa/excipientes
 - Explicação pormenorizada do funcionamento do calorímetro
 - Preparar três amostras, sendo uma com a substância activa, outra com o excipiente e uma terceira composta pela mistura das duas, na proporção de 1:1.
 - Proceder à análise térmica das três amostras.
 - Avaliar conjuntamente os termogramas obtidos.

| Aula Laboratorial | Tema |
|----------------------|----------------------------------|
| 3ª e 4ª | PREPARAÇÃO E CONTROLO DE PELLETS |

- Objectivos**
- Explicar através de dados obtidos da literatura as vantagens dos *pellets* como sistemas de libertação modificada de fármacos relativamente às formas farmacêuticas convencionais, tais como menor irritação do tubo digestivo e menor risco de *dose dumping*. Preparação de *pellets* por extrusão seguida de esferonização. Secagem de *pellets* recorrendo a um secador de leito fluido: explicação do princípio de funcionamento e das vantagens em relação ao método de secagem em estufa. Cálculo do rendimento ao longo do processo. Controlo de qualidade dos *pellets*: distribuição granulométrica; doseamento do fármaco.

- Breve descrição**
- Explicação do funcionamento dos equipamentos
 - Pesar os componentes da fórmula
 - Misturar e humedecer os componentes
 - Extrusão da massa
 - Esferonização do extrudado
 - Secagem dos *pellets* em câmara de leito fluido
 - Controlo de qualidade
 - Doseamento do fármaco segundo os compêndios
 - Distribuição granulométrica dos *pellets* recorrendo à tamisação

| Aula Laboratorial | Tema |
|----------------------|-------------------------|
| 6ª | REVESTIMENTO DE PELLETS |

- Objectivos**
- Explicar o princípio de funcionamento do equipamento, justificando as potencialidades, vantagens e desvantagens deste método em relação a outros utilizados no revestimento de formas farmacêuticas. Discriminar e justificar os principais parâmetros que governam a operação. Exemplificar os principais polímeros utilizados com este tipo de equipamento, justificando os utilizados para libertação prolongada e justificar a importância na sua selecção.

- Breve descrição**
- Explicação do funcionamento dos equipamentos
 - Preparação da solução de revestimento
 - Pesagem dos pellets
 - Montagem da câmara Würster
 - Operacionalização da pressão, fluxo de ar e temperatura
 - Revestimento
 - Controlo de qualidade
 - Doseamento do fármaco segundo os compêndios
 - Avaliação organoléptica
 - Distribuição granulométrica recorrendo à tamisação

| Aula Laboratorial | Tema |
|----------------------|-----------------------------------|
| 7ª e 8ª | MICROENCAPSULAÇÃO POR NEBULIZAÇÃO |

Objectivos

- Explicar o princípio de funcionamento do equipamento, justificando as potencialidades, vantagens e desvantagens deste método em relação a outros utilizados na obtenção de micro e nanopartículas. Discriminar e justificar os principais parâmetros que governam a operação. Exemplificar os principais polímeros utilizados com este tipo de equipamento e justificar a importância da sua selecção. Determinação do teor de encapsulação e análise das micropartículas recorrendo à microscopia óptica com software específico de análise granulométrica de partículas.

Breve descrição

- Preparação da solução de encapsulação
- Dissolução ou dispersão do fármaco a encapsular
- Montagem do spray-dryer
- Operacionalização da pressão, fluxo de ar, fluxo de entrada e temperatura
- Controlo da temperatura
- Recolha do nebulizado
- Controlo de qualidade
 - Doseamento do fármaco segundo os compêndios
 - Avaliação organoléptica
 - Distribuição granulométrica recorrendo à microscopia óptica
 - Determinação do rendimento do processo

| Aula Laboratorial | Tema |
|----------------------|----------|
| 9ª | MATRIZES |

Objectivos

- Evidenciar a função dos comprimidos matriciais no âmbito das formas farmacêuticas orais de libertação prolongada. Preparação e controlo de comprimidos matriciais à base de um polímero celulósico recorrendo a uma prensa; estudo dos efeitos do peso molecular e da concentração do biopolímero. Discriminar e justificar os principais parâmetros que governam a libertação do fármaco.

Breve descrição

- Pesagem dos componentes da fórmula
- Mistura dos componentes
- Escolha e montagem dos punções
- Operacionalização da prensa
- Controlo de qualidade: doseamento da teofilina e ensaio resistência dos comprimidos matriciais à ruptura

| Aula Laboratorial | Tema |
|-------------------|---------------|
| 10ª e 11ª | DRAGEIFICAÇÃO |

- Objectivos**
- Contextualizar a drageificação no âmbito do revestimento de formas farmacêuticas. Estado-da-arte. Descrição das várias etapas da drageificação e parâmetros que mais influenciam o sucesso da operação. Sensibilização dos alunos para as dificuldades inerentes à técnica de drageificação clássica e alertá-los para o controlo dos núcleos antes da operação. Verificação da drageificação.

- Breve descrição**
- Controlo dos comprimidos placebo para drageificação
 - Massa
 - Dureza
 - Friabilidade
 - Desagregação
 - Aplicação da camada de isolamento
 - Aplicação da camada de enchimento
 - Aplicação da camada de alisamento
 - Aplicação das camadas vitrificante e de polimento.

| Aula Laboratorial | Tema |
|----------------------|---|
| 12 ^a | MONTAGEM EM CIRCUITO FECHADO DE UM SISTEMA DE DISSOLUÇÃO COM O APARELHO DE PÁ AGITADORA E RESPECTIVA CALIBRAÇÃO |

Objectivos

- Instalação de um sistema integrado composto por vários equipamentos e visando a automatização do ensaio. Calibração do aparelho de dissolução.

Breve descrição

- Proceder à interligação dos vários componentes constituintes do sistema
 - Aparelho de dissolução
 - Espectrofotómetro
 - Posicionador de células e bomba peristáltica
 - Verificação das tubagens
- Proceder à conexão de um computador aos diversos tipos de equipamentos de forma a fazer o seu controlo remoto.
- Estabelecer as condições de temperatura e de agitação pré-definidas, programar com computador o comprimento de onda e os intervalos de leitura das amostras e fazer a demonstração do funcionamento de todo o sistema.
- Calibração do aparelho de dissolução com comprimidos padrão USP de ácido salicílico e de prednisolona.

| Aula Laboratorial | Tema |
|----------------------|--|
| 13 ^a | ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS MATRICIAIS USANDO O APARELHO DE DISSOLUÇÃO COM PÁ |

Objectivos

- Visualização *in vitro* da velocidade de cedência de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica de libertação prolongada e sensibilizar os alunos que, com algumas condições, é possível prever o comportamento *in vivo* dessa forma farmacêutica. Visualizar e comparar comportamento físico do comprimido matricial e associar as etapas relevantes no controlo da cinética de dissolução e a sua adequabilidade à obtenção do perfil de libertação desejado.

Breve descrição

- Utilizar o sistema utilizado na aula anterior
 - Preparar o plano de amostragem em função das orientações da Farmacopeia e do método de quantificação do fármaco
 - Preparar o material e as soluções necessárias para o ensaio
 - Preparação dos padrões de fármaco com vista à obtenção de uma curva de calibração
 - Converter os resultados obtidos em absorvência, em percentagem de substância activa dissolvida
 - Elaboração do gráfico com o perfil de libertação de fármaco em função do tempo

4. Metodologia de ensino

A disciplina de Tecnologia Farmacêutica III comporta uma componente teórica e outra laboratorial e, como tal, verificar-se-á uma alternância de métodos de ensino, que serão suficientemente flexíveis e ajustáveis aos conteúdos programáticos e á carga horária de cada tipo de aula.

Em termos gerais, os métodos de ensino a implementar têm como objectivo, através de uma exposição clara de conhecimentos sólidos, a motivação dos alunos, incentivando-os simultaneamente a manterem uma visão crítica e uma postura interpelativa sobre os assuntos leccionados.

4.1. Aulas teóricas

As aulas teóricas, que consistem na apresentação de informação especializada, serão ministradas de forma a permitir aos alunos a apreensão selectiva e integrada do conhecimento científico, que dificilmente conseguiriam através da simples consulta da bibliografia de apoio. Deste modo, a transmissão de conhecimentos ocorrerá como resultado de um raciocínio lógico e dedutível e não como uma sucessão de factos desarticulados e como tal, de mais difícil compreensão.

A apresentação do conteúdo programático de cada aula, é sempre precedida de uma breve introdução, onde se abordam os objectivos centrais da matéria, fazendo-se a interligação com a aula anterior, caso haja continuidade.

A exposição das aulas teóricas é efectuada seguindo o modelo de aula magistral, utilizando-se para o efeito o data show e o acesso online a sites da internet. O material de apoio didáctico apenas conterà as ideias-chave da matéria, sendo o conteúdo explanado de forma interactiva, promovendo deste modo um maior interesse dos alunos pelos assuntos expostos.

No final de cada aula, são salientados os conceitos mais relevantes e fornecido o material de apoio didáctico, conjuntamente com o sumário da matéria leccionada, acompanhado da respectiva bibliografia.

4.2. Aulas laboratoriais

As aulas laboratoriais são uma extensão do ensino teórico, uma vez que a realização de trabalho experimental e a análise de resultados são componentes fundamentais, quando associadas a uma preparação teórica sólida, á formação pré-graduada dos alunos.

Durante as aulas laboratoriais são executados trabalhos cujos temas estai apresentados no Manual de Aulas Laboratoriais e que devem ser previamente lidos cuidadosamente pelos alunos.

Pretende-se com estas aulas promover uma permanente cooperação docente/aluno e inter-alunos com vista aplicar conhecimentos na resolução de problemas de índole experimental, desenvolver a destreza manual e melhorar a compreensão dos métodos e das técnicas utilizadas na execução dos trabalhos laboratoriais.

Antes da ala, ou conjunto de aulas, no caso de conteúdos programáticos leccionados em mais de uma aula, os alunos são confrontados com um conjunto de questões relacionadas com os trabalhos que vão executar, às quais deverão estar aptos a responder no final da (s) aula (s). Durante as aulas, os alunos recolhem os elementos necessários de forma a responderem ao questionário, o qual é corrigido pelos próprios recorrendo à ajuda do docente, se para tal considerarem necessário.

4.3. Avaliação

A avaliação da disciplina de Tecnologia Farmacêutica III reger-se-á de acordo com o “Regulamento Pedagógico” em vigor na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Deste modo, o aproveitamento relativo às aulas teóricas realiza-se através do exame final, o qual consiste numa prova escrita contemplando, no mínimo, uma questão sobre a matéria de cada módulo leccionado.

A avaliação das aulas laboratoriais, incidirá sobre o desempenho dos alunos, através da avaliação contínua que contempla a assiduidade, interesse em participar na discussão dos resultados e nas classificações obtidas nos questionários.

Apesar da eventual complexidade de avaliação do ensino laboratorial, consideramos primordial manter este tipo de exigência pois, numa época em que tanto se reclama pela qualidade do ensino, é nosso dever contribuirmos para essa qualidade, mesmo que isso signifique um maior esforço.

Este facto, implica por parte do ou dos docentes da disciplina um acompanhamento atento, participante e permanente de todas as actividades ocorridas durante as aulas laboratoriais.

Para os alunos com o estatuto de estudante/trabalhador, que não tenham a sequência de um número mínimo de aulas práticas, estes terão de submeter-se a uma avaliação laboratorial final sobre um dos trabalhos, a sortear entre todos os executados durante o período de aulas, com excepção daqueles em que participaram.

Os alunos ordinários que tenham tido faltas justificadas, serão igualmente sujeitos a avaliação idêntica à dos estudantes/trabalhadores.

A classificação final da disciplina será a média ponderada, tendo em conta 80% da avaliação teórica e 20% da avaliação laboratorial.

As regras anteriormente estipuladas são apresentadas e justificadas aos alunos na primeira aula teórica, evitando-se assim dúvidas ou mal entendidos sobre a forma de avaliação final.

5. Bibliografia Recomendada

A autonomia dos alunos no esclarecimento e/ou aprofundamento de conteúdos programáticos é uma competência importante a adquirir pelos mesmos e nesse sentido existe uma preocupação de sugerir bibliografia de base, baseada em duas obras de referência e bibliografia complementar, cuja consulta requer maior motivação e conhecimento por parte dos alunos.

Toda a bibliografia de base recomendada está disponível na biblioteca do Pólo das Ciências da saúde da Universidade de Coimbra. Nos casos, que a mesma matéria é indispensavelmente tratada por vários documentos bibliográficos, os mesmos são discriminados no final das aulas ficando a sua consulta, ao critério ou eventualmente à preferência linguística dos alunos.

Módulo I- Estudos de estabilidade

- Lachman L, DeLuca P, Akers M (2001) Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Lachman L, Lieberman HA, Kanig J (eds), Vol. 2, pp 1277-1355. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (1996) Estabilidade dos medicamentos. In *Tecnologia Farmacêutica*, Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (eds), Vol. 3, pp 2085-2124. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Rhodes C (2000) Introductory overview. In *Drug Stability: Principles and Practices*, Carstensen JR, Rhodes C (eds), 3rd edn, I, pp 2-17. London: Informa Healthcare.
- Yoshioka S, Stella VJ (2002) Stability of Dosage Forms. In *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Yoshioka S, Stella VJ, pp 151-186. Springer US.

Módulo II- Estudos de dissolução de formas sólidas orais

- Costa P, Sousa Lobo J (2001) Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **13**: 123-133.
- Guo Y (2009) Impact of Solid-State Characteristics to the Physical Stability of Drug Substance and Drug Product. In *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development*, Huynh-Ba K (ed), pp 241-261. Springer New York.
- Lee SL, Raw AS, Yu L (2008) Dissolution Testing. In *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*, Krishna R, Yu L (eds), pp 47-74. Springer US.
- Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (1996) Biodisponibilidade/Bioequivalência. In *Tecnologia Farmacêutica*, Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (eds), Vol. 3, pp 2165-2190. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

Módulo III- Microencapsulação

- Bakan J (2001) Cápsulas, Parte 3-Microencapsulação. In *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Lachman L, Lieberman HA, Kanig JK (eds), Vol. 2, pp 707-735. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Kissel TM, Packhäuser C, Schnieders J, Seidel N (2006) Microencapsulation Techniques for Parenteral Depot Systems and Their Application in the Pharmaceutical Industry. In *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*, Benita S (ed), pp 99-118. London: Taylor & Francis.
- Pinto Reis C, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F (2006) Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine* **2**: 8-21.

- Thies C (1996) A Survey of Microencapsulation Process. In *Microencapsulation of Drugs*, Benita S (ed), I, pp 1-20. New York: Informa Healthcare.

Módulo IV- Microgrânulos

- Hogan J (2002) Coating of Tablets and Multiparticulates. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, Aulton M (ed), pp 441-448. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Mehta A (2008) Processing and Equipment Considerations for Aqueous Coatings. In *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, McGinity J (ed), pp 67-104. London: Informa Healthcare.
- Seitz J, Metha S, Yeager JL (2001) Revestimento de Comprimidos. In *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Lachman L, Lieberman HA, Kanig J (eds), Vol. 2, pp 599-650. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Summers M, Aulton M (2002) Granulation. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, Aulton M (ed), pp 364-378. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Módulo V- Revestimento de formas farmacêuticas

- Aulton M, Twitchell A (1995) Film coat quality, In *Pharmaceutical coating technology*, Cole G, Hogan J, Aulton M (eds.), pp. 363-408. London: Taylor&Francis.

- Hogan, J (2002) Coating of Tablets and Multiparticulates. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, Aulton M (ed.), pp. 441-448. Edinburgh Churchill Livingstone.
- Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (1996) Biodisponibilidade/Bioequivalência. In *Tecnologia Farmacêutica*, Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (ed), Vol. 1, pp 479-510. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Seitz J, Metha S, Yeager JL (2001) Revestimento de Comprimidos. In *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Lachman L, Lieberman HA, Kanig J (eds), Vol. 2, pp 599-650. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.

Módulo VI- Aerossoles

- Sciarra J, Cutie A (2001) Aerossoles Farmacêuticos. In *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Lachman L, Lieberman HA, Kanig J (eds), Vol. 2, pp 997-1046. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Taylor K (2002) Pulmonary Drug Delivery. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, Aulton M (ed), pp 473-488. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Módulo VII-Formas farmacêuticas orais de libertação prolongada

- Akala E (2004) Oral Controlled Release Solid Dosage Forms. In *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*, Ghosh T; Jasti B. (ends), pp 333-366. New York: CRC Press.

- Lordi N (2001) Formas Farmacêuticas de Libertação Prolongada. In *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, Lachman LL, J;Kanig,J (ed), Vol. 2, pp 737-781. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (1996) Biodisponibilidade/Bioequivalência. In *Tecnologia Farmacêutica*, Nogueira Prista L, Correia Alves A, Morgado R (eds), Vol. 3, pp 2025-2054. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Uchizono J (2006) Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Design of Controlled Delivery Systems. In *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*, Li X, Jasti R (eds), pp 1-41. New York: McGraw-Hill.