



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Tiago André Preto Barreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Key Players in the Dissolution Testing of Modified Release Matrix Tablets*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia, do Dr. Armando Alcobia e do Professor Doutor António José Ribeiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Tiago André Preto Barreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Key Players in the Dissolution Testing of Modified Release Matrix Tablets*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia, do Dr. Armando Alcobia e do Professor Doutor António José Ribeiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Tiago André Preto Barreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016222534, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada “*Key Players in the Dissolution Testing of Modified Release Matrix Tablets*” 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 das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 29 de Setembro de 2021

Tiago André Preto Barreira

(Tiago André Preto Barreira)

Agradecimentos

Aos meus pais, se aqui cheguei devo-o principalmente a vocês. Obrigado por todo o amor, por todas as batalhas que enfrentaram pelo meu bem e pelo meu sucesso.

Não há palavras suficientes!

À minha irmã, pelo apoio e segurança que só ela me sabe transmitir. Obrigado por me contagiares com Coimbra, com a vida tunante... Obrigado por me ensinares o que de melhor estes anos e esta cidade tinham para dar! Muito da pessoa que sou hoje, a ti se deve!

Aos meus avós, tios e padrinhos, por todo o carinho e preocupação demonstrados ao longo de todos estes anos. Aprendi muito convosco!

Aos meus cinco macedenses de coração, crescer convosco foi uma aventura. Obrigado por fazerem de todos os meus fins de semana na terrinha uma animação constante, pelo apoio incondicional que sempre me deram, estando perto ou longe!

Aos Cabides, Bruno, Daniel, Gonçalo, Miguel e Ricardo, sem vocês de certeza que não estaria aqui hoje! Obrigado por estes 5 anos! Mais do que um grupo de amigos, uma família, um porto de abrigo para todas as horas, felizes e tristes, e todos sabemos que triste é uma palavra muito forte!

Aos Benguidex, e em particular agora às donzelas deste grupo, obrigado por todos os momentos, todas as brincadeiras, todas as conversas profundas e, acima de tudo, pelo Gerês!

Aos meus padrinhos e madrinhas, de faculdade e de tuna, obrigado por me acompanharem, por me ajudarem a crescer e crescerem comigo. Se estes anos significaram tanto, muito se deve a vocês!

À Imperial TAFFUC, mais do que uma tuna, uma casa, mais do que uma casa, uma família! Obrigado, camaradas, por preencherem este percurso com tanto significado!

Aos amigos e amigas que Coimbra me deu e que sei que levo para a vida, não vos nomeio, porque vocês sabem quem são e ninguém para além de nós precisa de saber o quão importantes foram!

À melhor colega de casa e mais talentosa ilustradora de monografias, o jantar estará à tua espera no nosso próximo encontro!

Aos meus afilhados e afilhadas, obrigado por me confiarem o início do vosso percurso e por me permitirem fazer parte do restante. Espero que encontrem nesta cidade e faculdade tudo aquilo que eu agora daqui levo!

Ao BayerMeDeus, o melhor carro que esta universidade nunca viu!

A toda a equipa da Farmácia Machado, obrigado por todos os ensinamentos, todo o carinho e companheirismo. Sei que terminei o estágio não só cheio de novos conhecimentos, como também de novos amigos!

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Garcia de Orta, obrigado por toda a preocupação, acompanhamento e vontade de ensinar!

Ao Prof. Doutor António José Ribeiro, pela incrível dedicação e acompanhamento ao longo deste processo. Muito obrigado, professor!

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, casa destes últimos cinco anos, despeço-me não com um adeus, mas com um até já, pois não conseguirei não voltar a um local onde fui tão feliz!

A Coimbra, terás sempre um lugar especial no coração deste estudante que tanto fascinaste e que tanto adorou viver-te! Até um dia, minha cidade!

Este trabalho é dedicado a todos vocês que merecem o meu mais sincero e sentido
Obrigado!

*“It is impossible to live without failing at something,
unless you live so cautiously that you might as
well not have lived at all – in which case,
you fail by default.”*

J. K. Rowling

Índice

PARTE I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas	10
1. Introdução.....	11
2. Análise SWOT	12
2.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	12
2.1.1. Integração e acompanhamento diário.....	12
2.1.2. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC)	12
2.1.3. Visão integrada do papel do farmacêutico em FC	13
2.1.4. Localização e anos de serviço.....	13
2.1.5. Novo módulo de atendimento SIFARMA.....	14
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	14
2.2.1. Preparação de manipulados.....	14
2.2.2. Erros de <i>stock</i>	14
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	15
2.3.1. Promoção e incentivo de aquisição de formação externa.....	15
2.3.2. Cartão Saúde	15
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	16
2.4.1. Locais de venda de MNSRM e desvalorização do aconselhamento farmacêutico ..	16
2.4.2. Desvalorização do medicamento.....	17
2.4.3. Pandemia COVID-19	17
2.4.4. Medicamentos esgotados.....	18
3. Casos Práticos.....	19
3.1. <i>Cross-selling</i>	19
3.2. Contraceção Oral de Emergência (COE)	19
3.3. Uso Irracional de Antibióticos	21
4. Conclusão	22
5. Referências Bibliográficas.....	23

PARTE II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas	25
1. Introdução.....	26
2. Análise SWOT	27
2.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	27
2.1.1. Integração e acompanhamento diário.....	27
2.1.2. Rotação por todos os setores dos SF	27
2.1.3. Esclarecimento teórico sobre as áreas não contempladas no estágio	29
2.1.4. Participação nas visitas médicas	30
2.1.5. Verificação de níveis de stock em diversos serviços.....	30
2.1.6. Desenvolvimento de vários trabalhos científicos.....	30
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	31
2.2.1. Erros de <i>stock</i>	31
2.2.2. Duração do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar.....	31
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	32
2.3.1. Promoção e incentivo de aquisição de formação externa.....	32
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	32
2.4.1. Plano Curricular do MICF	32
2.4.2. Desvalorização da profissão farmacêutica em âmbito hospitalar.....	32
3. Conclusão	34
4. Referências Bibliográficas.....	35
5. Anexos.....	36

Parte III: Key Players in the Dissolution Testing of Modified Release Matrix Tablets

Abbreviations	44
Abstract	45
Resumo	46
Index of Tables.....	47
Index of Figures.....	47
1. Introduction.....	48

2.	Gastrointestinal parameters affecting drug dissolution	51
2.1.	GI Fluid	52
2.2.	pH	52
2.3.	Buffer Capacity	53
2.4.	Osmolarity	53
2.5.	Viscosity.....	54
2.6.	Volume, Hydrodynamics and Motility	54
2.7.	Surface Tension, Temperature and Residence Time	55
3.	Drug release from matrix tablets	56
4.	Prandial state and drug release from MR dosage forms – oral matrix tablets.....	60
5.	Biorelevant media and apparatuses	65
6.	Conclusion	71
7.	References	73

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado

Orientação sob

Dr. João Manuel Baliza Santiago Maia

Abreviaturas

COE	Contraceção Oral de Emergência
FC	Farmácia Comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FM	Farmácia Machado
IPOCFG	Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil
IU	Infeção Urinária
LPCC	Liga Portuguesa Contra o Cancro
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
UC	Unidade Curricular

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina na Unidade Curricular (UC) intitulada Estágio Curricular, a qual proporciona aos estudantes a realização de estágio na área de Farmácia Comunitária (FC), onde devem exercitar e pôr em prática todo o conhecimento adquirido nos anos transatos.

Sendo uma das principais áreas de atuação farmacêutica e também a que possui um contacto mais próximo com a demais população, esta exige ao farmacêutico a responsabilidade e rigor necessários ao cumprimento do seu papel como um dos mais imprescindíveis agentes de saúde pública.

Assim, competem ao farmacêutico comunitário funções cruciais na deteção precoce e gestão de doentes de risco ou possíveis novas doenças, no acompanhamento ao utente, sempre equipado de um aconselhamento farmacêutico pormenorizado, bem como na avaliação de parâmetros bioquímicos.

Ainda afetados pela pandemia e dominados pelo receio de aceder a hospitais e centros de saúde, a população volta-se então para a Farmácia de Oficina em busca de uma ajuda cada vez mais crucial e preponderante, fazendo destas instituições uma frente indispensável para a manutenção da saúde do utente.

Relativamente ao meu Estágio Curricular, tive a oportunidade de o realizar na Farmácia Machado (FM), entre os meses de janeiro a maio, sob a orientação do diretor técnico e proprietário, Dr. João Maia. Composta por quatro Farmacêuticos e um Técnico Auxiliar de Farmácia, a equipa da FM proporcionou-me quatro meses de aprendizagem e consolidação de conhecimentos que decerto me irão valer se um dia enveredar pela área da FC.

No seguimento deste relatório, realizo uma análise crítica, sobre o estágio então realizado na FM, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1. Integração e acompanhamento diário

O dinamismo e profissionalismo demonstrados por todos os elementos da equipa da FM, em conjugação com a capacidade de relacionamentos interpessoais e integração de novos membros, promovem, desde o primeiro dia de estágio, um ambiente de extrema cooperação e aprendizagem, fundamental para o bom desenvolvimento dos estagiários.

Para além de uma ótima capacidade de integração, a experiência e sabedoria que caracteriza esta equipa, conciliado com a proatividade dos estagiários, promove o estabelecimento de um acompanhamento diário fenomenal e de um ambiente propício à imposição de dúvidas e questões sem qualquer receio ou timidez, tornando o processo de aprendizagem mais fácil e eficiente.

2.1.2. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC)

Devido à sua proximidade com o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil (IPOCFG), a FM celebra com a LPCC um protocolo que visa ajudar doentes oncológicos padecentes de dificuldades económicas, garantindo o parcial ou integral acesso aos medicamentos e/ou dispositivos médicos que estes doentes necessitam, de forma gratuita, evitando que as dificuldades económicas sejam causa de interrupção ou não iniciação de tratamentos imprescindíveis para a saúde e bem-estar do doente.

Este protocolo processa-se então pela chegada do utente à farmácia acompanhado da prescrição eletrónica fornecida pelo médico do IPOCFG, bem como da ficha de referenciação reconhecida pela assistente social responsável pelo processo em causa. Esta ficha de referenciação deve conter a informação do doente, das prescrições eletrónicas que engloba, bem como a informação de quais os medicamentos a dispensar de cada prescrição, e a quantidade dos mesmos ou para quanto tempo. Caso o doente, por algum motivo, não se faça acompanhar de toda a documentação, o contacto com a assistente social responsável é muito facilmente estabelecido e a documentação rapidamente enviada para o correio eletrónico da farmácia se tal se provar necessário. Todo o crédito relativo a esta medicação é posteriormente regularizado pela LPCC no final de cada mês.

Este foi, sem dúvida, dos aspetos que mais valorizei durante o meu estágio na FM. O contacto regular com doentes oncológicos é uma realidade com a qual, fora do âmbito hospitalar, nos cruzamos menos comumente e ter essa oportunidade a nível da FC foi sem dúvida muito enriquecedor. O incentivo ao acompanhamento da terapêutica muito mais rigoroso permite-nos um melhor entendimento das necessidades e dificuldades de um doente oncológico durante o período de tratamento.

2.1.3. Visão integrada do papel do farmacêutico em FC

Durante os quatro meses do meu estágio na FM tive a oportunidade de lidar com as várias vertentes do papel do farmacêutico comunitário.

Iniciei o meu percurso nas atividades de *back office*, como receção de encomendas, verificação de prazos de validade e de *stocks*, armazenamento dos medicamentos anteriormente rececionados, aprendizagem dos fatores a ter em conta na realização de uma encomenda, análise de faturas e notas de devolução e de crédito.

Posteriormente, após alguma instrução e sempre com o apoio da restante equipa quando necessário, fui progredindo para o atendimento e aconselhamento, onde contactei em primeira mão com o papel do farmacêutico como agente de saúde pública e a importância do mesmo em prol do uso correto e racional do medicamento por parte dos utentes.

2.1.4. Localização e anos de serviço

Fundada em 1917, a FM sita em Celas, freguesia de Santo António dos Olivais, em pleno centro de Coimbra, responde às necessidades do mais variado rol de utentes, desde os habitantes dos imóveis circundantes, alguns dos quais utentes fidelizados desde há muitos anos, aos estudantes universitários, passando pelos simples utentes que se dirigiram à farmácia mais próxima após saída de uma das instituições localizadas na periferia da FM, como o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, o Centro de Saúde de Celas, a Maternidade Bissaya Barreto, o IPOCFG, entre outros.

Assim, o estágio na FM proporcionou-me um contacto com uma enorme diversidade de utentes com os quais também aprendi muito e que foram parte integrante do desenvolver dos meus conhecimentos e aptidões. Mostrou-me também o quanto a fidelização de utentes pode ser vantajosa para um fornecimento de melhores e mais personalizados cuidados de saúde e aconselhamento terapêutico.

2.1.5. Novo módulo de atendimento SIFARMA

Realizar o Estágio Curricular em FC na época que decorre permitiu-me encontrar dois módulos de atendimento SIFARMA em vigor, um já largamente conhecido e utilizado – SIFARMA 2000 –, e o novo módulo de atendimento SIFARMA, estando este a ser adotado de forma gradual, devido não só a falhas que a versão recente ainda revela, mas também ao facto de uma mudança gradual não causar tanto desconforto no dia-a-dia de quem há tantos anos trabalha com o módulo agora a ser ultrapassado.

Tal permitiu-me contactar com ambos aquando de conduzir atendimentos, tendo assim desenvolvido capacidades não só em um dos módulos de atendimento SIFARMA, como nos dois, preparando-me mais amplamente para o que possa encontrar aquando da entrada no mercado de trabalho.

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1. Preparação de manipulados

A constante diminuição do uso de manipulados com o aparecimento de produtos capazes de dar resposta às mesmas necessidades sem exigir manipulação prévia, conseqüentemente levou a que a preparação dos mesmos ao nível da FC caísse em desuso. Esta diminuição, em conjugação com o facto da aquisição de matérias-primas em baixa quantidade por parte das farmácias e da posterior manipulação não se revelar vantajoso está, então, a conduzir à extinção dos mesmos.

Assim sendo, apesar do plano curricular do MICF na FFUC nos instruir para a preparação de manipulados, não me foi possível preparar manipulados nem observar preparações destes durante o estágio.

2.2.2. Erros de stock

Sendo as encomendas rececionadas e as dispensas de medicamentos ou produtos realizadas informaticamente, o acerto de *stocks* consoante a movimentação ocorrida dá-se automaticamente no *software* informático, mostrando em tempo real a quantidade disponível na farmácia.

No entanto, durante alguns dos atendimentos que realizei, reparei que a informação transmitida informaticamente, não coincidia com a realidade observada nas quantidades efetivamente presentes na farmácia, por vezes faltando medicamentos que o *software* indicava

como existentes em *stock*, o que poderia causar transtornos aquando da comunicação com o utente durante o atendimento.

Uma rápida resolução para tal problema era a realização de uma encomenda instantânea a um dos distribuidores mais próximos, como Plural ou Empifarma, tentando garantir que num curto período de tempo já teríamos o medicamento ou produto que o doente necessitava. Ainda assim, sendo este um processo cuja celeridade dependia da hora do dia em que a encomenda era realizada, poderia acabar a causar um maior transtorno ao utente, tendo este que se deslocar a outra farmácia devido, por exemplo, à urgência em obter o medicamento ou produto.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1. Promoção e incentivo de aquisição de formação externa

Sendo a equipa da FM uma equipa que se distingue pelo dinamismo, profissionalismo e enorme vontade de evolução, são exatamente esses os valores que incutem aos estagiários desde o primeiro momento. Assim, desde o início do meu estágio que fui incentivado a inscrever-me e a assistir ao maior número de formações possível que revelassem poder enriquecer e melhorar o meu desempenho como futuro farmacêutico.

Decidi seguir esse mesmo conselho acabando por assistir a diversas formações, principalmente no âmbito da dermofarmácia e cosmética através da plataforma Cosmética Ativa, o que me permitiu melhorar imenso as minhas capacidades de aconselhamento dermocosmético no desempenhar das minhas funções durante o estágio.

2.3.2. Cartão Saúde

Integrando a FM o grupo Farmácias Portuguesas, tive a oportunidade, durante o meu estágio, de contactar com o Cartão Saúde, comumente conhecido como cartão das Farmácias Portuguesas. Este cartão permite ao utente acumularem pontos maioritariamente na compra de produtos de venda livre, sejam eles Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) ou outros produtos de saúde como produtos de cosmética por exemplo, que posteriormente lhe podem ser vantajosos.

Assim, a adesão gratuita a este cartão permite ao utente acumular um ponto por cada euro gasto nos produtos acima discriminados, sendo que se esta for a primeira compra do dia, o utente usufrui de um ponto extra se esta for superior a três euros. Os pontos acumulados poderão posteriormente ser utilizados para rebater em produtos que o utente

necessite, como valor monetário ou então ser rebatidos em troca de serviços que a farmácia providencie ou de produtos que constem no Catálogo de Pontos Saúde.

Sendo muitas vezes a questão financeira algo de grande impacto na escolha do utente em adquirir ou não certos produtos que podem revelar-se vantajosos para a sua saúde, este cartão torna-se uma mais-valia na medida em que o utente consegue ter algum retorno do dinheiro que gasta em produtos na farmácia.

Assim, a existência deste cartão proporcionou um enriquecimento ao meu estágio na medida da maior fidelização do utente com a qual tive então a oportunidade de lidar em primeira mão, podendo acompanhar as posteriores visitas desses utentes à farmácia.

2.4. Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Locais de venda de MNSRM e desvalorização do aconselhamento farmacêutico

Contando apenas com a exclusividade de venda de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), a FC tem vindo a perder terreno no campo dos MNSRM e *Consumer Healthcare* devido ao crescente aparecimento de locais de venda de MNSRM.

Estas empresas, através de aquisições em larga escala, são muitas vezes detentoras de preços mais competitivos, difíceis de oferecer ao utente por parte da FC. Assim, e representando estas áreas grande parte das receitas em FC, existe uma obrigação da mesma em atingir um patamar de distinção. Para isso, é importante providenciar um atendimento personalizado de excelência ao utente, para o qual o farmacêutico se encontra totalmente capacitado, demonstrando assim que o valor acrescido encontrado na FC proporciona muito mais ao utente do que apenas o produto que este pretende adquirir.

No entanto, a inexistência de pagamento pelo aconselhamento farmacêutico faz com que este seja muitas vezes desvalorizado por parte do utente, algumas vezes até em prol do aconselhamento por alguém não pertencente à área de estudos em causa, como por exemplo acontece com *influencers* e o tema atualmente famoso de *skincare*. Assim, o farmacêutico e a FC vêem-se cada vez mais impulsionados a invadir o mundo digital, tão vastamente utilizado nos dias de hoje, para promoção de conteúdo de qualidade, o que em conjunto com o, já praticado, atendimento personalizado de excelência, assume um papel chave na missão de reaproximar o utente da FC.

2.4.2. Desvalorização do medicamento

Ao longo dos meses de estágio, fui frequentemente confrontado com a solicitação de MSRM sem apresentação de prescrição médica por parte do utente que justificasse a aquisição do mesmo. O utente tomava, assim, uma posição de quem estava apenas a adquirir um bem de consumo, mostrando total desconsideração pela responsabilidade que a prescrição, dispensa e toma de medicamentos acarretam.

A situação mais frequente assentava na confusão de conceitos como medicamento participado pelo estado e MSRM, não carecendo, na opinião do utente, o MSRM de prescrição médica, no caso de não ser participado ou de apresentar baixo custo mesmo sem aplicada a participação, sendo exemplo de alguns desses medicamentos regularmente solicitados medicamentos da classe das benzodiazepinas e opióides.

Assim, o farmacêutico deve imediatamente assumir um papel preponderante no combate a este tipo de desinformação, trabalhando em cooperação com o utente para um uso mais racional do medicamento, alertando para os malefícios relacionados com essas práticas de risco, como a automedicação indevida.

2.4.3. Pandemia COVID-19

O ano atípico que experienciámos em 2020 estendeu-se ainda para os primeiros meses de 2021, influenciando significativamente o meu estágio em FC.

Os acrílicos nos balcões de atendimento, o tempo associado às constantes desinfecções, o uso constante de máscara e o distanciamento praticado ao balcão, apesar de medidas de segurança eficazes implementadas para segurança de todos, revelaram-se prejudiciais em alguns atendimentos na medida em que não só nos afastava fisicamente do utente, como tornava impercetível a compreensão e interpretação do que ambos, utente e farmacêutico, tentavam comunicar, afetando negativamente o ato de aconselhamento farmacêutico.

Tal foi ainda mais pronunciado na área de *Consumer Healthcare* devido não só a essa distância e falha de comunicação devida às medidas de proteção, como também devido ao desconforto sentido pelo utente aquando da sua estadia na farmácia durante o atendimento, mostrando-se desejoso de sair o mais depressa possível daquele que inevitavelmente é um espaço fechado em contexto de pandemia por um vírus transmitido pelo ar.

Tudo isto desagua na criação de uma situação constrangedora para ambas as partes, contra a qual muitas vezes se tornava difícil de agir devido à novidade do contexto que se apresentava perante nós e também à inexperiência intrínseca de um estagiário a iniciar funções.

2.4.4. Medicamentos esgotados

Ao longo dos meses de estágio na FM, experienciei alguns atendimentos nos quais me era solicitado um medicamento pelo utente, que este dizia não ter encontrado em mais nenhuma farmácia. Tal deve-se à existência temporária de medicamentos esgotados, o que pode ser motivado pela interrupção da produção dos mesmos ou pela exportação em massa desse mesmo medicamento para países que apresentam um maior retorno económico.

O INFARMED, I.P., autoridade nacional do medicamento, é detentor de uma lista de medicamentos controlados, de forma a evitar que cheguem a esgotar, privando assim a nossa população do seu tratamento. No entanto, verificam-se ainda casos em que essa exportação só passa a ser controlada, a partir do momento em que se denota já uma escassez do mesmo em território nacional.

Perante a informação de que o seu medicamento, muitas vezes de toma crónica, se encontra esgotado, o utente nem sempre reage bem, apresentando-se os piores casos quando não existe uma alternativa ao tratamento disponível, enfrentando o utente uma privação externa à continuação do seu tratamento, muitas vezes descarregando essa frustração no farmacêutico fornecedor dessa informação.

3. Casos Práticos

3.1. *Cross-selling*

Utente do sexo masculino, 21 anos, dirige-se à farmácia com uma prescrição de Isotretinoína 20 mg e Isotretinoína 10 mg, associado a diagnóstico de acne nódulo-quística, de forma a perfazer um tratamento com duração de 3 meses, afirmando ter nova consulta com o dermatologista nessa data.

Durante o ato de dispensa, comecei por questionar o mesmo, de forma a perceber se toda a informação relevante para o período de tratamento já teria sido revelada pelo dermatologista no ato da consulta. O utente responde que tem consciência de que não pode beber bebidas alcoólicas durante o tratamento, tendo-lhe, ainda, sido proposta a realização de análises periódicas à função hepática. Revela ainda que lhe foi comunicado que a sua pele iria secar muito com o tratamento, mas que seria sinal de que estava a funcionar.

Após confirmar ao utente tudo o que lhe tinha sido transmitido, acrescento que não só a pele secará com o tratamento, como os lábios serão uma das zonas mais atingidas, podendo também experienciar mucosa nasal e olhos secos. Refiro também que a exposição solar durante o tratamento é desaconselhada e que o uso de protetor solar é imprescindível. Por fim, alertei ainda o utente para as dádivas de sangue durante os meses de tratamento, assim como o primeiro mês após o final do tratamento, consciencializando-o do risco de dar sangue enquanto realiza um tratamento com um fármaco altamente teratogénico.

Assim, aliado à dispensa do MSRM, recomendei hidratação diária dos lábios com um bálsamo labial, bem como a limpeza e hidratação da mucosa nasal com a aplicação de uma água do mar isotónica, de forma a evitar a secura excessiva dos mesmos causando assim desconforto ao utente. Aconselho ainda a iniciação de uma rotina de cuidado diário da pele apenas à base de higiene, hidratação e proteção solar à qual não se mostrou muito recetivo no momento, respondendo que iria considerar pois não sabia se iria de facto aderir à rotina.

Passado algumas semanas, retornou à farmácia em busca de aconselhamento dermocosmético.

3.2. **Contraceção Oral de Emergência (COE)**

Utente do sexo feminino, 23 anos, desloca-se à farmácia, solicitando uma pílula do dia seguinte devido a ter tido uma relação sexual desprotegida. Por se tratar, não de um método contraceptivo regular, mas sim uma alternativa para interrupção de gravidez indesejada,

comecei por questionar a utente, de forma a melhor compreender se a COE seria uma opção viável, segura e eficaz.

Questionei a utente se não se importaria de me responder a algumas questões necessárias para o melhor acompanhamento possível da situação. Tendo-se mostrado recetiva, comecei por compreender se a relação tinha ocorrido num período inferior a 120 horas, ao qual me foi indicado que a ocorrência se teria dado nas últimas 48 horas.

Prossigui, tentando perceber se a relação teria sido desprotegida por não utilização de método barreira, falha na toma da contraceção hormonal ou por remoção de outro dispositivo ou método contraceutivo. Em resposta, a utente indica ter tomado a pílula nesse dia, método contraceutivo hormonal já habitual, mas que sente um enorme receio pois revela ter saído com amigos e ingerido bebidas alcoólicas em quantidade significativa, experienciando emese nas primeiras 4 horas depois de tomar a pílula, não tendo o blister consigo para tomar outro comprimido.

Aliado a essa interrupção na toma, afirma que nos dois dias anteriores consecutivos não a teria tomado devido a não a ter consigo, perfazendo assim 3 dias consecutivos de falhas na toma do método contraceutivo hormonal. Existindo esquecimento ou falha da toma de dois ou mais comprimidos, tal pode comprometer a eficácia da pílula dependendo da semana em que ocorram. Assim, prossegui para questionar em que semana do ciclo menstrual se encontra, percebendo que se encontraria ainda na segunda semana, entre o 1º e 7º dia de toma da pílula.

Sendo um esquecimento ou falha de dois ou mais comprimidos, nesta fase, comprometedor da eficácia do método contraceutivo hormonal e tendo existido uma relação desprotegida nesse período, e dado ainda a forte intenção da utente, indico a toma de Levonorgestrel 1,5 mg (Norlevo®) como COE. Sigo para alertar a utente de que se ocorrer emese durante as 3 horas seguintes à toma do comprimido, deve dirigir-se novamente de imediato à farmácia para repetir a toma, frisando de que a COE não deve ser tida em conta como método contraceutivo, mas sim como uma alternativa em casos necessários. ¹

Esclareço ainda a utente de que deverá retomar a toma da pílula normalmente, devendo conjugar a utilização de um método adicional (preservativo) nos 7 dias seguintes à retoma da pílula, explicando que são necessários 7 dias de toma consecutiva para a pílula demonstrar eficácia, alertando-a de que a pílula do dia seguinte não demonstrará qualquer eficácia perante relações desprotegidas que possa ter nos próximos dias, que a mesma não deve ser repetida durante o mesmo ciclo menstrual e que deverá realizar um teste de gravidez caso experiencie um atraso no ciclo menstrual superior a 7 dias, assegurando-a de que pode ocorrer um ligeiro atraso sem que sejam necessárias preocupações adicionais.

Despeço-me com a informação de que pode disponibilizar do contacto da farmácia que se encontra na fatura, ou de outra visita à farmácia para o esclarecimento de qualquer dúvida que enfrente.

3.3. Uso Irracional de Antibióticos

Utente do sexo feminino, 26 anos, dirige-se à farmácia devido à suspeita de estar com início de uma infeção urinária (IU). Afirmou sentir desconforto ao urinar, sintoma que já experienciara anteriormente, aquando de um diagnóstico de IU, procurando então um antibiótico, dado que se teria demonstrado muito eficaz na infeção passada.

Questionei, então, a utente se, apesar do desconforto que afirmava sentir, sentia também dor ao urinar ou se se tinha apercebido da presença de sangue na urina, ao qual respondeu que sentia apenas o desconforto anteriormente referido, nunca se tendo apercebido da presença de sangue, mas que queria levar o antibiótico de forma a evitar exatamente isso.

Assim, iniciei por explicar à utente que não podia dispensar qualquer antibiótico sem existência de prescrição médica, visto tratar-se de um MSRM, devendo apenas ser cedido após diagnóstico efetivo da situação mediante consulta médica, sob pena de originar resistências bacterianas a estes medicamentos, o que pode desencadear situações graves.

Alertando novamente a utente acerca da importância do uso racional de antibióticos, explicando a gravidade da criação de resistências bacterianas, acabei por aconselhar à utente um suplemento à base de arando vermelho americano (*Vaccinium macrocarpon*) – Cistisil[®] –, cuja composição em proantocianidinas promove uma inibição da aderência das bactérias responsáveis pela infeção às paredes do trato urinário, contribuindo para a prevenção de IUs, em conjugação com o reforço de ingestão de líquidos, cuidados gerais de higiene íntima regulares, bem como não adiar o ato de urinar², frisando que a mesma deverá consultar um médico caso a situação piore.

4. Conclusão

Concluído o meu estágio na FM, possuo hoje uma visão totalmente integrada do papel do farmacêutico comunitário na sociedade e da imprescindibilidade do mesmo, desde a dispensa racional, acompanhada e informada de medicamentos, à promoção da saúde junto da comunidade e consciencialização do utente do seu papel para a manutenção da saúde pública.

Assim, e exercendo este um papel-chave na prestação dos melhores cuidados de saúde possíveis à população, o farmacêutico deve durante toda a sua carreira prezar pela atualização constante dos seus conhecimentos prévios, bem como aquisição de novos que se lhe provarão úteis no exercício da sua profissão.

Na FM, tive oportunidade de realizar um vasto leque de tarefas de forma autónoma, ao lado de uma equipa que em tudo contribui para a evolução da minha formação e também pelo crescimento de um amor ainda maior pela nossa profissão, mostrando-me tudo aquilo que um farmacêutico pode e deve representar.

Ainda que assolados por uma pandemia que ainda ameaçava o nosso dia-a-dia, a heterogeneidade dos utentes com que lidei, os valores com que a equipa dinâmica e repleta de profissionalismo da FM me muniu, o contacto diário com doentes oncológicos, a sobrevalorização do interesse e bem-estar do utente relativamente ao interesse comercial e lucrativo, contribuíram de uma forma extraordinária na moldagem do farmacêutico que espero ser.

Assim, estes quatro meses permitiram-me comprovar a importância do farmacêutico e do ato farmacêutico como agente promotor de saúde e bem-estar, responsável pela educação da população relativamente ao medicamento e ao uso racional do mesmo.

5. Referências Bibliográficas

1. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Norlevo®**. (2014) [Consultado a 12 de julho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
2. SILFARMAPLUS - **Cistisil®**. [Consultado a 12 de julho de 2021]. Disponível em: <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar Hospital Garcia de Orta, EPE

Orientação sob
Dr. Armando Alcobia

Abreviaturas

APFH	Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
HGO	Hospital Garcia de Orta
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SF	Serviços Farmacêuticos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
UC	Unidade Curricular
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina na Unidade Curricular (UC) intitulada Estágio Curricular, a qual nos propõe a realização de um estágio numa das diversas áreas de atuação do farmacêutico.

Ao longo do meu percurso académico, tive oportunidade de entrar em contacto com algumas das realidades que me esperariam no meu futuro profissional, tendo algumas das UCs despertado um interesse, agora intrínseco, pela Farmácia Hospitalar e o papel indispensável do farmacêutico nesse mesmo âmbito, como profissional do medicamento.

Assim, propus-me a um estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Garcia de Orta (HGO), EPE, em Almada, durante os meses de maio e junho, sob orientação do Dr. Armando Alcobia, diretor dos Serviços Farmacêuticos (SF).

Compostos por uma vasta equipa, os SF do HGO contam com um conjunto de 18 Farmacêuticos, 17 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, 4 Assistentes Técnicos e 15 Assistentes Operacionais, centrando-se a sua missão na otimização da utilização de produtos farmacêuticos na prestação de cuidados de saúde aos doentes, em colaboração com a Equipa Multidisciplinar.

Contando, atualmente, com mais de 2900 funcionários, o HGO dispõe de uma lotação de mais de 550 camas, distribuídas pelas várias especialidade e serviços de referência que conferem apoio regular a outros hospitais. ¹

Em 2007, entrou em funcionamento o Centro de Desenvolvimento da Criança, sendo o único na zona Sul do País que se encontra inserido no Serviço Nacional de Saúde (SNS), e que se destina a crianças e jovens residentes na área de influência do HGO portadores de patologias neurológicas e do desenvolvimento. ¹ O HGO foi também o primeiro hospital, a nível nacional, a implementar o serviço de Hospitalização Domiciliária, permitindo vagar camas a nível hospitalar sem que os doentes percam o seguimento e monitorização regular por parte da equipa de saúde do hospital.

No seguimento deste relatório, realizo uma análise crítica, sobre o estágio realizado nos SF do HGO, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1. Integração e acompanhamento diário

O estágio nos SF do HGO, estando preparado da melhor forma para a curta duração que este acarreta, engloba fortes e diretas componentes teóricas de iniciação ao serviço, seguindo-se de imediato pela componente prática, onde permitem aos estagiários realizar tarefas de um Farmacêutico Hospitalar.

A equipa que compõe os SF do HGO é quem, de facto, permite esta engrenagem tão eficiente dos estagiários, promovendo desde o início uma integração exímia dos novos estagiários na equipa, bem como proporcionando um acompanhamento diário dedicado, essencial ao desenvolver das nossas capacidades práticas culminando no exercício da profissão farmacêutica, da melhor forma possível.

2.1.2. Rotação por todos os setores dos SF

Os SF do HGO encontram-se divididos em vários setores de atuação do farmacêutico, os quais tive a oportunidade de acompanhar. Durante cada período de 2 semanas, um diferente setor era-me designado, de modo a poder conhecer os vários métodos de trabalho dentro da área de cada setor.

Seguidamente, irei expor os vários setores componentes dos SF, bem como as tarefas que desempenhei.

a. Ambulatório

No setor de Ambulatório dos SF do HGO contactei com a cedência gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, provenientes das consultas externas, do Hospital-Dia e no momento de alta após internamento. Essa cedência gratuita engloba medicamentos cujo fornecimento se encontre contemplado pela legislação em vigor ou autorizado pelo Conselho de Administração.

Relativamente a medicamentos biológicos, contactei também com a cedência destes a doentes externos (de outras instituições públicas ou privadas), possível ao abrigo da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março e Portaria n.º 38/2017, de 26 de janeiro.

b. Farmacotecnia e Citotóxicos

Na sala dedicada aos Citotóxicos é onde todos os planos de quimioterapia são validados e, posteriormente, preparados em Câmara de Fluxo Laminar de Pressão Negativa. Neste setor tive a oportunidade de conhecer vários dos protocolos de quimioterapia aplicados dependendo do tipo de neoplasia, bem como os processos de preparação dos mesmos, nos quais apenas pude observar devido aos riscos que tal acarreta e à formação exigida para a manipulação destas substâncias.

Ainda neste setor, pude entrar na Câmara de Fluxo Laminar de Pressão Positiva de forma a assistir na preparação de vários manipulados de uso oftálmico e na aditivação de bolsas de nutrição parentérica neonatais e de adulto. Na sala dedicada à Farmacotecnia, tive também a oportunidade de participar na produção de cápsulas de acetato de zinco, necessárias para dois doentes com Doença de Wilson, bem como de conhecer uma nova forma farmacêutica, o “rocket”, sendo o HGO o único hospital a nível nacional que produz esta forma farmacêutica de aplicação retal ou vaginal, utilizada para analgesia simultaneamente sistémica e local.

c. Sala de Validação

Na Sala de Validação pude lidar com vários aspetos da atuação farmacêutica a nível hospitalar, como a validação da prescrição, onde o farmacêutico hospitalar associado a cada serviço revê as alterações das prescrições dos doentes internados e procede para a sua respetiva validação ou não, dependendo do grau de concordância e posterior envio para preparação na Dose Unitária, por parte dos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica.

Neste setor contactei com a dispensa de medicamentos hemoderivados, mediante apresentação da respetiva requisição, composta por duas vias, Via Farmácia e Via Serviço (Anexo 1), conforme o decretado pelo Despacho nº. 1129/97, de 27 de outubro ², conjuntamente com as alterações promulgadas pelo Despacho Conjunto nº. 1051/2000, de 30 de outubro ³, que constata a obrigatoriedade de registo destas requisições aquando da distribuição de medicamentos hemoderivados, sendo da responsabilidade de cada serviço preencher também, na sua via, os detalhes da administração do medicamento. Contactei também com a dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, esta dependente da apresentação do modelo do Anexo X da Portaria nº. 981/98, de 8 de junho ⁴ (Anexo 2). Devido aos riscos elevados associados ao uso indevido destes medicamentos, os mesmos sofrem um controlo apertado durante o seu circuito, sendo mesmo armazenados num cofre ao qual apenas os farmacêuticos hospitalares responsáveis têm acesso.

Para além disso, este setor é ainda responsável por dar resposta a qualquer tipo de pedidos urgentes dos vários serviços do HGO, cuja responsabilidade caiba aos SF.

d. Armazém

Este setor dos SF é o que possui uma responsabilidade mais no âmbito da logística e gestão, estando responsável pela realização de pedidos de compra, verificação de notas de encomenda, controlo de stocks e validades, e posterior devolução ao fornecedor.

Para além disso, aos farmacêuticos hospitalares responsáveis por este setor cabe-lhe ainda a realização de estimativas de consumo de forma a assegurarem uma quantidade adjudicada de cada produto que lhes permita realizar encomendas de forma rápida durante todo o ano. Estando então responsáveis por esta gestão, estes farmacêuticos dedicam-se também à pesquisa de queda de patentes e aparecimento de novos medicamentos genéricos, de modo a assegurar uma gestão mais sustentável dos recursos do hospital.

Dada a grande responsabilidade exigida por estas funções, este período do meu estágio assentou numa aprendizagem muito mais observacional, tendo ajudado a um nível prático na realização de contagens de *stocks* e verificação de validades.

2.1.3. Esclarecimento teórico sobre as áreas não contempladas no estágio

Sendo algumas das áreas de atuação farmacêutico no âmbito hospitalar interditas à participação ativa ou observação por parte dos estagiários pelo contemplado nos regulamentos das próprias, os farmacêuticos hospitalares responsáveis ou envolvidos nessas mesmas áreas realizaram pequenas palestras para explicarem o funcionamento dessas áreas bem como a função do farmacêutico hospitalar nas mesmas.

As áreas não contempladas no meu estágio, sobre as quais obtive esclarecimento teórico por parte dos responsáveis foram então a Medicina Nuclear, onde o farmacêutico desempenha um papel importante no controlo de qualidade e do circuito dos radiofármacos, os Ensaio Clínicos, onde o farmacêutico hospitalar é o principal responsável pelo circuito do Medicamento Experimental, e as diversas comissões existentes, nomeadamente a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

A CFT do HGO é composta por 10 profissionais, dos quais 5 médicos e 5 farmacêuticos hospitalares, sendo dirigida pelo Diretor Clínico do hospital. Estes reúnem todas as semanas, de modo a analisarem um vasto rol de situações, estando entre as mais comuns, casos clínicos de introdução de medicação não legislada para a patologia em questão, avaliação de *outcomes* terapêuticos em terapias previamente autorizadas pela CFT e pesquisa constante de medicamentos inovadores cuja sua introdução no HGO possa trazer benefícios

a alguns dos doentes ali seguidos, bem como os posteriores pedidos de introdução ao INFARMED, I.P..

2.1.4. Participação nas visitas médicas

Durante o meu período de estágio na Sala de Validação, tive a oportunidade de acompanhar uma das farmacêuticas à visita médica do serviço de Gastroenterologia, um dos serviços sob a sua responsabilidade.

As visitas médicas no HGO consiste numa reunião multidisciplinar entre os médicos e o chefe da equipa de enfermagem do serviço, assistente social, nutricionista e o farmacêutico responsável pelo mesmo, entre outros dependendo do serviço, onde a situação de cada doente internado é revista e, se tal se provar necessário, adequada às recentes decisões tomadas.

2.1.5. Verificação de níveis de stock em diversos serviços

Tendo cada farmacêutico, serviços a si associados, é também da sua responsabilidade o controlo dos níveis de stock desses mesmos serviços. Cada serviço, consoante a especialidade tem um stock base de medicamentos específicos úteis para a especialidade em questão, sendo, deste modo, muito diferentes entre os vários serviços do hospital.

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar farmacêuticos hospitalares a alguns dos seus serviços associados para estas verificações, tendo visitado os serviços de Cardiologia, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) de Cardiologia, Neurocirurgia, e Infecçiology e Pneumologia, o que me permitiu notar as várias diferenças no que respeita aos medicamentos necessários no dia a dia de cada especialidade.

2.1.6. Desenvolvimento de vários trabalhos científicos

Ao longo do meu estágio em Farmácia Hospitalar no HGO, foi-me proposta a realização de vários trabalhos de pesquisa, com os quais pude expandir o meu leque de conhecimentos face a algumas terapias utilizadas em âmbito hospitalar. Assim, desenvolvi um poster que ilustra o esquema posológico do antimalárico arteméter/lumefantrina (Anexo 3), bem como uma apresentação sobre a utilização de eptifibatida no âmbito da Neurorradiologia de Intervenção, onde explorei casos clínicos reais do HGO (Anexo 4).

Para além disso, era requisito do estágio a realização de um trabalho final para apresentação a toda a equipa dos SF e posterior avaliação. O trabalho final dividiu-se então em duas partes. A primeira parte constou de um trabalho de revisão da literatura relativa às estabilidades dos produtos manipulados utilizados no serviço de Oftalmologia para uma

possível reestruturação e alargamento dos períodos de conservação dos mesmos (Anexo 5). A segunda parte por seu lado consistiu num trabalho de campo realizado com dados de doentes do HGO, no âmbito de avaliar a efetividade do biossimilar do Bevacizumab, permitindo assim a troca do biológico original (medicamento muito dispendioso) para um dos seus biossimilares (Anexo 6).

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1. Erros de stock

Durante o meu período de estágio lidei com várias situações que possibilitavam a existência de erros de stock. As mais facilmente detetáveis e corrigíveis, aconteciam maioritariamente aquando da transferência de stocks do armazém central para o armazém de ambulatório ou até mesmo na cedência de medicação aos doentes em ambulatório, causando assim pouco transtorno na atividade diária normal.

No entanto, erros cometidos ao dar entrada de produtos recém-chegados ao armazém, como por exemplo a entrada de determinados medicamentos no código da forma farmacêutica ou dosagem não correspondentes, revelavam-se mais difíceis de resolver dada a implicação da contagem física de todas as formas farmacêuticas e dosagens correspondentes ao princípio ativo em questão, causando assim um maior transtorno na atividade diária dos SF.

2.2.2. Duração do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

O estágio em Farmácia Hospitalar está estabelecido para ter uma duração total de cerca de 2 meses, o que no caso do meu estágio no HGO apenas permitiu uma divisão quinzenal por entre os quatro principais setores dos SF. Apesar de os SF do HGO contarem com uma equipa inteiramente disponível em apoiar a ingressão de novos estagiários, o processo de adaptação a cada setor revela-se sempre um pouco moroso.

Assim, a autonomia na realização das várias tarefas inerentes a cada setor era apenas atingida pouco antes de perfazer as duas semanas a ele associadas, tendo, pouco tempo depois de atingir essa mesma autonomia, de mudar de setor de forma a continuar o bom desenrolar do estágio. Desta forma, existe uma falha em aplicar os conhecimentos desenvolvidos em prática, dado o pouco tempo que temos para o fazer, dependendo também, da complexidade das funções de cada setor.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1. Promoção e incentivo de aquisição de formação externa

A equipa dos SF do HGO certifica-se como uma equipa altamente qualificada e defensora da formação constante. Assim, desde o início do meu estágio me foram proporcionadas oportunidades de aumentar a minha formação, tendo-me sido dada a oportunidade de assistir à 11^o Reunião de Oncologia da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH). Também, aquando da abordagem aos Ensaio Clínicos, foi-me proposta a realização do curso online de boas práticas clínicas, o *ICH Good Clinical Practice E6 (R2)*, indispensável a qualquer farmacêutico envolvido na área.

A tudo isto, acresce ainda os desafios que me foram lançados ao longo de todo o estágio e que culminaram na realização de trabalhos científicos na área da Farmácia Hospitalar, tendo-se revelado de extrema importância no desenvolvimento de novos conhecimentos.

2.4. Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Plano Curricular do MICF

O estágio em Farmácia Hospitalar no HGO, consciencializou-me para a existência de uma lacuna no plano curricular do MICF neste âmbito. Temáticas como protocolos de quimioterapia de acordo com os vários tipos de cancro, medicamentos biológicos e de uso exclusivo hospitalar, bem como nutrição parentérica, importantes no âmbito hospitalar, são muito pouco debatidas.

Tendo o nosso plano curricular o privilégio de contar com uma UC obrigatória de Farmácia Hospitalar que nos providencia com uma visão geral do funcionamento de um SF e com o conhecimento do circuito do medicamento em âmbito hospitalar, considero relevante uma maior inclusão e debate destes temas, tanto a nível teórico como a nível teórico-prático, de forma a permitir uma melhor e mais prática preparação dos alunos que decidam seguir esta área profissional, o que com certeza se revelaria uma enorme mais-valia para a posterior realização deste estágio ou até futura ingressão na profissão.

2.4.2. Desvalorização da profissão farmacêutica em âmbito hospitalar

Apesar de cada vez mais se verificar a presença de farmacêuticos em reuniões multidisciplinares de alguns serviços, nas visitas aos Hospitais-Dia e nas várias comissões

componentes de um hospital, estes ainda enfrentam muitas dificuldades em serem reconhecidos como o profissional especialista do medicamento.

Isto dificulta a participação do farmacêutico em muitas situações nas quais tal seria vantajoso. Exemplos dessas situações são a revisão da medicação no período pré-admissão cirúrgica, a reconciliação da medicação pós-alta hospitalar, e até mesmo na participação nas visitas médicas de determinados serviços, havendo ainda alguma recusa na aceitação da necessidade de cooperação com o profissional especialista do medicamento, o farmacêutico.

3. Conclusão

Tendo já realizado um estágio de verão em Farmácia Hospitalar na Unidade Hospitalar de Macedo de Cavaleiros – Unidade Local de Saúde do Nordeste (ULSNE), o estágio curricular no HGO permitiu-me perceber o quanto a dimensão do hospital influencia a dimensão e o desenvolvimento dos SF.

Assim, e apesar de perceber que ainda se verifica alguma desvalorização relativamente ao papel do farmacêutico em ambiente hospitalar, este estágio superou as minhas expectativas, tendo a maior relevação sido o grau de aproximação à prática da Farmácia Clínica aquando das reuniões multidisciplinares correspondentes às visitas médicas.

Ter ingressado a equipa dos SF do HGO foi indubitavelmente enriquecedor uma vez que adquiri e pus em prática um vasto leque de novos conhecimentos, atentando sempre à responsabilidade conjugada com a profissão e com o trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos hospitalares para a promoção do uso racional do medicamento e da eficácia terapêutica.

4. Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde – **História do HGO**. [Acedido a 9 de julho de 2021]. (2021)
Disponível em: <http://www.hgo.min-saude.pt/category/institucional/instituicao/>
2. Despacho n.º. 11291/97, de 27 de outubro. *Diário da República*, n.º 267, 2.ª Série. Ministério da Saúde. [Acedido a 9 de Julho de 2021]. Disponível em: https://dre.pt/pesquisa/-/search/878942/details/maximized?p_p_auth=L3DFybZN
3. Despacho Conjunto n.º. 1051/2000, de 30 de outubro, *Diário da República*, n.º 251, 2.ª Série. Ministério da Saúde [Acedido a 9 de Julho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3623673>
4. Portaria n.º. 981/98, de 8 de junho. *Diário da República*, n.º 216, 2.ª Série. Ministério da Saúde [Acedido a 9 de julho de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.o+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>

5. Anexos

Anexo I. Modelo de registo de requisição para distribuição e administração de medicamentos hemoderivados – Via Farmácia

Número de série _____ VIA FARMÁCIA

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____ (Nome legível)	Identificação do doente (nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)	QUADRO A
N.º Mec. ou Vinheta _____		
Assinatura _____		
Data ____/____/____	Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração)	QUADRO B
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____
Diagnóstico/Justificação Clínica _____	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____ / ____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:


a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Anexo I (continuação). Modelo de registo de requisição para distribuição e administração de medicamentos hemoderivados – Via Serviço

Número de série _____		VIA SERVIÇO		
 <p>MINISTÉRIO DA SAÚDE</p>		<p>MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO <i>(Arquivar no processo clínico do doente)</i></p>		
HOSPITAL _____		SERVIÇO _____		
Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____		Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	QUADRO A	
Apor etiqueta autocolante, citógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.				
REQUISIIÇÃO/JUSTIFICAIÇÃO CLÍNICA <i>(a preencher pelo médico)</i>				
Hemoderivado _____		QUADRO B		
<i>(Nome, forma farmacéutica, via de administração)</i>		Dose/Freqüência _____ Duração do tratamento _____		
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		_____		
_____		_____		
REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ <i>(a preencher pelos Serviços Farmacéuticos)</i>			QUADRO C	
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	
			N.º Cert. INFARMED	
Enviado ____/____/____ Farmacéutico _____			N.º Mec. _____	
(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.				
Recebido ____/____/____		Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____		
REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO <i>(a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (**))</i>			QUADRO D	
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.
(***) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.				
Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacéuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).				
Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.				
Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) INCM				

Anexo 2. Modelo para requisição de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (Anexo X)

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

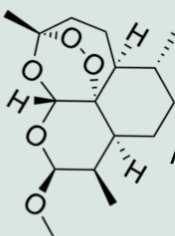
Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 3. Poster “Artemether plus lumefantrine in the treatment of Malaria”

Artemether plus lumefantrine in the treatment of MALARIA

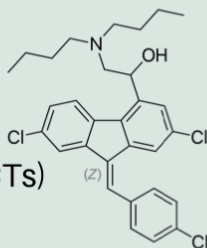


Chloroquine-resistant malaria

First-line treatment

Artemisinin-based combination therapies (ACTs)

ARTEMETHER/LUMEFANTRINE



- Low side effect profile
- Potent against all blood stages (asexual forms)
- Most rapid clearance relative to other antimalarial drugs
- Superior to non-artemisinin antimalarial drugs in reducing gametocytemia and therefore possibility of transmission after treatment
- Monitorization should be conducted in order to avoid recurrent infection due to inadequate drug exposure.
- Therapeutic window: [50 - 400] µg/L
- Absorption of artemether and lumefantrine is increased in the presence of food therefore administration must be with a full meal.

For infants, children, and patients unable to swallow tablets crush tablet and mix with 5 to 10 mL of water in a clean container; administer, rinse container with water and administer remaining contents.

Thus, the need for this drug to be administered with a second agent which has a longer half-life than the artemisinin drug. Such forestalls the development of artemisinin resistance and provides an extended duration of drug level to clear parasitemia.

Administration of artemisinins alone would result in recrudescence (treatment failure!)


QT prolongation: Use associated with prolonging the QT interval; avoid use in patients at risk for QT prolongation, including patients with a history of long QT syndrome, family history of congenital QT prolongation or sudden death, symptomatic arrhythmias, clinically relevant bradycardia, severe heart disease, known hypokalemia, hypomagnesemia

Drugs that prolong the QT interval: Avoid use in patients receiving other agents that prolong the QT interval, consider alternative therapy. ECG monitoring is advised if concomitant use. In addition, do not use artemether/lumefantrine within one month of one another due to the potential additive effects on the QT interval. After discontinuation, drugs that prolong the QT interval should be used with caution.

Duplicate therapy: Antimalarials should not be given concomitantly unless there is no other treatment option.

AGENT	FORMULATIONS AVAILABLE	BODY WEIGHT (kg)	DOSE*
ARTEMETHER-LUMEFANTRINE	Available in the EU in combination tablets containing: <ul style="list-style-type: none"> • Artemether 20 mg plus lumefantrine 120 mg 		Dose administered twice daily for 3 days (at hour 0 and hour 8 on the first day and then twice daily on day 2 and day 3):
		5 to < 15	20 mg plus 120 mg (1 tablet)
		15 to < 25	40 mg plus 240 mg (2 tablets)
		25 to < 35	60 mg plus 360 mg (3 tablets)
		≥ 35 (adults)	80 mg plus 480 mg (4 tablets)

* In general, the course of ACT is administered for three days. In areas of artemisinin resistance, a six-day course of treatment is warranted.



HOSPITAL
Garcia de Orta E.P.E.

Anexo 4. Capa da apresentação “Eptifibatida – Terapia Antiagregante Plaquetar em Neurorradiologia de Intervenção” e primeiro diapositivo de cada Caso Clínico

Eptifibatida

Terapia Antiagregante Plaquetar em Neurorradiologia de Intervenção Casos Clínicos

Tiago André Barreira



Eptifibatida Caso Clínico HGO 1

HISTÓRIA CLÍNICA:

- 62 anos
- Sexo masculino
- Antecedentes Pessoais:
 - Hemorragia Subaracnóidea Aneurismática (aneurisma da artéria comunicante anterior) em novembro de 2019
 - TVP MID em janeiro de 2020 em contexto de internamento prolongado
 - Défice cognitivo ligeiro sequelar
 - HTA; Dislipidémia; Tabagismo
- Medicação Habitual:
 - Amlodipina + Olmesartan 5 mg + 20 mg id
 - Rosuvastatina 10 mg id
 - Sertralina 50 mg id
- Doente com seguimento na Cex de Neurorradiologia de Intervenção, onde se objetivou aneurisma roto embolizado → nova intervenção angiográfica



Eptifibatida Caso Clínico HGO 2

HISTÓRIA CLÍNICA:

- 57 anos
- Sexo feminino
- Antecedentes Pessoais:
 - Fibromialgia
 - Ablação cardíaca por TPSV há 10 anos
 - COVID em janeiro de 2021
- História de cefaleia frontal ligeira a moderada há cerca de 1 mês
- Entrada no SU (D1 9 h) após levante com cefaleia de intensidade máxima, acompanhada de lipotímia
- Ptose palpebral esquerda ligeira
- Pupílas IC/IR
- TC mostra HSA cisternas da base, sem hidrocefalia, sem sangue intraventricular

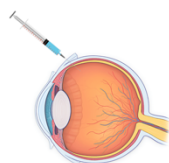
Anexo 5. Capa da apresentação do trabalho final de estágio “Oftálmicos – Estabilidades dos Produtos Manipulados”



OFTÁLMICOS

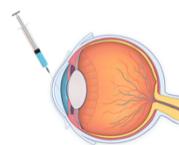
ESTABILIDADES DOS PRODUTOS MANIPULADOS

Mestre, H.; Lobanov, M.; Barreira, T.; Camões, S.; Canário, C.



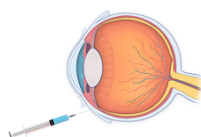
INJEÇÕES INTRAVÍTREAS

ESTABILIDADES DOS PRODUTOS MANIPULADOS



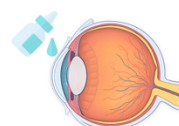
INJEÇÃO INTRACAMERULAR

ESTABILIDADES DOS PRODUTOS MANIPULADOS



INJEÇÕES SUBCONJUNTIVAS

ESTABILIDADES DOS PRODUTOS MANIPULADOS



COLÍRIOS

ESTABILIDADES DOS PRODUTOS MANIPULADOS

Anexo 6. Poster do trabalho final de estágio “Estudo Comparativo de Efetividade de Bevacizumab Avastin vs Biossimilar MVASI no Hospital Garcia de Orta”



HOSPITAL Garcia de Orta E.P.E.
A referência a Sul

Serviços Farmacêuticos
HOSPITAL GARCIA DE ORTA

ESTUDO COMPARATIVO DE EFETIVIDADE DE BEVACIZUMAB AVASTIN vs BIOSSIMILAR MVASI NO HOSPITAL GARCIA DE ORTA

Mestre, H.; Lobanov, M.; Barreira, T.; Canário, C.; Camões, S.; Alcobia, A.

INTRODUÇÃO

Bevacizumab é um anticorpo anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) semelhante ao ranibizumab. Ao contrário deste último, bevacizumab não tem indicação para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade (DMI), causa mais frequente de cegueira em países industrializados, nem para a perda de visão devido a edema macular diabético (EMD) ou secundário a oclusão da veia retiniana - oclusão de ramo da veia retiniana (ORVR) ou oclusão da veia central da retina (OVCR) -, sendo utilizado como *off-label* nessas indicações. Este estudo foi realizado no contexto da substituição do bevacizumab Avastin pelo seu biossimilar MVASI para todas as suas indicações no Hospital Garcia de Orta.

MÉTODOS

A seleção de doentes foi realizada com base no registo de produção e cedência do medicamento Bevacizumab 1,25 mg (25 mg/mL) pelos Serviços Farmacêuticos. O critério de inclusão no estudo foi a realização da primeira administração intravítrea de bevacizumab pela indicação em DMI, DMle, MNV, EMD com ou sem RD ou RDP desde o início do ano 2020, com final em março de 2021. Critérios de exclusão foram a ausência de registo OCT e AVD no sistema informático ou falha no cumprimento do plano terapêutico de 3 administrações mensalmente consecutivas. Os dados foram recolhidos com base nos registos dos meios complementares de diagnóstico e registo médico no sistema informático do Hospital Garcia de Orta. Os doentes foram então divididos em 3 grupos: grupo 1, aos quais foram administradas 3 injeções intravítreas de Avastin; grupo 2, aos quais foram administradas 3 injeções intravítreas de biossimilar MVASI; e grupo 3, aos quais foram administradas 3 injeções consecutivas, durante as quais estes transitaram de Avastin para o biossimilar MVASI, estando contemplados doentes que fizeram 2 injeções de Avastin e 1 de MVASI e vice-versa. Para análise estatística foi usado o programa PRISM 9.0, no qual foram executados testes para a normalidade e gráficos QQ e PCA para avaliação gráfica. ANOVAs para identificar diferenças entre os grupos e testes T emparelhados com ajuste Bonferroni para avaliação da evolução dos parâmetros entre as consultas e pack estatístico "Real Statistics Resource Pack" para realizar MANOVA e outros testes em Excel.

RESULTADOS

Foram recolhidos dados relativamente à acuidade visual e espessura do campo sub-central de 122 doentes aos quais foi administrado bevacizumab intravítreo para as indicações referidas, cumprindo a abordagem terapêutica de uma injeção a cada 28 dias para um total 3 injeções entre as avaliações OCT e AVD. O MANOVA foi realizado sobre dados de doentes com histórico completo, não apresentando os três grupos diferenças de significância estatística (Wilk's Lambda ($p=0,2382$)), mesmo comparando diretamente o grupo do MVASI com o grupo do Avastin (Hotelling T-square Test ($p=0,1136$, equal covariance)).

	AVASTIN				MVASI				TRANSIÇÃO			
	Méda	IC95%	n	%	Méda	IC95%	n	%	Méda	IC95%	n	%
Idade	73,63	[71,36;75,90]	43	47,8	83,73	[81,73;85,73]	30	33,24	84,93	[83,37;86,50]	29	32,96
Diagnóstico	117	[116,71;118]	43	121	[113,3;129,4]	30	128	[120,7;136]	29			
AVD	3,73	[3,66;4,4]	43	3,39	[3,33;4,23]	22	3,34	[3,29;4,23]	14			
AVD	3,39	[3,33;4,37]	43	4,46	[4,33;4,61]	22	3,39	[3,41;4,41]	14			
Δ AVD	-0,14	[-0,78;0,3]	43	1,07	[0,36;1,88]	22	0,35	[0,32;1,88]	14			
ECC	373	[345;403]	43	348	[299;391]	28	404	[355;440]	28			
ECC	365	[361;370]	43	315	[301;332]	29	336	[316;356]	29			
Δ ECC	81,80%	[81,74;81,86]	43	91,90%	[81,81;91,97]	27	83,40%	[81,81;84,91]	28			

Tabela 1. Dados clínicos avaliados
AVD: acuidade visual de Snellen, na escala decimal; ECC: espessura do campo sub-central, em µm



Figura 1. Diagnósticos por grupo de tratamento
DMI - Degenerescência Macular relacionada com a idade; DMIle - Degenerescência Macular relacionada com a idade com Neovascularização Corioidal; MNV - Membrana Neovascular; EMD - Edema Macular Diabético; RD - Retinopatia Diabética; RDP - Retinopatia Diabética Proliferativa



Figura 2. Análise dos componentes principais: idade, número de dias entre avaliações, AVD inicial, AVD final, ECC inicial e ECC final



Figura 3. Testes T para diferenças emparelhadas



CONCLUSÃO

Apesar de haver uma diferença na evolução da acuidade visual entre o grupo Avastin e MVASI, esta pode ser justificada pela diferença significativa das idades entre os dois grupos. Segundo os resultados da análise estatística multivariável, não há diferença entre os dois medicamentos quanto aos *outcomes* avaliados, o que comprova a possibilidade de substituir o Avastin pelo biossimilar MVASI, garantindo ao hospital uma diminuição significativa em termos de custos e um melhor aproveitamento dos remanescentes de biossimilar já utilizados na oncologia. No entanto, sugerimos um estudo multicêntrico para confirmação dos resultados.

REFERÊNCIAS

Alarcão J, Costa J, Farelira F, Borges M, Carneiro AV. Prescrição off-label: Análise científica tendo como exemplo a utilização de bevacizumab em oftalmologia. Acta Med Port. 2013;26(4):409–19.
 Agência Europeia do medicamento, Resumo características do medicamento Avastin, Roche, Consultado Abril 2021, [Internet], disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pt.pdf
 Agência Europeia do medicamento, Resumo características do medicamento Mvasi, Amgen, Consultado Abril 2021, [Internet], disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information_pt.pdf

PARTE III

Key Players in the Dissolution Testing of Modified Release Matrix Tablets

Orientação sob
Prof. Doutor António José Ribeiro

Abbreviations

AGS	Advanced Gastric Simulator
ASD	Artificial Stomach Duodenum
C-t	Concentration-time
DGM	Dynamic Gastric Model
ESIN	Engineered Stomach and Small Intestine
FaSSCoF	Fasted State Simulated Colonic Fluid
FaSSGF	Fasted State Simulated Gastric Fluid
FaSSIF	Fasted State Simulated Intestinal Fluid
FeSSCoF	Fed State Simulated Colonic Fluid
FeSSGF	Fed State Simulated Gastric Fluid
FeSSIF	Fed State Simulated Intestinal Fluid
GE	Gastric Emptying
GI	Gastrointestinal
GIS	Gastrointestinal Simulator
HCl	Hydrochloric Acid
HCTZ	Hydrochlorothiazide
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose
HV	High Viscosity
IVIVC	<i>In vitro</i> – <i>In vivo</i> Correlation
LV	Low Viscosity
MMC	Migrating Motor Complex
MR	Modified Release
PK	Pharmacokinetic
rpm	rotations per minute
SGF	Simulated Gastric Fluid
SIF	Simulated Intestinal Fluid

Abstract

Matrix tablets are amongst the most commonly used strategies to modulate the release profile of drugs, offering advantages comparing with immediate release formulations.

However, the *in vivo* dissolution behaviour of drugs is affected by many intrinsic and/or triggered physiological parameters, demanding more extensive dissolution testing as well as a more accurate *in vitro* simulation of *in vivo* dissolution conditions, often not obtained through compendial dissolution media and apparatuses.

In order to overcome these challenges, biorelevant media and appropriate apparatuses have been developed, each time enabling a more accurate mimicking to *in vivo* drug dissolution conditions and therefore the development of new modified release formulations such as oral delivered matrix tablets.

This dissertation approaches the many parameters that affect drug dissolution *in vivo*, from gastrointestinal physiological parameters to the influence of prandial state, as well as the tools and strategies used in *in vitro* dissolution testing during the development of oral delivered modified release matrix tablets.

Keywords: biorelevant media; drug dissolution; *in vitro* – *in vivo* correlation; modified release matrix tablets; prandial state.

Resumo

Os comprimidos matriciais encontram-se entre as estratégias mais utilizadas para modular o perfil de liberação de fármacos, oferecendo vantagens comparativamente às formulações de liberação imediata.

No entanto, o perfil de dissolução *in vivo* dos fármacos é afetado por parâmetros fisiológicos tanto intrínsecos como despoletados, exigindo testes de dissolução mais extensivos, bem como uma simulação *in vitro* mais rigorosa das condições de dissolução *in vivo*, as quais dificilmente são obtidas com aparelhos e meios de dissolução compendiais.

De forma a ultrapassar estes desafios, têm sido desenvolvidos aparelhos e meios de dissolução biorrelevantes, permitindo cada vez mais uma aproximação mais rigorosa às condições *in vivo* de dissolução de fármacos e, por conseguinte, o desenvolvimento de novas formulações de liberação modificada como os comprimidos matriciais.

Esta dissertação aborda os vários parâmetros que influenciam a dissolução de fármacos *in vivo*, desde parâmetros fisiológicos gastrointestinais à influência exercida pelo estado prandial, bem como as ferramentas e estratégias utilizadas em testes de dissolução *in vitro* durante o desenvolvimento de comprimidos matriciais de liberação modificada de fármacos.

Palavras-Chave: comprimidos matriciais de liberação modificada; correlação *in vitro* – *in vivo*; dissolução de fármacos; estado prandial; meios de dissolução biorrelevantes.

Index of Tables

Table 1. Formulations studies focused on measuring matrix tablets in vitro swelling and erosion and respective in vitro – in vivo correlation.	59
Table 2. Study effect of prandial status on drug release from oral MR matrix tablets by using biorelevant media and apparatuses.	63
Table 3. Impact studies of biorelevant media and/or apparatuses on drug dissolution testing of matrix tablets formulations.	68

Index of Figures

Figure 1. Schematic representation of oral matrix tablet fate in the GI tract since the moment it is swallowed, illustrating some GI impact on tablet behaviour as it goes through the GI tract and their impact on tablet's morphology and drug release.	51
Figure 2. Schematic illustration of drug release from a Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) matrix tablet. The tablet is divided in various regions with respective compositions of dissolved and undissolved drug, as well as the quantity of polymer present in each zone, and the fronts bonding and separating the three different zones, with focus on the outermost front, where erosion occurs as it is the only with direct contact with the exterior, the middle front, through where the dissolved drug diffuses and separating zone II (containing both dissolved and non-dissolved drug) and zone III (containing only dissolved drug), and the innermost front, separating the tablet's core from the formed swellable gel. (Adapted from ⁴⁰)	57
Figure 3. Schematic illustration of the stomach and its intragastric regions characteristics. The fundus, first contact zone, is the region of the stomach where dosage forms go through low stress forces and gentle mixing, experiencing little movement, and the antrum is the region where dosage forms suffer high stress forces, occurring a strong mixing with intense movement, with the pylorus being the area separating the stomach from the duodenum, regulating the passage of the stomach contents into the duodenum. (Adapted from ⁸)	61

I. Introduction

Oral delivery demonstrates to be the preferred route of drug administration due to its proven high patient compliance, convenience and cost-effectiveness.¹ Be that as it may, most of the conventional oral formulations are still portrayed by the uncontrolled and rapid release of the complete drug dose contained, immediately after administration, becoming available for absorption along the gastrointestinal (GI) mucosa.¹

Orally administered drugs are thus absorbed only after being dissolved, meaning that their systemic uptake can be highly influenced by the *in vivo* dissolution, with the latter playing a key role in drug pharmacokinetic (PK).²

Consequently, this can either lead to a “peak-trough” plasma drug profile, which can cause a vast number of adverse effects, or result in therapeutic failure due to the fast degradation of the drug in extreme GI conditions and short residence time, when only a small fraction of the ingested drug may be available for absorption.¹

Recent breakthroughs in drug delivery technology have enabled the development of highly efficient and effective dosage forms, such as matrix tablets, with the capacity to control both GI residence time and release rate of the drug.¹

The development of oral modified release (MR) dosage forms aims to keep therapeutic blood concentration of the drug, consequently reducing the risk of toxicity, and to extend the time when drug concentration meets the therapeutic window.³ Additionally, these dosage forms allow patients to decrease dosing frequency, improving the already elevated patient compliance.

Prediction of the *in vivo* behaviour of oral MR dosage forms is very important, since the main goal of this type of formulations is to accurately control the drug absorption rate and extent in the GI tract.³ *In vitro* dissolution testing is one of the tools most used to predict the *in vivo* performance of oral dosage forms regarding the quality assessment of the product.⁴

Before absorption and subsequent reaching of systemic circulation, drug dissolution from oral dosage forms occurs in the GI tract, making drug dissolution an extremely critical part in the pharmaceutical development process. In order to allow the development of robust oral dosage forms that can perform well, a systematic understanding of the dissolution process is mandatory.⁵

Dissolution testing aims to accurately simulate *in vivo* GI conditions in order to obtain higher predictive *in vitro* data, however, success is not always achieved, since the development of biorelevant dissolution tools can play a major drawback.

Reproducible and reliable correlations between *in vitro* and *in vivo* human studies are still a challenge due to numerous reasons, such as ethics restraining the use of humans for pharmaceutical formulation development testing, completion of marketing timelines and extensive costs. Hence, there is an urgent need for understanding and developing *in vitro* drug dissolution models, guaranteeing these processes' ability to predict *in vivo* characteristics.⁵

The relevance of predictive dissolution testing continues to increase due to the possibility of PK modelling and extensive understanding of multiple factors affecting *in vivo* drug absorption.⁶

The oral dosage forms dissolution testing uses four types of compendial dissolution apparatuses, the USP I (basket), USP II (paddle), USP III (reciprocating cylinder, Bio-Dis) and USP IV (flow-through cell). The USP I and USP II apparatuses, despite being successfully used for quality control purposes, are not physiologically relevant. On the other hand, the USP III and USP IV apparatuses provide the advantage of determining drug release from dosage forms under multiple consecutive conditions, reproducing the GI physiology better and making it possible to generate an *in vitro* – *in vivo* correlation (IVIVC) on an *a priori* basis.⁵

For MR dosage forms, the utilization of compendial dissolution methods allowing formulations' performance comparison shows additional challenges. It has been demonstrated that physicochemical conditions and mechanical stress can affect the performance of MR dosage forms during the GI transit, described by highly variable conditions containing long rest phases, as well as short and intensive events of transport.⁷ Due to the GI tract complex physiology, standard dissolution methods have shown not to be capable to mimic realistically the GI transit conditions of solid oral dosage forms.⁷

The GI tract hydrodynamics partially depends on the contractions of both the stomach and the small intestine as well as the amounts of present solids and liquids.⁵ A motility is caused by these contractions, also affecting the drug dissolution.⁵

Various mechanical, enzymatical and physicochemical parameters, such as pH, digestive activity, ionic strength, solubilization capability and surface tension, can affect the drug delivery performance *in vivo*, during the GI transit of solid oral dosage forms.⁸ These parameters not only are distributed regionally throughout the GI tract, but can also show high inter- and intra-variability, which suggests that transit conditions are heterogenous and differ throughout the GI tract.⁸

This discontinuity of the GI transit conditions is believed to have an impact on drug release process and can thereof be critical for MR dosage forms, particularly for single-unit formulations, such as tablets, with modified drug release mechanisms.² One of the consequences of this impact may be dose-dumping, a very dangerous occurrence in MR dosage

forms, since they are mostly designed to provide a controlled and predictable release and usually contain high doses of active pharmaceutical ingredients with narrow therapeutic windows.²

This dissertation will focus on a critical analysis of the key factors in dissolution testing used methodologies and their influence on the results of oral MR matrix tablets *in vitro* dissolution assays, contemplating the main influencers of *in vivo* dissolution as well as the ongoing attempts and future perspectives aiming a better IVIVC of *in vitro* methodologies. Hence, the importance of dissolution testing in the evolution of safe and effective solid oral dosage forms will be contextualized in the field of MR matrix tablets.

2. Gastrointestinal parameters affecting drug dissolution

The human GI tract is composed of more than one essential organ and can be divided into the upper and lower GI tract., with the mouth, oesophagus, stomach, duodenum, jejunum, and ileum making up the upper GI tract, whilst the colon, rectum, and anus form the lower GI tract ⁹, thus presenting the pathway taken by the swallowed tablets, as shown in Figure 1.

Physiological characteristics such as bile salts, fluid pH, gastric emptying (GE) rates, buffer species, shear rates, hydrodynamics, and intestinal motility can severely impact drug dissolution rate. ¹⁰ The understanding and prediction of the drug release profile in the GI tract are key players in pharmaceutical development of products with desired clinical performance and in providing consistent quality in commercial supply. ¹⁰

In silico modelling is a way of complementing *in vitro* dissolution testing as it facilitates the comprehension of relevant drug and formulation properties, as well as physiological GI conditions capable of affecting *in vivo* performance ¹¹, for example simulating plasma profiles in order to evaluate oral bioavailability after dissolution ¹².

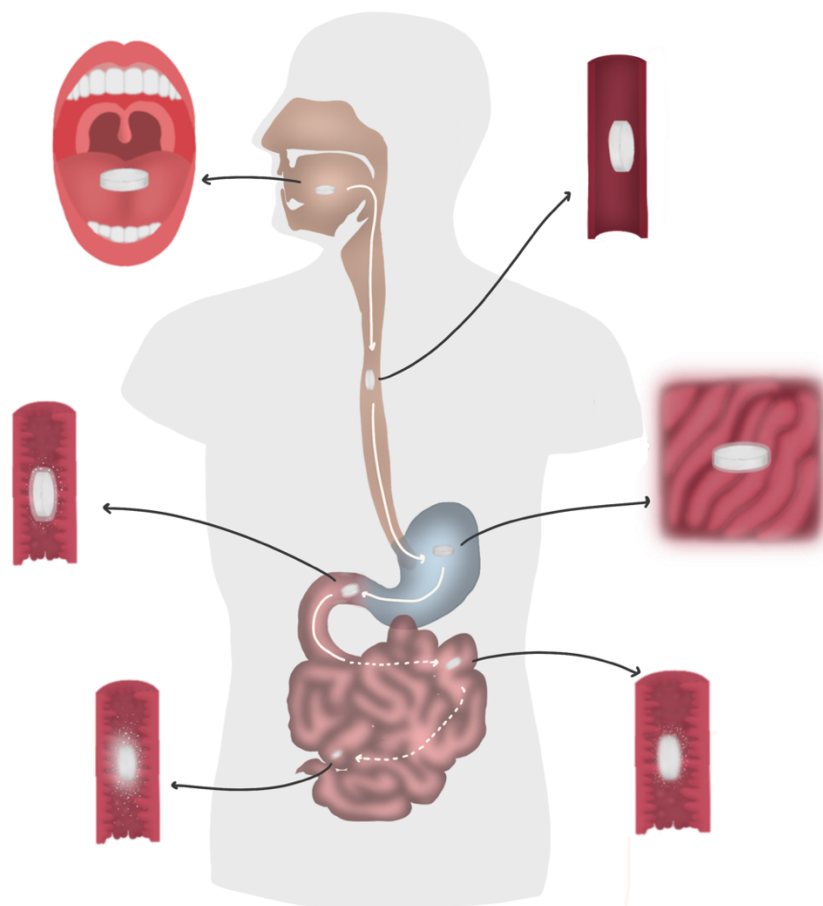


Figure 1. Schematic representation of oral matrix tablet fate in the GI tract since the moment it is swallowed, illustrating some GI impact on tablet behaviour as it goes through the GI tract and their impact on tablet's morphology and drug release.

2.1. GI Fluid

The GI fluid is a dynamic and complex mixture of components from countless sources within the GI tract.⁵ Gastric fluid is composed of saliva, dietary food and liquid, gastric secretions, and liver secretions. On the other hand, in the upper small intestine, it is composed of chyme from the stomach, and secretions from the pancreas, the liver, and the small intestine wall. This composition is affected by mixing patterns, fluid compartmentalization, permeation through the intestinal wall, and the transit down the intestinal tract.¹³

Despite the existence of variability, the contents in the stomach and small intestine, including factors such as bile salts and pH, are well characterized.¹⁰ Such knowledge has allowed the development of biorelevant dissolution test fluids capable of mimicking the content of GI fluids.¹⁰

2.2. pH

The pH in the GI tract is an element of several factors' dependence, for example prandial condition, time after food intake, meal content and volume, and volume of secretions, which varies along the GI tract.¹³ The pH emphatically impacts the solubility of weak-electrolyte drugs by defining their ionization states. At the point when a pH is to such an extent that a drug is in its ionic structure, the drug carries on like a strong electrolyte and its solubility turns out to be typically high when contrasted with its non-ionized structure.¹³ Thus, drugs with values of pKa in the physiological range have dissolution rates that are significantly affected by pH.¹⁴

In the fasted state, the typical median values for the gastric pH range between 1 and 2.¹⁵ In fasting gastric pH, a study conducted in young healthy volunteers revealed a pH slightly below 2 for 68% of the time and below 3 for 90% of the time.¹⁶ For the upper small intestine, fasted pH values have been shown to range between 4 and 8 with typical median values around 6.5. The median pH of the duodenum in the fasted state has been reported by Kalantzi and colleagues to be pH 6.2, matching the data already available in the literature that stated a pH range between 5.9 and 6.7.¹⁷ As for the ileum and the jejunum, pH values collected in several studies were revealed similar, displaying median pH values of 7.0 ± 0.4 and 6.8 ± 0.4 , respectively.^{18;19}

Shortly after a meal ingestion, gastric pH values have been indicated to rise to approximately 6 – 7, decreasing back to fasting levels after about 1 – 4 h depending on conditions such as meal amount, composition, and pH.¹⁶ Gastric pH in the fed state goes from 2.7 to 6.4.^{16;17} During the postprandial state, typical median values are around 5 for the small intestine.¹⁶ Pre-treatment of a meal in the stomach implies that the pH of the intestinal fluids

is not as affected as gastric fluids.²⁰ As such, fed state fluid pH in the duodenum have been shown to be ranging from 5.4 to 6.5^{16;17}, and to be around 6.1 in the jejunum²¹.

The slightest changes in the GI pH profile may significantly influence the dissolution of drugs exhibiting pH-dependent dissolution and absorption.²² Subsequently, an exact information on GI pH levels and their variability under various dosing conditions is of highly significance for formulation scientists and researchers to assist them to successfully target and design drug release and to additionally portray the impact of GI pH on a drugs' *in vivo* plasma PK profile.²²

2.3. Buffer Capacity

Buffer capacity of the GI fluid is known to impact the dissolution rate as well, particularly in the case of ionisable drugs. The higher the buffer capacity, the greater the buffer's influence on the pH changes at the drug-liquid interface.²³

Fluids aspirated from different regions of the human GI tract have reported low buffer capacity.¹¹ Studies have determined the gastric and upper small intestinal fluids' buffer capacity, in the fasted state, to range between 13.3 and 19.0 mM/L/ Δ pH^{16;17;18} and 2 to 13 mM/L/ Δ pH^{18;19;21}, respectively. In the fed state the buffer capacity is higher when compared to the fasted state, being about 19.5 mM/L/ Δ pH for gastric¹⁷, 24 – 30 mM/L/ Δ pH for duodenal¹⁷, and 13.9 mM/L/ Δ pH for jejunal fluids²¹, respectively.

2.4. Osmolarity

Reported values for osmolarity in the fasted state have been shown to range between 119 and 221 mOsm with a median value of 202 mOsm for gastric fluids^{17;24}, 137 and 224 mOsm with a median value of 197 mOsm for duodenal fluids^{17;18}, and 200 and 300 mOsm with a median value of 280 mOsm for jejunal fluids¹⁸. On the other hand, in the fed state these values are shown to be higher, with gastric fluids osmolarity reaching 388 mOsm¹⁷, and with duodenal fluids osmolarity ranging from 276 to 416 mOsm^{17;25}. Research showed that, in the distal duodenum, the osmolarity slightly increases after a meal intake, during the first 120 min and then progressively equilibrates to isosmotic.²⁶

It was also found a higher variability in osmolality in the fed state when compared to the fasted state, finding fasted state values to be hypo-osmotic or even near to isosmoticity, with a median value of 224 mOsm/kg. Furthermore, reports show that in fat-enriched fed states or fed states, values were found to be hyperosmotic during the first 3 h postprandially.

2.5. Viscosity

Due to the Newtonian or non-Newtonian behaviours presented either by simple fluids or biological fluids, viscosity is quite a complex parameter. Therefore, there are very limited measured values of human GI fluid viscosity in the fasted and fed states.¹³ To counterpose this limitation, researchers used echo-planar magnetic resonance imaging in humans, in order to monitor the changes in a viscous meal viscosity, finding a substantial decrease in the meal's viscosity with time thanks to dilution by the gastric juice.²⁷

In addition to concentration and soluble meal content, pH also affects viscosity.¹³ Despite administered test meals with dietary fibres having viscosities ranging between 10 and > 10 000 cP^{13;27}, certain authors have characterized typical meals to present viscosities ranging between 10 and 2 000 cP^{13;28}.

2.6. Volume, Hydrodynamics and Motility

The volume of liquid in the GI tract depends significantly on the volume of liquid ingested, the uptake and efflux of liquids throughout the GI membrane, the rate and amount of secretions, as well as GE rate.¹³ The volume of liquid present in the GI tract can influence the extent and possibly the concentration of the dissolved drug.¹³ In the stomach, a progressive decline in initial gastric volume as a function of meal amount was attributed to a larger fraction of liquid nutrient passing through the small intestine during an early rapid emptying phase.²⁹ It was also found that due to gastric secretions, there is a further increase in the gastric volume before it starts to decrease, and that this increase was not dependent of caloric load and greater for smaller infused meals rather than larger ones.²⁹

The dissolution is partially affected by the hydrodynamic conditions in the GI tract.¹⁰ In turn, the GI hydrodynamics are partly influenced by the contractions of the stomach and small intestine as well as by the amounts of solids and liquids present.¹³ Fluid movement is originated by the gut wall motility aiming to grind, mix, and transport material through the GI tract.¹⁰ This motility propels food in a peristaltic motion throughout the GI tract, mixes chime within the GI lumen and juxtaposes it with the enterocytes' brush border. Such contractions are controlled by the autonomic nervous system as well as various digestive hormones.¹³ This originates convection and shear, which may influence the rate of drug particle dissolution.¹⁰

In the fasting state, these contractions are characterized by cyclic fluctuations, which are referred to as the migrating motor complex (MMC).⁵ The MMC contains three or four phases, being the third phase the most characteristic, during which the content of the stomach is exposed to acute contractions and hydrodynamics.³⁰ In the fed state, the MMC is replaced by regular, tonic contractions, which propel food towards the antrum, mixing it with gastric

secretions.³¹ Therefore, the GI motility can affect mixing patterns of liquids and solids in the stomach and intestine, GE rates, and intestinal transit times.¹³

2.7. Surface Tension, Temperature and Residence Time

Surface tension can influence dissolution by affecting the wetting of dosage forms, bile salts and phospholipid compositions.^{13;20} Surface tension values range between 31 and 45 mN/m with a median value of 36.8 mN/m in the fasted gastric juice^{15;17;24}, being the same range of values also reported for the fasted state duodenal surface tension^{17;25}. However, due to bile salts secretion from the gall bladder, there is a tendency for the surface tension in the jejunum to be lower than the ones found in the stomach and duodenum, as the bile salts concentration is slightly higher in the duodenal region.^{17;18;25} Thus, as higher surface tensions translate to a decreased wetting of dosage forms³², we can expect a higher wetting of dosage forms in the jejunum as to that of the stomach and duodenum.

In turn, similar values of approximately 30 mN/m were observed in all GI compartments in the fed state, being the surface tension of fed gastric¹⁷ and duodenal^{17;25} fluids lower than the observed in the fasted state, and similar in both fed and fasted jejunal fluids²¹.

The temperature of the GI fluids can also influence drug dissolution, being able to affect the drug solubility, the diffusion coefficients of the drug, and the bulk drug concentration. The normal GI temperature is for the most part viewed as 37 °C.¹³

The residence time of a drug in each of the segments of the GI tract can widely affect the dissolution performance of a drug¹³, as it determinates the amount of time the drug has to dissolve in the various segments of the GI tract. In different segments of the GI tract, the transit time of a dosage form can be affected by factors such as flow rate and GE rate, which was shown to significantly vary for just one individual.³³ A study conducted using hydrochlorothiazide (HCTZ) hydrophilic matrix tablets shown that a later ejection from the gastric environment could result in a faster intestinal drug release rate.³⁴

3. Drug release from matrix tablets

MR systems can be developed and categorized taking into account the drug mechanism employed, which include dissolution controlled, diffusion controlled, erosion controlled, and transport controlled.³⁵ The systems controlled by diffusion, commonly known as matrix systems, are the most popular type of systems for MR purpose, subdividing themselves into certain types of mechanisms, thus being able to extend drug release.³⁶ These include the focus of this dissertation, the monolithic matrix systems.

Monolithic matrix systems

In monolithic matrix systems, the drug is dispersed or encapsulated within a matrix. In insoluble/hydrophobic matrices^{37;38} drug release occurs upon a solvent action whilst in soluble/hydrophilic matrices^{39;40} the matrix swells upon hydration and dissolve, then the drug is released.

Hydrophobic matrices have been formulated mainly by using waxes and they have proved to be useful for drugs with high solubility.⁴¹ These matrices have shown success on modulation of drug release, as the drug release rate from wax matrices can be modified by varying wax concentration and/or drug amount, as well as by including hydrophilic polymers, which enhances the release.⁴² However, given the extent and more expensive processes, such as thermal treatment and hot fusion, needed to formulate such hydrophobic matrices, hydrophilic matrix systems have become more popular due to their lower manufacturing costs.^{35;41}

Hydrophilic matrices, upon contact with water, increase in size due to solvent entering the matrix. The solvent allows the polymer network to swell up, consequently forming a gel layer, which is a barrier to drug release.⁴³ Drug particles would move through the formed gel layer, either by diffusion throughout the layer or by erosion of the gel, which would eventually allow the drug to be released.⁴³

Thus, hydrophilic swellable matrices show more than one front participating in its release mechanism.³⁶ The areas with undissolved and dissolved drug are separated by two of the fronts in the swollen gel layer, the diffusion front and the swelling front.³⁶ Despite, we can find coexistent undissolved and dissolved drug in between those two fronts⁴⁰, as illustrated by Figure 2.

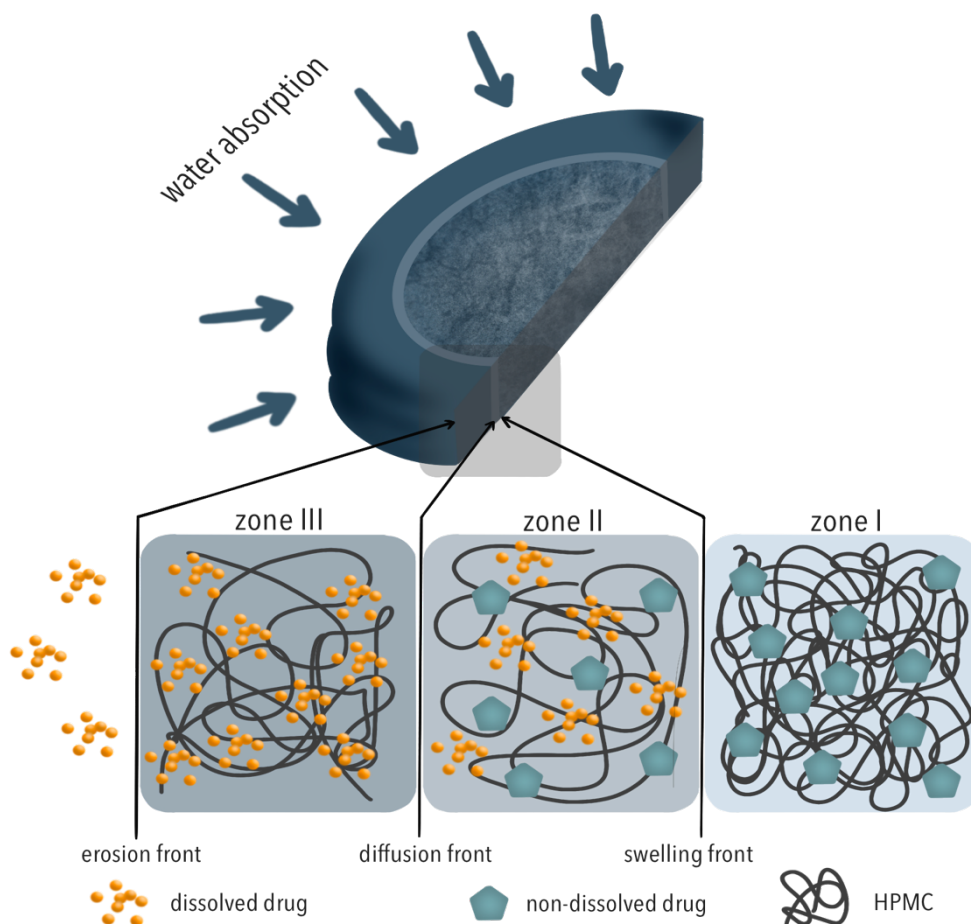


Figure 2. Schematic illustration of drug release from a Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) matrix tablet. The tablet is divided in various regions with respective compositions of dissolved and undissolved drug, as well as the quantity of polymer present in each zone, and the fronts bonding and separating the three different zones, with focus on the outermost front, where erosion occurs as it is the only with direct contact with the exterior, the middle front, through where the dissolved drug diffuses and separating zone II (containing both dissolved and non-dissolved drug) and zone III (containing only dissolved drug), and the innermost front, separating the tablet's core from the formed swellable gel. (Adapted from ⁴⁰)

There have been several studies with the purpose of evaluating the *in vitro* drug release behaviour (swelling and erosion) from matrix tablets toward an IVIVC. The composition of matrix tablets and main methodologies description are displayed in Table I.

Mohlyuk *et al.* conducted a study where dissolution profiles of different drugs were obtained at various conditions *in vitro* using a USP II apparatus with a phosphate buffer pH 6.8 medium, paddle agitation speed at 50, 100 and 150 rotations per minute (rpm) and applied mechanical stress after 1 h, 2 h or 4 h, each in separate assays. Followed a deconvolution of the *in vivo* Concentration-time (C-t) profiles, then compared with the experimentally obtained dissolution profiles using a correlation coefficient analysis. ⁶

Tadikonda and Ade assessed the valsartan release from MR matrix tablets using a USP II apparatus with a phosphate buffer pH 6.8 medium at $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. The *in vitro* release profiles upon comparison with theoretical *in vivo* release profiles using available PK data, revealed a high similarity factor. ⁴⁴

In order to investigate diltiazem hydrochloride release from PEO matrix tablets under biological pH, Wen *et al.* conducted an *in vitro* dissolution test using a USP II apparatus and 0.1 M hydrochloric acid (HCl), acetate buffer pH 4.5, and phosphate buffer pH 6.8, separately as media, which were kept at $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ and at a constant 100 rpm rotation speed. The results obtained were compared with *in vivo* beagle dogs' data, revealing a high level of correlation. ⁴⁵

Qin *et al.* investigated pregabalin release from HPMC matrix tablets conducting an *in vitro* study using a USP II apparatus at 100 rpm with a medium of Simulated Gastric Fluid (SGF) without pepsin at $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$, observing IVIVC by comparing the results with a study conducted on beagle dogs using the same formulations, through a correlation coefficient analysis. ⁴⁶

Table I. Formulations studies focused on measuring matrix tablets *in vitro* swelling and erosion and respective *in vitro* – *in vivo* correlation.

Drug	Formulation	Release mechanism	Output	Ref.
Metformin	HPMC matrix tablet	Swelling/Erosion	Great correlation between the dissolution profiles, obtained under different stress conditions using USP II apparatus, and deconvoluted original C-t profiles, with a correlation factor $r^2 \geq 0.990$.	
Theophylline	HPMC matrix tablet	Swelling/Erosion	Great correlation between the dissolution profiles, obtained under different stress conditions using USP II apparatus, and deconvoluted original C-t profiles, with a $r^2 \geq 0.981$.	6
Alfuzosin	HPMC matrix tablet	Swelling/Erosion	Great correlation between the dissolution profiles, obtained under different stress conditions using USP II apparatus, and deconvoluted original C-t profiles, with a $r^2 \geq 0.987$.	
Valsartan	HPC matrix tablet	Swelling	High similarity was observed between the studies carried out with the USP II apparatus and the theoretical release profile as the similarity factor obtained through the analysis proved to be $f^2 = 69.75$.	
Valsartan	XG bilayered matrix tablet	Swelling	High similarity was observed between the studies carried out with the USP II apparatus and the theoretical release profile as the similarity factor obtained through the analysis proved to be $f^2 = 63.10$.	44
Valsartan	GG bilayered matrix tablet	Swelling	High similarity was observed between the studies carried out with the USP II apparatus and the theoretical release profile as the similarity factor obtained through the analysis proved to be $f^2 = 69.38$.	
Diltiazem hydrochloride	PEO matrix tablet	Swelling/Erosion	<i>In vitro</i> studies using USP II apparatus revealed a high comparability to the in the <i>in vivo</i> studies results obtained in beagle dogs.	45
Pregabalin	HPMC matrix tablet	Swelling/Erosion	IVIVC was observed between the studies conducted in beagle dogs and the studies using a USP II apparatus under simulated fed state conditions.	46

f^2 : similarity factor; GG: guar gum; HPC: hydroxypropyl cellulose; HPMC: hydroxypropyl methylcellulose; MCC: microcrystalline cellulose; PAMgA: poly(magnesium acrylate) hydrogel; r^2 : correlation coefficient; XG: xanthan gum.

4. Prandial state and drug release from MR dosage forms – oral matrix tablets

Accurate *in vivo* prediction of the oral MR matrix-based dosage forms remains a challenge due to their extended residence time and thus many different environments along the GI tract may impact their performance.⁴⁷ Replacing one MR tablet by another or administering the same formulation under different dosing conditions, such as in fed vs fasted state, can result in unexpected outcomes, from sub-therapeutic plasma drug levels to dose-dumping.⁵

Drug release from oral MR tablets is expected to occur completely within 12 – 18 h, as oral dosage forms elimination from the GI tract occurs within one day. In the stomach, the presence of food contributes to delay GE¹³, a highly complex process affected by many factors such as motility phase, food presence, size and density of the meal, although their contribution is not entirely defined.⁴⁸ GE defines not only the rate at which stomach contents empty into the upper small intestine, but also the residence time of a drug in the stomach and the rate at which it goes into the small intestine.¹³ As illustrated in Figure 3, the stomach is divided into two regions with very different characteristics, the fundus (proximal stomach), responsible for the first contact when food or drugs enter the stomach, provides little movement, applying low stress and leading to a gentle mixing, and the antrum (distal stomach), responsible for mixing stomach content with gastric juice, provides higher stress when compared to the fundus, leading to a stronger mixing and an accentuated movement.

The MMC largely influences GE rate in the fasted state, while in the fed state, GE is regulated not only by low-amplitude contractions, but also by duodenal feedback mechanisms and pyloric resistance.¹³ In fasted state, the MMC dictates the motility sequence, comprising quiescent periods (phase 1) followed by a contractile activity increase (phase 2), and the commonly known as “housekeeper” wave (phase 3), a short period of strong conjunct contraction waves that empties the stomach. Despite, not all phase 3 waves begin in the stomach, and may be originated in the duodenum.^{49;50} The ingestion of liquid or solid meals interrupts the MMC cycle and causes stomach activity changes to a mixing and milling of the food, and a controlled GE, due to a feedback mechanism in the duodenum.^{51;52} In the postprandial period, GE highly depends on meal size and composition.⁵¹

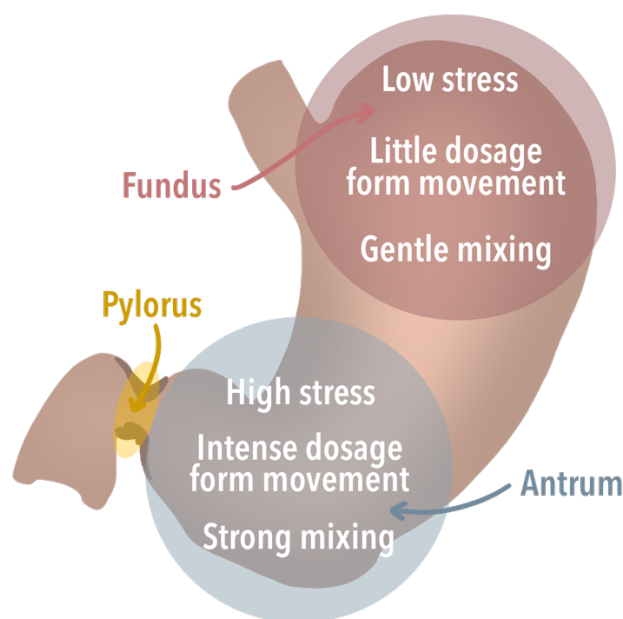


Figure 3. Schematic illustration of the stomach and its intragastric regions characteristics. The fundus, first contact zone, is the region of the stomach where dosage forms go through low stress forces and gentle mixing, experiencing little movement, and the antrum is the region where dosage forms suffer high stress forces, occurring a strong mixing with intense movement, with the pylorus being the area separating the stomach from the duodenum, regulating the passage of the stomach contents into the duodenum. (Adapted from ⁸⁾)

The GE rates for solids and liquids are much slower after a meal when compared to fasting conditions, which remains true when the drug is taken post food intake, evidenced by the decrease in plasma peak concentration and an increase in lag times in plasma C-t profiles.

53

With food intake, negative, positive, or no food effects can occur. ⁵⁴ The disruption of the integrity of matrices is a result of positive food effects. Variations in the pH, fats, and high concentrations of bile components are common triggers for increased drug release rates. ⁵⁴ On the opposite, those factors are likely to cause negative food effects due to a decrease in luminal diffusivity caused by a viscosity increase in the upper GI tract, adsorption of food contents, and dissolution rate variations due to food-induced changes in GI motility and passage time throughout the GI tract. ⁵⁵

GI secretions, such as bile and pancreatic secretions, with volume, composition, and pH variations provide the aqueous environment for drug release. Depending on matrix tablet, digestion process, and intestinal fluid influence, these secretions' relevance changes. ⁵⁶ Several secretions in the small intestine are triggered by food intake, therefore the composition of the fasted and fed state intestinal fluids can highly differ. ¹³ Intestinal fluids' variations are also a

result of interactions that may occur between the oral MR dosage form and food components.

54;57;58

Several studies have been performed with the purpose of assessing food effects on the drug release from MR matrix tablets. Methodologies used, with focus on their rationale are displayed in Table 2.

Vrbanac *et al.* conducted a study in order to evaluate the effects of food on the paracetamol release profile from low viscosity (LV) and high viscosity (HV) HPMC matrix tablets. Studies were performed by using USP II and III apparatuses, as well as the biorelevant model Advanced Gastric Simulator (AGS), to consider stress applied in stomach content after food intake. Media used were water, as medium for the control dissolution studies under simulated fasted conditions, and full-fat milk (3.5%), simulated orange juice and Ensure Plus[®] as media for simulating different fed state conditions.⁵⁹

Caffeine-containing HPMC matrix tablets of various viscosity grades were tested using the USP I and II apparatuses, as well as the biorelevant Dynamic Gastric Model (DGM), in order to replicate the human stomach's behaviour more closely. Media used were water and chewed Food and Drug Administration high fat breakfast to simulate fasted state conditions and a high fat breakfast, respectively.⁶⁰

Ciprofloxacin-containing HPMC matrix tablets were tested using the USP III (BioDis) as the dissolution apparatus and biorelevant media in order to simulate both fasted and fed state conditions, evaluating the existence of food effects as well as the usefulness of the used methods in forecasting these effects.⁶¹

An experiment with gabapentin enacarbil matrix tablets was conducted by Ikeuchi *et al.* using compendial apparatuses USP II, III, and IV for the dissolution tests. Biorelevant media were used in order to simulate relevant fasted and fed state conditions, for a better prediction of food effects on these tablets.³⁸

MR matrix tablets of HCTZ were used by Chessa *et al.* to conduct an experiment in order to predict food effects on the HCTZ release. Dissolution apparatuses were USP II, USP III, and DGM, which was coupled with an offline intestinal model for the purpose of enabling monitorization of the tablets' continued dissolution following processing in gastric environment. Biorelevant media were used in order to better simulate and predict possible food effects on these tablets.³⁴

Table 2. Study effect of prandial status on drug release from oral MR matrix tablets by using biorelevant media and apparatuses.

Drug	Formulation	Apparatus	Medium	Rationale for experiment	Conclusions	Ref.
Paracetamol	LV and HV HPMC matrix tablets	USP II; USP III; AGS	Demineralized water Full-fat milk (3.5%) Simulated orange juice Ensure Plus®	Evaluation of food effect and mechanical stress applied in stomach content, accounting for the rise in gastric motility after food intake, on the release profile of model drug paracetamol.	Effects of food components on the release kinetics of HPMC matrix tablets, as well as burst release events in some cases.	59
Caffeine	HPMC matrix tablet (HPMC K4M 10.0; 12.5; 15.0; 17.5; 20.0; 30.0% (w/w))	USP I; USP II; DGM	Water High fat FDA breakfast and full-fat milk	Assessment of food effects on caffeine release from HPMC matrix tablets under both simulated fasted and fed states. Comparison with compendial apparatuses USP I and II.	High fat meal led to decreased tablet's movement and physical impedance in drug's diffusion. In the DGM, erosion played a major part on drug's dissolution due to the accentuated mechanical stress.	60
Ciprofloxacin	HPMC matrix tablets	USP III (BioDis)	FaSSGF; FaSSIF-V2; FaSSIF _{midgut} -V2; SIF _{ileum} -V2 FeSSGF _{middle} ; FeSSGF _{late} ; FaSSGF; FaSSIF-V2; FaSSIF _{midgut} -V2; SIF _{ileum} -V2	Evaluation of the usefulness of studied dissolution methods to forecast food effects on the drug's dissolution profile.	Lower drug solubility under simulated fed state with minimal impact on <i>in vivo</i> scenario. No effect of food intake on the PK of tested tablets.	61
Gabapentin enacarbil	Wax matrix-type tablets (glycerine fatty acid ester)	USP II USP III (BioDis) USP IV (Flow-through cell)	FaSSGF; FaSSIF-V2 FeSSGF _{middle} ; FeSSIF-V2 FaSSGF; FaSSIF-V2; FaSSIF _{midgut} ; SIF _{ileum} ; FeSSCoF FeSSGF _{middle} ; FeSSIF-V2; FeSSIF _{midgut} ; SIF _{ileum} ; FeSSCoF FaSSGF; FaSSIF-V2; FaSSIF _{midgut} ; SIF _{ileum} ; FeSSCoF FeSSGF _{middle} ; FeSSIF-V2; FeSSIF _{midgut} ; SIF _{ileum} ; FeSSCoF	Establishment of an <i>in vitro</i> dissolution test to predict the oral PK profiles and the effects of food on the tested tablets in humans.	Differences between the fasted and fed states drug release profiles. Mimicking the fed state conditions is a hard task. Biorelevant media revealed food effects on release of gabapentin enacarbil: Initial delayed release; Greater plasma concentration in the fed state.	38

AGS: Advanced Gastric Simulator; DGM: Dynamic Gastric Model; FDA: Food and Drug Administration; HPMC: Hydroxypropyl Methylcellulose; HV: High Viscosity; LV: Low Viscosity; MCC: Microcrystalline Cellulose; PK: Pharmacokinetic

Table 2 (continuation). Study effect of prandial status on drug release from oral MR matrix tablets by using biorelevant media and apparatuses.

Drug	Formulation	Apparatus	Medium	Rationale for experiment	Conclusions	Ref.
HCTZ	HPMC matrix tablets	USP II	pH 4.5 acetate buffer; pH 6.8 phosphate buffer	<i>In vitro</i> studying of the potential <i>in vivo</i> food effects on the HCTZ matrix tablets' drug release rate, using compendial and biorelevant apparatuses and media.	HCTZ matrix tablets performance was influenced by food intake. "Negative" food effect: Increased initial lag in dissolution; Lower maximum drug concentration.	34
		USP III (BioDis)	FaSSGF; FaSSIF; FaSSIF; FaSSIF; Blank FaSSIF*; Blank FaSSIF*			
		DGM coupled with an offline intestinal model	Ensure Plus®; FeSSIF; FeSSIF; FeSSIF; Blank FaSSIF*; Blank FaSSIF* water (w/ tablet); AS; GAEM; HPEM high fat FDA breakfast (chewed); HPEM high fat FDA breakfast (chewed); HPEM; (w/ tablet 30 mins after "meal")			

AS: Acid Solution; DGM: Dynamic Gastric Model; FDA: Food and Drug Administration; GAEM: Gastric Acid and Enzymatic Mix; HCTZ: Hydrochlorothiazide; HPEM: Hepatic and Pancreatic Enzyme Mix; HPMC: Hydroxypropyl Methylcellulose.

* Blank FaSSIF: FaSSIF without bile compounds.

5. Biorelevant media and apparatuses

An IVIVC is extremely useful while assessing a mechanistic understanding of the potential clinical impact resulting from changes in the manufacturing process and formulation. ⁶² The *in vitro* dissolution model is often complex thus representing an issue due to the lack of time and the relatively low throughput when comparing these models with the ones with standard dissolution apparatuses. ⁶²

Still, the accurate prediction of oral MR matrix tablets' *in vivo* biopharmaceutical performance remains an enormous challenge. When selecting the predictive dissolution method, the mechanism of the drug release needs to be taken into account, as well as the identification of the associated key parameters, which can affect the rate and pattern of release. That way, models that are able to primarily address those parameters will assist the MR dosage forms. ⁶³

Throughout the OrBiTo (Oral Biopharmaceutics Tools) project, the knowledge on GI environment has substantially improved, with biorelevant media composition being refined. ⁶¹

Biorelevant media have been used for more than two decades now, with the development of the first version of the Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF) conducted by Dressman and colleagues in 1998. ⁶⁴ The higher physiologically relevant composition of these biorelevant media makes them, therefore, superior when compared with compendial media such as SGF or Simulated Intestinal Fluid (SIF). ⁶⁵

The increasing need of reproducing physiological conditions in *in vitro* dissolution tests, has led to the development of several biorelevant dissolution media among which the Fasted and Fed States Simulated Gastric Fluids (FaSSGF and FeSSGF, respectively), the Fasted and Fed States Simulated Intestinal Fluids (FaSSIF and FeSSIF, respectively), and the Fasted and Fed States Simulated Colonic Fluids (FaSSCoF and FeSSCoF, respectively) ⁶⁵, some of them having different updated versions over the years ⁶⁶.

Dissolution media have been classified into four “Levels” corresponding to their biorelevance. For example, level 0 comprehends simple aqueous dissolution media with appropriate pH conditions, whilst level III comprehends dissolution media that mimic not only pH conditions, but also buffer capacity, bile components, dietary proteins, etc. ⁶⁶

In addition, in order to mimic the complex intraluminal processes, several non-compendial dissolution apparatuses have been developed in the last decades. Experiments have been carried out by using the compendial apparatuses USP I and II ⁶⁰, BioDis® (USP III) ^{38,61}, and flow-through cell (USP IV) ³⁸. Great attention given to transit times and physiologically

based media gradients, have revealed the major importance toward an *in vitro* simulation of GI conditions.

When comparing the USP III and IV apparatuses with the widely used dissolution compendial apparatuses USP I and USP II, the first two allow larger media volumes, as well as multiple media changes in a single experiment, being, therefore, particularly suited for the evaluation of MR dosage forms' drug release, such as matrix systems, as it simulates the transit along the GI tract.^{5;61} The USP III apparatus even guarantees a mean of stepping through numerous buffers and has been described as a very useful apparatus for MR dosage forms.⁵

Nonetheless, recent experiments with dissolution test methods/devices able to simulate typical GI stress events, such as GE, peristalsis, mass movements, and ileocecal passage with even more accuracy, have showed these parameters relevance while assessing the MR dosage forms' performance.^{3;67}

Thus, more complex devices have been implemented for some IVIVC when it comes to MR dosage forms. On matrix systems, the impact of stress forces has been determined with "in house" stress devices, demonstrating that results could be due to a sensitivity to physical stress.⁶⁸

The changes constantly occurring in the GI environment (e.g., volumes, pH, fluid composition) because of transit along compartments have been addressed by some biorelevant dissolution devices, commonly known as transfer systems, of which some examples are:

- Dynamic Gastric Model (DGM);
- Advanced Gastric Simulator (AGS);
- Stress Test[®];
- Gastrointestinal Simulator (GIS);
- Artificial Stomach Duodenum (ASD).

Some of these devices and their variations have also revealed to be useful in the study of food effects on the drug release from MR matrix tablets.^{34;59;60}

A certain number of studies revealed that both biorelevant devices and media allow better IVIVCs than the compendial ones.

Wilkins *et al.* conducted a study using the antimalaria drug artemether/lumefantrine in a lipid matrix formulation in order to assess the effect of media on the drug release profile. Biorelevant media caused a spike in the artemether concentration.⁶⁹

A study focused on the influence of both standard and biorelevant dissolution apparatuses and media on trazodone hydrochloride release from HPMC matrix tablets

revealed that contrarily to results obtained under standard conditions, tested and control formulations showed similar drug release profiles under biorelevant fed conditions.⁶⁷

Kambayashi and Dressman reproduced a dissolution study using biorelevant media and apparatuses in mirabegron matrix tablets. The data of this study when compared to *in vivo* data obtained with beagle dogs showed similarity between release profiles.³

Dissolution studies evaluating the release profile of a Novel GPR40 Agonist⁷⁰ and nifedipine⁶⁸ from matrix tablets using both standard and biorelevant conditions highlighted the importance of applying biorelevant media and apparatuses to the development of these tablets. Standard dissolution testing discriminated formulations, whereas studies performed with biorelevant media and apparatuses were also capable of tracking potential dose dumping events.^{68;70}

Table 3. Impact studies of biorelevant media and/or apparatuses on drug dissolution testing of matrix tablets formulations.

Drug	Matrix tablet formulation	Apparatus	Medium	Output	Ref.
Artemether-Lumefantrine 20 mg/120 mg	Lipidic (stearic acid, glycerol monostearate or cetyl alcohol)	BP basket method	pH 1.2 for the first 2 h, followed by the addition of trisodium phosphate dodecahydrate buffer (Na ₃ PO ₄), pH 6.8 for 3 h and, finally, the addition of bile salts and phospholipids at a time interval of 300 min for 7 h at a pH 7.4.	Biorelevant media caused a spike in the artemether concentration.	⁶⁹
Trazodone hydrochloride 300 mg	HPMC (HPMC 100.000 5-10% (w/w); HPMC 4.000 5-10% (w/w))	USP II	HCl with NaCl (pH 0 1.2). 1 h later, exchange to a PB pH 6.0.	Contrarily to results performed under standard conditions, tested and control formulations showed similar drug release profiles under fed conditions.	⁶⁷
		Stress Test®	PB at pH 4.5. pH gradually decreased to 1.8 by addition of 5 M HCl. pH adjusted to pH 6.5 by adding 40% NaOH. Addition of FaSSIF/FaSSIF/FaSSGF concentrate solution in a PB until simulated fed state was achieved.		
Mirabegron 25 mg	PEO/PEG/HPC	PP centrifuge tubes	Purified water	In water, the control formulation revealed faster dissolution than the tested formulation, whereas under biorelevant media both shown similar dissolution rates. IVIVC data showed that the co-administered water might be more important to the swelling phase in the stomach rather than the gastric fluids.	³
			FaSSGF to simulate the swelling phase in the stomach and FaSSIF-V2 to simulate the erosion phase in the intestine.		
		Modified dissolution apparatus	pH 1.2 HCl and pH 6.8 PB (USP 40-NF35) with the addition of various compression forces in order to simulate GI tract contractions and motility		

BP: British Pharmacopoeia; HPC: hydroxypropyl cellulose; HPMC: hydroxypropyl methylcellulose; PB: phosphate buffer; PEG: polyethylene glycol; PEO: polyethylene oxide; PP: polypropylene

Table 3 (continuation). Impact studies of biorelevant media and/or apparatuses on drug dissolution testing of matrix tablets formulations.

Drug	Matrix tablet formulation	Apparatus	Medium	Output	Ref.
Novel GPR40 Agonist 5, 30, 120 mg	Hydrophilic (HPMC, MCC, SMCC)	USP II	USP PB pH = 6.8	Standard dissolution tests using USP II apparatus discriminated potential candidates. Stress Test [®] Device and biorelevant media tracked potential dose dumping due to the better simulation of real GI tract conditions offered.	70
		Stress Test [®]	USP SGF pH 1.8 to simulate IGF standard fasted conditions. IF: FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF powder dissolved in potassium PB, pH 6.8. In modified tests, SGF pH 1.2 to simulate the gastric environment or pH 1.8 to simulate the increased mechanical agitation and delayed GE protocols. IGF under standard conditions: PB pH 4.5, gradually decreased to pH 2.0. IF: FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF powder pre-dissolved in potassium PB to each vessel, adjusting the pH to 6.5. In modified tests containing whole milk (3.5% fat), intragastric acidification upon addition of pepsin up to 2.0 g/L.		
Nifedipine 30 mg	Methacrylic Acid – Methyl Methacrylate copolymer	USP II	pH 1.2 HCl, pH 4.5 acetate buffer, and pH 6.8 PB (USP 40-NF35).	USP II apparatus only revealed the differences resultant of pH change. Modified apparatus succeeded in discriminating dose dumping events.	68
		Modified dissolution apparatus	pH 1.2 HCl and pH 6.8 PB (USP 40-NF35) with the addition of compression forces to simulate GI tract contractions and motility.		

GE: gastric emptying; HPMC: hydroxypropyl methylcellulose; IF: intestinal fluids; IGF: intragastric fluids; MCC: microcrystalline cellulose; PB: phosphate buffer; SMCC: silicified microcrystalline cellulose; USP 40-NF35: United States Pharmacopoeia and National Formulary 2017 edition

The most complex *in vitro* physiological based dissolution systems have also been tested to predict the performance of MR dosage forms. The predictive performance of the Engineered Stomach and Small Intestine (ESIN) model and TNO-TIM models have been demonstrated, but their intrinsic complexity and time-consuming protocols are significant drawbacks.⁶²

Despite the complexity of reproducing the human GI physiology, another major difficulty encountered are the changes associated with GI diseases, which complicate the task of designing *in vitro* methods to assess dosage formulation performance even more, by increasing interindividual variability.³¹

For poorly-soluble compounds, the use of biorelevant media, simulating the GI fluid of healthy subjects, successfully predicted drug absorption. This approach previously extended to the pathophysiological conditions of subjects with Crohn's disease could predict drug dissolution using those biorelevant media.⁷¹ Experimentally obtained dissolution profiles were integrated in physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models, through which drug's PK plasma profile was predicted by integrating ADME processes (absorption, distribution, metabolism, excretion) while considering other parameters such as the physiology of the study subject and *in vitro* or *in silico* ADME data related to the drug and the trial design.

6. Conclusion

Drug release from MR matrix systems dissolution is widely affected by the GI tract physiology and motility. These effects can hardly be reproduced on *in vitro* testing thus hampering IVIVC. On the other hand, the translation of *in vitro* found mechanistic insights in the dissolution of drug particles to the conditions in the GI tract is somehow neglected, thus making the accurate prediction of *in vivo* conditions while performing *in vitro* dissolution testing one of the biggest challenges in matrix tablets development.

For sure an accurate prediction of GI tract conditions applied to oral MR matrix tablets cannot be achieved by compendial media alone. Food components together with fed state induced bile and pancreatic secretions affect the solubility of the drug, concomitantly with the swelling and erosion processes occurring in MR matrix tablets, thus establishing that the prandial state influence on the dissolution rate of the drug must be taken into account. Biorelevant dissolution media containing food contents have shown to be useful regarding the prognostic of *in vivo* drug performance and should therefore be considered to better predict dissolution patterns of drug release from MR matrix tablets.

In spite of that, biorelevant dissolution media are still not capable of effectively reproducing the GI tract conditions as the buffer capacities of various biorelevant dissolution media are at the upper end of the ranges measured *in vivo*, thus higher *in vitro* dissolution rates are likely to occur when compared with the ones occurring *in vivo*.

Besides, parameters such as stress forces and hydrodynamic events have also shown to affect the drug dissolution from oral MR matrix tablets. Major improvements in the development of more biorelevant apparatuses better simulating the stress events related to GI tract contractility and motility, including the transitions that occur along the GI tract transversion of the drug, are likely to achieve higher IVIVC. Nonetheless, there are still obstacles using those biorelevant models as their higher complexity and time-consuming protocols, alongside the greater financial costs, represent major drawbacks in their applicability.

Another major drawback is the interindividual variability caused not only by variations in the GI tract conditions mentioned in this dissertation, but also by numerous GI diseases which highly increase the variability among individuals.

The establishment of *in vivo* predictive *in vitro* methods is extremely important in evaluating variations of compositions and manufacturing processes as well as in developing new drug products. However, there is still some work to do regarding the prediction of the key players in dissolution of MR matrix tablets and their variability in a faster, more accurate

and, therefore, secure way, in order to enable an easier and in greater scale MR matrix tablets development.

7. References

1. Layek, B.; Mandal, S. Natural polysaccharides for controlled delivery of oral therapeutics: a recent update. ISSN: 0144-8617. **Carbohydrate Polymers** 2020, 230: 115617. DOI:10.1016/j.carbpol.2019.115617.
2. Garbacz, G.; Klein, S.; Weitschies, W. A biorelevant dissolution stress test device - background and experiences. ISSN: 1742-5247. **Expert Opinion on Drug Delivery** 2010, 7: 1251-1261. DOI:10.1517/17425247.2010.527943.
3. Kambayashi, A.; Dressman, J. B. A novel in vivo predictive dissolution testing coupled with a modeling and simulation for hydrogel matrix monolithic extended release oral dosage forms. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2019, 138. DOI:10.1016/j.ejps.2019.105044.
4. Merchant, H. A., et al. Predicting the gastrointestinal behaviour of modified-release products: utility of a novel dynamic dissolution test apparatus involving the use of bicarbonate buffers. ISSN: 0378-5173 **International Journal of Pharmaceutics** 2014, 475: 585-591. DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.09.003.
5. Nokhodchi, A.; Asare-Addo, K. Drug release from matrix tablets: physiological parameters and the effect of food. ISSN: 1742-5247. **Expert Opinion on Drug Delivery** 2014, 11: 1401-1418. DOI:10.1517/17425247.2014.924498.
6. Mohylyuk, V., et al. IVVC for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets in Consideration of Biorelevant Mechanical Stress. ISSN: 0724-8741. **Pharmaceutical Research** 2020, 37. DOI:10.1007/s11095-020-02940-7.
7. Kulinowski, P., et al. An understanding of modified release matrix tablets behavior during drug dissolution as the key for prediction of pharmaceutical product performance - case study of multimodal characterization of quetiapine fumarate tablets. ISSN: 0378-5173. **International Journal of Pharmaceutics** 2015, 484: 235-245. DOI:10.1016/j.ijpharm.2015.02.040.
8. Koziolok, M., et al. Development of a bio-relevant dissolution test device simulating mechanical aspects present in the fed stomach. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2014, 57: 250-256. DOI:10.1016/j.ejps.2013.09.004.
9. Greenwood-Van Meerveld, B.; Johnson, A. C.; Grundy, D. Gastrointestinal Physiology and Function. ISSN: 0171-2004. **Handbook of Experimental Pharmacology** 2017, 239: 1-16. DOI:10.1007/164_2016_118.

10. Lindfors, L., et al. Hydrodynamic Effects on Drug Dissolution and Deaggregation in the Small Intestine-A Study with Felodipine as a Model Drug. ISSN: 0022-3549. **Journal of Pharmaceutical Sciences** 2015, 104: 2969-2976. DOI:10.1002/jps.24487.
11. Mudie, D. M., et al. Selection of In Vivo Predictive Dissolution Media Using Drug Substance and Physiological Properties. ISSN: 1550-7416 **AAPS Journal** 2020, 22: 34. DOI:10.1208/s12248-020-0417-8.
12. Hens, B., et al. Evaluation and optimized selection of supersaturating drug delivery systems of posaconazole (BCS class 2b) in the gastrointestinal simulator (GIS): An in vitro-in silico-in vivo approach. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2018, 115: 258-269. DOI:10.1016/j.ejps.2018.01.039.
13. Mudie, D. M.; Amidon, G. L.; Amidon, G. E. Physiological Parameters for Oral Delivery and in Vitro Testing. ISSN: 1543-8384. **Molecular Pharmaceutics** 2010, 7: 1388-1405. DOI:10.1021/mp100149j.
14. Phaechamud, T.; Ritthidej, G. C. Sustained-release from layered matrix system comprising chitosan and xanthan gum. ISSN: 0363-9045. **Drug Development and Industrial Pharmacy** 2007, 33: 595-605. DOI:10.1080/03639040601015521.
15. Efentakis, M.; Dressman, J. B. Gastric juice as a dissolution medium: surface tension and pH. ISSN: 2107-0180. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics** 1998, 23: 97-102. DOI:10.1007/BF03189322.
16. Dressman, J., et al. Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women. ISSN: **Pharmaceutical Research** 1990, 7: 756-761.
17. Kalantzi, L., et al. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies. ISSN: 0724-8741. **Pharmaceutical Research** 2006, 23: 165-176. DOI:10.1007/s11095-005-8476-1.
18. Perez De La Cruz Moreno, M., et al. Characterization of fasted-state human intestinal fluids collected from duodenum and jejunum. ISSN: 0022-3573. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** 2006, 58: 1079-1089. DOI:10.1211/jpp.58.8.0009.
19. Fadda, H. M., et al. Drug Solubility in Luminal Fluids from Different Regions of the Small and Large Intestine of Humans. ISSN: 1543-8384. **Molecular Pharmaceutics** 2010, 7: 1527-1532. DOI:10.1021/mp100198q.
20. Bergström, C. A. S., et al. Early pharmaceutical profiling to predict oral drug absorption: Current status and unmet needs. ISSN: 0928-0987 **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2013, 57: 173-199. DOI:10.1016/j.ejps.2013.10.015.

21. Persson, E. M., et al. The effects of food on the dissolution of poorly soluble drugs in human and in model small intestinal fluids. ISSN: 0724-8741. **Pharmaceutical Research** 2005, 22: 2141-2151. DOI:10.1007/s11095-005-8192-x.
22. Abuhelwa, A. Y.; Foster, D. J. R.; Upton, R. N. A Quantitative Review and Meta-Models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption-Part I: Gastrointestinal pH. ISSN: 1550-7416. **AAPS Journal** 2016, 18: 1309-1321. DOI:10.1208/s12248-016-9952-8.
23. Sheng, J. J.; Mcnamara, D. P.; Amidon, G. L. Toward an In Vivo Dissolution Methodology: A Comparison of Phosphate and Bicarbonate Buffers. ISSN: 1543-8384. **Molecular Pharmaceutics** 2009, 6: 29-39. DOI:10.1021/mp800148u.
24. Pedersen, P. B., et al. Characterization of fasted human gastric fluid for relevant rheological parameters and gastric lipase activities. ISSN: 0939-6411. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 2013, 85: 958-965. DOI:10.1016/j.ejpb.2013.05.007.
25. Clarysse, S., et al. Postprandial evolution in composition and characteristics of human duodenal fluids in different nutritional states. ISSN: 0022-3549 **Journal of Pharmaceutical Sciences** 2009, 98: 1177-1192. DOI:10.1002/jps.21502.
26. Jantratid, E., et al. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. ISSN: 0724-8741. **Pharmaceutical Research** 2008, 25: 1663-1676. DOI:10.1007/s11095-008-9569-4.
27. Marciani, L., et al. Gastric Response to Increased Meal Viscosity Assessed by Echo-Planar Magnetic Resonance Imaging in Humans. ISSN: 0022-3166. **The Journal of Nutrition** 1999, 130: 122-127. DOI:10.1093/jn/130.1.122.
28. Abrahamsson, B., et al. A novel in vitro and numerical analysis of shear-induced drug release from extended-release tablets in the fed stomach. ISSN: 0724-8741. **Pharmaceutical Research** 2005, 22: 1215-1226. DOI:10.1007/s11095-005-5272-x.
29. Kwiatek, M. A., et al. Effect of meal volume and calorie load on postprandial gastric function and emptying: studies under physiological conditions by combined fiber-optic pressure measurement and MRI. ISSN: 0193-1857 **American Journal of Physiology: Gastrointestinal & Liver Physiology** 2009, 297: 894-901. DOI:10.1152/ajpgi.00117.2009.
30. Vrbanac, H.; Krese, A. The influence of different mechanical stress on the release properties of HPMC matrix tablets in sucrose-NaCl media. ISSN: 1773-2247. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** 2019, 54. DOI:10.1016/j.jddst.2019.101246.
31. Mcconnell, E. L.; Fadda, H. M.; Basit, A. W. Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. ISSN: 0378-5173 **International Journal of Pharmaceutics** 2008, 364: 213-226. DOI:10.1016/j.ijpharm.2008.05.012.

32. Dahan, A.; Amidon, G. Gastrointestinal Dissolution and Absorption of Class II Drugs. In: WATERBEEMD H, TESTA B, eds. *Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability*. Vol. 40. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
33. Weitschies, W., et al. Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. ISSN: 0169-409X. **Advanced Drug Delivery Reviews** 2005, 57: 1210-1222. DOI:10.1016/j.addr.2005.01.025.
34. Chessa, S., et al. Application of the Dynamic Gastric Model to evaluate the effect of food on the drug release characteristics of a hydrophilic matrix formulation. ISSN: 0378-5173 **International Journal of Pharmaceutics** 2014, 466: 359-367. DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.03.031.
35. Nokhodchi, A., et al. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. ISSN: 2228-5652. **Bioimpacts** 2012, 2: 175-187. DOI:10.5681/bi.2012.027.
36. Colombo, P., et al. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. ISSN: 1461-5347. **Pharmaceutical Science & Technology Today** 2000, 3: 198-204. DOI:10.1016/S1461-5347(00)00269-8.
37. Varshosaz, J.; Tavakoli, N.; Kheirolahi, F. Use of Hydrophilic Natural Gums in Formulation of Sustained-release Matrix Tablets of Tramadol Hydrochloride. ISSN: 1530-9932. **AAPS PharmSciTech** 2006, 7: E168-E174. DOI:10.1208/pt070124.
38. Ikeuchi, S., et al. Prediction of the Oral Pharmacokinetics and Food Effects of Gabapentin Enacarbil Extended-Release Tablets Using Biorelevant Dissolution Tests. ISSN: 0918-6158. **Biological and Pharmaceutical Bulletin** 2018, 41: 1708-1715. DOI:10.1248/bpb.b18-00456.
39. Nerurkar, J., et al. Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. ISSN: 0939-6411. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 2005, 61: 56-68. DOI:10.1016/j.ejpb.2005.03.003.
40. Maskova, E., et al. Hypromellose - A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. ISSN: 0168-3659. **Journal of Controlled Release** 2020, 324: 695-727. DOI:10.1016/j.jconrel.2020.05.045.
41. Tiwari, S. B., et al. Controlled Release Formulation of Tramadol Hydrochloride Using Hydrophilic and Hydrophobic Matrix System. ISSN: 1530-9932. **AAPS PharmSciTech** 2003, 4: 18-23. DOI:10.1208/pt040331.

42. Sudha, B. S.; Sridhar, B. K.; Srinatha, A. Modulation of tramadol release from a hydrophobic matrix: implications of formulations and processing variables. ISSN: 1530-9932. **AAPS PharmSciTech** 2010, 11: 433-440. DOI:10.1208/s12249-010-9400-5.
43. Maderuelo, C.; Zarzuelo, A.; Lanao, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. ISSN: 0168-3659. **Journal of Controlled Release** 2011, 154: 2-19. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.04.002.
44. Tadikonda, R. R.; Ade, S. Preparation and in vitro evaluation of sustained release bilayered matrix tablets of Valsartan. ISSN: 2278-4357. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** 2020, 9: 1307-1319. DOI:10.20959/wjpps20206-16290.
45. Wen, H., et al. In vitro and in vivo evaluation of controlled-release matrix tablets of highly water-soluble drug applying different mw polyethylene oxides (PEO) as retardants. ISSN: 0363-9045. **Drug Development and Industrial Pharmacy** 2018, 44: 544-552. DOI:10.1080/03639045.2017.1405429.
46. Qin, C., et al. Design and optimization of gastro-floating sustained-release tablet of pregabalin: In vitro and in vivo evaluation. ISSN: 0378-5173. **International Journal of Pharmaceutics** 2018, 545: 37-44. DOI:10.1016/j.ijpharm.2018.04.011.
47. Khan, M. Z. I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. ISSN: 0378-5173. **International Journal of Pharmaceutics** 1996, 140: 131-143. DOI:10.1016/0378-5173(96)04561-9.
48. Culen, M., et al. Designing a dynamic dissolution method: a review of instrumental options and corresponding physiology of stomach and small intestine. ISSN: 0022-3549. **Journal of Pharmaceutical Sciences** 2013, 102: 2995-3017. DOI:10.1002/jps.23494.
49. Welling, P. G.: Effects of food on drug absorption. ISSN: 0199-9885. **Annual Review of Nutrition** 1996, 16: 383-415. DOI:10.1146/annurev.nu.16.070196.002123.
50. Luiking, Y. C., et al. Migrating motor complex cycle duration is determined by gastric or duodenal origin of phase III. ISSN: 0193-1857. **American Journal of Physiology** 1998, 275: G1246-G1251. DOI:10.1152/ajpgi.1998.275.6.G1246.
51. Dressman, J. B. Comparison of Canine and Human Gastrointestinal Physiology. ISSN: 1573-904X. **Pharmaceutical Research** 1986, 3: 123-131. DOI:10.1023/A:1016353705970.
52. Varum, F. J.; Merchant, H. A.; Basit, A. W. Oral modified-release formulations in motion: the relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. ISSN: 0378-5173. **International Journal of Pharmaceutics** 2010, 395: 26-36. DOI:10.1016/j.ijpharm.2010.04.046.

53. Abrahamsson, B., et al. Food effects on tablet disintegration. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2004, 22: 165-172. DOI:10.1016/j.ejps.2004.03.004.
54. Lentz, K. A. Current methods for predicting human food effect. ISSN: 1550-7416. **AAPS Journal** 2008, 10: 282-288. DOI:10.1208/s12248-008-9025-8.
55. Marasanapalle, V. P., et al. Investigation of some factors contributing to negative food effects. ISSN: 0142-2782. **Biopharmaceutics & Drug Disposition** 2009, 30: 71-80. DOI:10.1002/bdd.647.
56. SjöGren, E., et al. In vivo methods for drug absorption - comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2014, 57: 99-151. DOI:10.1016/j.ejps.2014.02.010.
57. Abrahamsson, B.; Roos, K.; Sjögren, J. Investigation of Prandial Effects on Hydrophilic Matrix Tablets. ISSN: 0363-9045. **Drug Development and Industrial Pharmacy** 1999, 25: 765-771. DOI:10.1081/DDC-100102236.
58. Fleisher, D., et al. Drug, Meal and Formulation Interactions Influencing Drug Absorption After Oral Administration. ISSN: 1179-1926. **Clinical Pharmacokinetics** 1999, 36: 233-254. DOI:10.2165/00003088-199936030-00004.
59. Vrbanac, H., et al. Mechanistic study of model drug release from HPMC matrices in fed gastric media. ISSN: 1773-2247. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** 2020, 60. DOI:10.1016/j.jddst.2020.102034.
60. Mason, L. M., et al. Use of the Dynamic Gastric Model as a tool for investigating fed and fasted sensitivities of low polymer content hydrophilic matrix formulations. ISSN: 0378-5173. **International Journal of Pharmaceutics** 2016, 510: 210-220. DOI:10.1016/j.ijpharm.2016.06.034.
61. Reppas, C., et al. Dissolution testing of modified release products with biorelevant media: An OrBiTo ring study using the USP apparatus III and IV. ISSN: 0939-6411. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 2020, 156: 40-49. DOI:10.1016/j.ejpb.2020.08.025.
62. Bermejo, M., et al. Oral controlled release dosage forms: Dissolution versus diffusion. ISSN: 1742-5247. **Expert Opinion on Drug Delivery** 2020, 17: 791-803. DOI:10.1080/17425247.2020.1750593.
63. Kostewicz, E. S., et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2013, 57: 342-366. DOI:10.1016/j.ejps.2013.08.024.

64. Klumpp, L.; Leigh, M.; Dressman, J. Dissolution behavior of various drugs in different FaSSIF versions. ISSN: 0928-0987 **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2020, 142. DOI:10.1016/j.ejps.2019.105138.
65. Otsuka, K.; Shono, Y.; Dressman, J. Coupling biorelevant dissolution methods with physiologically based pharmacokinetic modelling to forecast in-vivo performance of solid oral dosage forms. ISSN: 0022-3573. **Journal of Pharmacy and Pharmacology** 2013, 65: 937-952. DOI:10.1111/jphp.12059.
66. Markopoulos, C., et al. In-vitro simulation of luminal conditions for evaluation of performance of oral drug products: Choosing the appropriate test media. ISSN: 0939-6411. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** 2015, 93: 173-182. DOI:10.1016/j.ejpb.2015.03.009.
67. Danielak, D., et al. Physiologically Based Dissolution Testing in a Drug Development Process-a Case Study of a Successful Application in a Bioequivalence Study of Trazodone ER Formulations Under Fed Conditions. ISSN: 1530-9932. **AAPS PharmSciTech** 2020, 21: 161. DOI:10.1208/s12249-020-01662-8.
68. Gao, Z., et al. Effects of Dissolution Medium pH and Simulated Gastrointestinal Contraction on Drug Release From Nifedipine Extended-Release Tablets. ISSN: 0022-3549. **Journal of Pharmaceutical Sciences** 2019, 108: 1189-1194. DOI:10.1016/j.xphs.2018.10.014.
69. Wilkins, C. A.; Du Plessis, L. H.; Viljoen, J. M. Investigating In Vitro and Ex Vivo Properties of Artemether/Lumefantrine Double-Fixed Dose Combination Lipid Matrix Tablets Prepared by Hot Fusion. ISSN: 1999-4923. **Pharmaceutics** 2021, 13. DOI:10.3390/pharmaceutics13070922.
70. Juszczak, E., et al. Development and Bio-Predictive Evaluation of Biopharmaceutical Properties of Sustained-Release Tablets with a Novel GPR40 Agonist for a First-in-Human Clinical Trial. ISSN: 1999-4923. **Pharmaceutics** 2021, 13. DOI:10.3390/pharmaceutics13060804.
71. Effinger, A., et al. Predicting budesonide performance in healthy subjects and patients with Crohn's disease using biorelevant in vitro dissolution testing and PBPK modeling. ISSN: 0928-0987. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 2020, 157. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105617.