

Eu, Filipe Xavier Capaz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011159285, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 14 de Setembro de 2016

O Aluno

(Filipe Xavier Capaz)

O Orientador

(Doutor João Carlos Canotilho Lage)

O Aluno

(Filipe Xavier Capaz)

ÍNDICE	
Lista de Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	5
Introdução	6
O que são Co-Cristais Farmacêuticos?.....	7
Vantagens e Desvantagens dos Co-Cristais Farmacêuticos	8
Regulamentação	9
Definição da EMA	9
Requisitos da EMA.....	10
Definição da FDA.....	12
Requisitos da FDA	12
Propriedade Intelectual	13
Patentear Co-cristais Farmacêuticos.....	14
Patentes já existentes.....	16
Portugal	16
Exemplos de Co-cristais Farmacêuticos na Terapêutica Atual	18
Perspetivas Futuras.....	18
Conclusão.....	20
Bibliografia	21

LISTA DE ABREVIATURAS

FDA – *Food and Drugs Administration*

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

CHMP – Comité de Medicamentos de Uso Humano

CVMP – Comité de Medicamentos de Uso Veterinário

ASMF – *Active Substance Master File*

RESUMO

A aplicação de co-cristais na indústria farmacêutica é uma prática recente que se vem expandido ao longo do tempo, devido às suas vantagens claras em relação a técnicas já bem estabelecidas como a formação de sais. Até há relativamente pouco tempo a sua inserção no plano regulamentar ainda não estava bem determinada, mas recentemente têm sido publicadas as primeiras diretrizes emitidas pelas entidades reguladoras e direcionadas para o uso desta tecnologia no sector farmacêutico.

O objetivo deste trabalho é analisar essas diretrizes, bem como a patenteabilidade desta tecnologia e a sua aplicação atual no sector farmacêutico.

ABSTRACT

The application of co-crystals in the pharmaceutical industry is a recent practice that is currently expanding, due to its obvious advantages in relation to well-established techniques like the salt formation. Until recently, its insertion in the regulatory field was not yet determined, but recently the first guidelines issued by the regulatory agencies were published concerning the use of this technology in the pharmaceutical field.

The purpose of this essay is to analyse this guidelines, as well as the patentability of this technology and its current use in the pharmaceutical field.

INTRODUÇÃO

Um dos vários problemas que afetam o desenvolvimento e a formulação de novas formas farmacêuticas é a incapacidade de muitas substâncias ativas para passar as várias barreiras fisiológicas que o nosso organismo possui para chegarem ao local de ação. A indústria farmacêutica tem desenvolvido ao longo do tempo várias estratégias para resolver esse impasse, nomeadamente através da junção da substância ativa a uma outra, inerte, de forma a melhorar a sua absorção e facilitar a passagem das barreiras fisiológicas. Tradicionalmente, a indústria utiliza a formação de sais da substância ativa para melhorar a biodisponibilidade, o perfil de segurança e a eficácia da substância ativa, mas esta estratégia vem acompanhada de vários obstáculos, já que nem todas as substâncias ativas conseguem formar sais com interesse terapêutico. A utilização de co-cristais veio aumentar o número de possíveis combinações de substâncias diferentes, e por conseguinte, o número de possíveis moléculas com interesse terapêutico e que apresentam uma melhor biodisponibilidade, eficácia ou segurança do que os medicamentos atualmente presentes no mercado. Apesar destas vantagens, a realidade regulamentar atual do setor farmacêutico pode revelar-se uma barreira à introdução desta tecnologia.

O QUE SÃO CO-CRISTAIS FARMACÊUTICOS?

A definição do que é um co-cristal tem-se alterado à medida que a investigação e o conhecimento dos mesmos avança. Uma das definições encontradas é a de que “um co-cristal farmacêutico é um único sólido cristalino que possui na sua rede cristalina duas moléculas neutras, sendo uma delas uma substância ativa e a outra um co-formador. Os co-formadores podem ser um excipiente escolhido para o efeito ou uma outra substância ativa” (Sekhon, 2009). Em relação aos casos em que duas ou mais substâncias ativas existem num único co-cristal, estes foram definidos recentemente como “complexos supramoleculares sólidos cristalinos dissociáveis compreendendo dois ou mais componentes terapeuticamente eficazes, em que os componentes podem interagir predominantemente via interações não iónicas e raramente por interações híbridas (uma combinação de interações iónicas e não iónicas envolvendo a transferência parcial de prótons e ligações de hidrogénio) com ou sem a presença de moléculas de solvato” (Thipparaboina *et al.*, 2016). Os co-cristais podem ter diferentes propriedades do que os cristais dos componentes individuais. Além disso, os co-cristais podem ter estruturas cristalinas diferentes do que os componentes no seu estado puro, conter padrões de arranjo intermolecular diferentes, e como tal muitas vezes exibem propriedades físicas vastamente diferentes do que os componentes no seu estado puro. Devido a essas características, os co-cristais são uma alternativa aos sais quando estes não têm propriedades apropriadas no seu estado sólido ou não conseguem formar-se devido à ausência de locais de ionização. Co-cristais com a mesma substância ativa terão propriedades físicas muito diferentes dependendo da natureza do co-formador, o que permite obter vários co-cristais da mesma substância, com propriedades físicas diferentes, e incorporá-los em variadas formulações utilizando o melhor co-cristal para cada formulação (Sekhon, 2009).

A forma mais óbvia de produzir um co-cristal farmacêutico é simplesmente cristalizar a substância ativa a partir de uma solução supersaturada na presença de co-formador. Frequentemente, a supersaturação é obtida arrefecendo lentamente uma mistura subsaturada até ser atingido o limite de solubilidade. Processos alternativos podem envolver a difusão lenta dos dois componentes juntos através de um gradiente de concentração líquida a temperatura constante, embora não costume formar desta maneira co-cristais com maior solubilidade do que os componentes em estado puro. É também possível formar co-cristais através de moagem dos dois compostos com ajuda de gotas de solvente, entre várias outras formas (Steed, 2013).

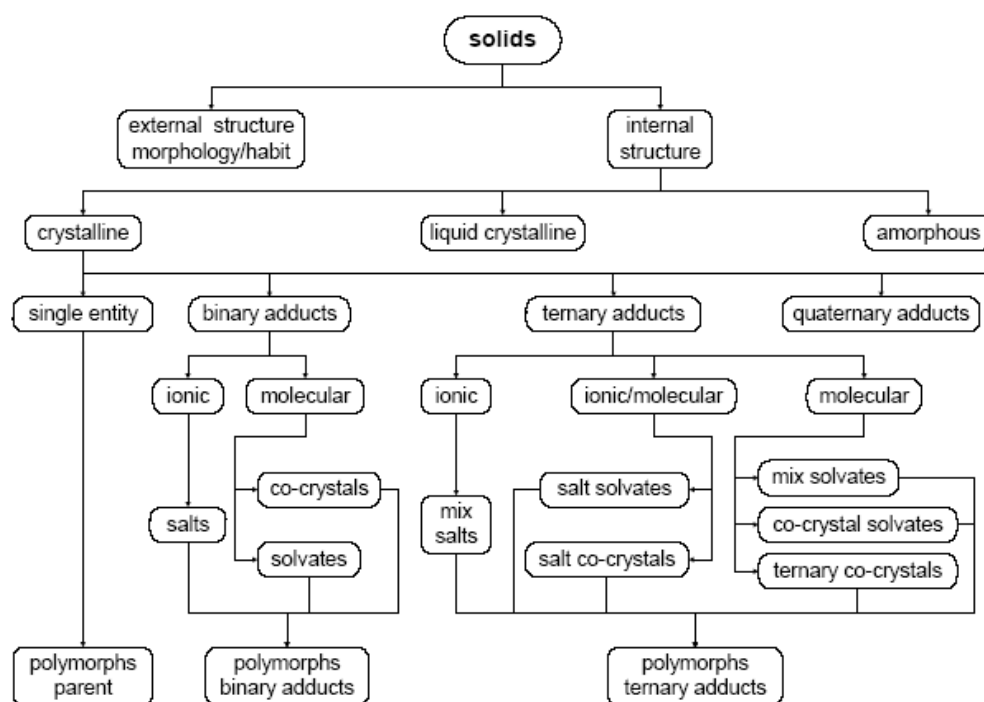


FIGURA 1 SUB-DIVISÃO DE FORMAS SÓLIDAS (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015)

VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS CO-CRISTAIS FARMACÊUTICOS

Os co-cristais possuem certas vantagens em relação a outras formas sólidas, como os sais. Uma delas é a possibilidade de todas as substâncias ativas poderem potencialmente formar co-cristais, incluindo moléculas ácidas, básicas e não ionizáveis. Outra é o grande número de co-formadores potenciais que podem ser considerados não tóxicos, o que aumenta o número de co-cristais em relação aos sais para uma dada substância. É também importante referir que, enquanto que a formação de sais é dirigida a apenas um grupo funcional, os co-cristais utilizam vários grupos funcionais na mesma molécula. Isto também permite que se formem compostos ternários e quaternários, em vez de apenas compostos binários como nos sais (Yadav *et al.*, 2009). Embora em teoria o número de co-cristais potenciais excedam em largo número o de sais para uma dada substância ativa, na prática, nem todas as combinações possíveis formaram um sal ou um co-cristal (Trask, 2007). Os co-cristais, tal como os sais, possuem diferentes propriedades físicas do que as substâncias que lhes deram origem, podendo ser assim utilizados para melhorar vários parâmetros físicos como a solubilidade, a biodisponibilidade, a estabilidade, entre outros.

Embora possuam várias vantagens na melhoria das propriedades físicas, alguns co-cristais podem dissociar e precipitar quando da sua dissolução, ou quando armazenados em certas condições, sendo um obstáculo à utilização desta tecnologia. Outra das preocupações

em relação a estas formas cristalinas é a possibilidade de se alterarem durante o processo de manufatura da forma farmacêutica. A moagem, particularmente a moagem com gota de solvente, é um meio eficaz de sintetizar co-cristais, mas a moagem também é um método utilizado para reduzir o tamanho de partícula na produção de substâncias ativas. Por conseguinte, existe a possibilidade de ocorrer uma alteração da estrutura cristalina do co-cristal durante o processo de fabrico da forma farmacêutica (Trask, 2007). Outra das dificuldades que são difíceis de ultrapassar prende-se com o elevado número de co-cristais, o que leva também a que se tenha de fazer um *screening* exaustivo de forma a encontrar o co-cristal ótimo para desenvolver e incorporar na forma farmacêutica.

Assim, embora esta tecnologia apresente muitas vantagens, especialmente se comparada à utilização de sais, também possui desvantagens que ainda têm que ser mitigadas de forma a podermos aplicar eficientemente os co-cristais na produção de medicamentos.

REGULAMENTAÇÃO

Até há poucos anos, a noção de co-cristais e o seu lugar na regulamentação farmacêutica não estavam bem estabelecidos. Uma das questões da altura era se os co-cristais eram vistos pelas entidades reguladores como misturas, estando assim abrangidos pelas diretivas respeitantes às mesmas, ou se eram vistos como novas entidades químicas, sendo necessário realizar todos os testes de segurança e toxicológicos requeridos (Steed, 2013). Para esclarecer estas dúvidas, as duas entidades reguladoras mais proeminentes, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) publicaram dois documentos de apoio às indústrias acerca deste tema.

O “*Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products*”, publicado pela EMA em 21 de Maio de 2015, tem como objetivo transmitir a opinião atual do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e do Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP) acerca da utilização de co-cristais para o desenvolvimento de medicamento. Em paralelo, a FDA publicou, em Abril de 2013, a “*Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals*”, com o mesmo objetivo. Embora com um propósito em comum, estes dois documentos apresentam diferenças marcadas em relação à definição de co-cristais e dos requisitos necessários para serem utilizados.

DEFINIÇÃO DA EMA

Segundo a EMA (2015), “embora a definição detalhada de co-cristais ainda está em debate na literatura científica, estes são geralmente definidos como estruturas cristalinas homogêneas (fase única) constituídas por dois ou mais componentes numa razão estequiométrica definida onde o arranjo da rede cristalina não é baseado em ligações iônicas (como nos sais). Os componentes de um co-cristal podem, de qualquer das formas, ser neutros ou ionizados. No campo das ciências farmacêuticas, em que pelo um dos componentes na rede cristalina é uma substância ativa designada, estas estruturas também são referidas como co-cristais farmacêuticos. Os componentes não-ativos num co-cristal farmacêutico são chamados de co-formadores”. Com base neste texto, podemos verificar que a definição de co-cristais, segundo a EMA, é mais abrangente do que a definição da FDA, referida abaixo. Além de permitir a existência de mais do que uma substância ativa no mesmo co-cristal, não colocando nenhum limite superior, também não restringe a presença no co-cristal a apenas moléculas no seu estado neutro. Em termos regulatórios, os co-cristais são classificados como substâncias ativas. A EMA considera também possível registar um co-cristal como uma nova substância ativa bem como registá-lo como um medicamento genérico. Esse facto facilita a inserção dos co-cristais no mercado farmacêutico europeu, podendo assim fomentar a inovação e o desenvolvimento nesta área emergente e promissora, bem como a aposta no mercado europeu pelas indústrias farmacêuticas.

REQUISITOS DA EMA

A EMA adotou uma postura bastante permissiva quando comparada com a FDA em relação ao que considera ser um co-cristal, levando assim a que os requisitos sejam diferentes entre as duas agências. Através da análise do documento, é possível concluir o seguinte:

- Um co-cristal pode ser usado para produzir um medicamento genérico da mesma forma que um sal, já que estes são unidos por interações fracas que na maioria dos casos são quebradas na dissolução. Assim, em relação à administração oral, a dissolução de um co-cristal irá levar a libertação da mesma substância ativa do medicamento de referência, sendo necessário apenas realizar ensaios de bioequivalência. Caso o co-cristal difira em relação ao medicamento de referência em termos de segurança e eficácia, já não pode ser usado como princípio ativo do medicamento genérico. Isto também é aplicável a outras vias de administração (European Medicines Agency, 2015).
- Nos casos em que um co-cristal apresente um perfil de segurança e eficácia diferente da substância ativa que lhe deu origem, este será considerado uma nova substância

ativa, sendo necessário então realizar todas as etapas regulamentares que isso implica. O mesmo se aplica caso o paciente seja exposto a uma nova fração terapêutica quando comparada com os medicamentos atualmente autorizados na União Europeia (European Medicines Agency, 2015).

- Dentro de uma mesma autorização de introdução no mercado, deve ser usado o mesmo co-cristal, não podendo ser usados dois co-cristais diferentes, mesmo que libertem a mesma substância ativa após dissolução (European Medicines Agency, 2015).
- A formação de co-cristais, tal como a dos sais, é normalmente sujeita ao cumprimento da parte II do Guia de Boas Práticas de Fabrico da União Europeia (substâncias ativas) e da ICH Q7. No entanto, em casos mais raros em que um co-cristal se forme num passo durante o fabrico do produto acabado, como numa granulação húmida ou numa extrusão a quente, a formação enquadra-se na parte I do Guia de Boas Práticas de Fabrico da União Europeia (produto acabado), enquanto a parte II aplica-se aos componentes ativos que formaram o co-cristal (European Medicines Agency, 2015).
- É possível apresentar um único ASMF (*Active Substance Master File*) para um co-cristal (European Medicines Agency, 2015).
- Os co-formadores, como qualquer componente de um medicamento, devem ter a sua eficácia e qualidade assegurada. Se não tiverem sido usados anteriormente em medicamentos na União Europeia / Espaço Económico Europeu, o seu uso deve ser justificado. Isto pode ser documentado de maneira igual a um novo excipiente (European Medicines Agency, 2015).
- Nos casos em que o co-cristal é formado por duas substâncias ativas, o medicamento resultante deve ser submetido como uma combinação de dose fixa. O co-cristal deve ser caracterizado a partir de um ponto de vista químico e farmacêutico, e as substâncias ativas individuais devem ser documentadas em linha com as recomendações correntes sobre combinações de dose fixa. É requerida uma justificação cuidadosa da razão de doses das substâncias ativas individuais dado que esta é determinada e restrita pela estequiometria relativa dentro do co-cristal. Deve ser discutida a influência da co-cristalização na biodisponibilidade das substâncias ativas individuais (European Medicines Agency, 2015).
- Em termos de documentação necessária, os co-cristais apresentam similaridade em relação aos sais. Assim, toda a informação de qualidade deve ser fornecida na parte 3.2.S do dossier. Pode ser também usado o ASMF, caso seja possível. Deve ser discutida a aceitabilidade farmacêutica dos co-formadores. A formação do co-cristal deve ser

suportada por resultados de técnicas analíticas, de forma a excluir a possibilidade da formação de uma mistura puramente física de dois ou mais componentes cristalinos. A forma sólida da substância ativa deve ser discutida no módulo 3.2.P em relação ao seu destino durante o fabrico do produto acabado. Quando for relevante para o desempenho do produto, deve ser avaliada a preservação do co-cristal e se for apropriado esta deve ser confirmada experimentalmente (European Medicines Agency, 2015).

É possível concluir que a EMA avaliou várias questões possíveis de ser levantadas acerca da regulamentação dos co-cristais, tendo até solicitado a opinião do sector da indústria farmacêutica (European Medicines Agency, 2015). O resultado foi um documento bastante abrangente, e que fornece à indústria farmacêutica toda a informação necessária acerca da posição da EMA em relação à utilização desta tecnologia no campo farmacêutico.

DEFINIÇÃO DA FDA

Segundo a FDA (2013), co-cristais são considerados sólidos cristalinos compostos por duas ou mais moléculas na mesma rede cristalina, sendo uma dessas moléculas uma substância ativa e a outra um composto neutro (também designado de co-formador). Os componentes de um co-cristal estão num estado neutro e interagem através de ligações não iónicas. A FDA define assim os co-cristais como complexos moleculares “API-excipientes” dissociáveis. Estes co-cristais não são considerados novas moléculas químicas, sendo em vez disso considerados intermediários, mesmo que difiram em termos de eficácia e/ou segurança da substância ativa presente na sua estrutura. Além de impedir assim o registo de um co-cristal como nova substância ativa, a FDA restringe também a presença de substâncias ativas a apenas uma, sendo que os componentes devem existir num estado neutro. Isto impossibilita o uso de co-cristais em combinações de dose fixa, sendo uma das aplicações promissoras desta tecnologia (Thipparaboina *et al.*, 2016). Desta forma, é possível afirmar que um co-cristal aceite como tal pela EMA e passível de ser incorporado numa forma farmacêutica pode não ser aceite pela FDA.

REQUISITOS DA FDA

A FDA apresenta requisitos específicos para proceder à aplicação de NDAs (*new drug applications*) e ANDAs (*abbreviated new drug applications*) que contenham um co-cristal na sua

formulação. As empresas que desejem ter um medicamento que contenha um co-cristal no mercado americano devem apresentar documentos que suportem o seguinte:

- Uma conclusão de que o componente API com os componentes excipientes no co-cristal existem nos seus estados neutros e interagem através de interações iônicas;
- Garantia de que ocorre a dissociação completa do API dos seus excipientes antes de chegarem ao local de ação da atividade farmacológica (Food and Drugs Administration, 2013).

A FDA estabelece também o seguinte: “o tipo e extensão dos testes de caracterização e libertação realizados na substância ativa, no co-cristal intermediário, ou ambos deve ser suficiente para assegurar a identidade, dosagem, qualidade e pureza da substância ativa, intermediários críticos do processo, e do medicamento. Independentemente de o co-cristal ser fabricado numa instalação de fabrico de substância ativa ou numa tipicamente usada para produzir medicamentos (forma de dosagem), o co-cristal deve ser produzido numa instalação que opere em concordância com as boas práticas de fabrico atuais” (Food and Drugs Administration, 2013).

PROPRIEDADE INTELECTUAL

O mercado farmacêutico é muito competitivo. As indústrias estão sempre a desenvolver novos princípios ativos, novas formulações e novos processos de síntese, de forma a obter uma vantagem em relação aos concorrentes. De forma a não só obter, mas também manter essa vantagem competitiva, torna-se fulcral proteger essas novas descobertas através de um sistema de patentes.

Uma patente é um documento legal que confere ao seu titular o direito, num determinado país e por um período de tempo determinado, de prevenir outros de explorar a invenção contemplada na patente para propósitos comerciais sem a sua autorização. Para que as invenções sejam passíveis de ser patenteáveis, têm de possuir três atributos: serem novidade, terem um passo inventivo (não serem óbvias) e serem suscetíveis de aplicação industrial (European Patent Office, 2015).

Uma invenção é considerada novidade se não fizer parte do “*state of the art*”. O “*state of the art*” compreende tudo que está disponibilizado ao público em qualquer lugar do mundo através de uma descrição escrita ou oral, através do uso, ou de qualquer outra forma, antes

da data de aplicação do pedido de patente. No entanto, a novidade é apenas prejudicada por algo que é claramente divulgado a uma pessoa especializada através de uma única fonte de técnica anterior, por exemplo, através de um pedido de patente anterior. Existe apenas duas situações em que uma divulgação anterior não prejudica a patenteabilidade de uma invenção, em relação a patentes a nível europeu:

- se a divulgação ocorreu há não mais de 6 meses antes do pedido de patente e foi devido a um abuso evidente em relação ao requerente;
- se a divulgação ocorreu para a mostra do conteúdo da patente numa exposição dentro dos termos da Convenção de Paris.

À parte destes dois casos, qualquer divulgação anterior à data do pedido de patente pode ser citada contra o requerente como sendo parte do “state of the art”, mesmo que tenha sido o próprio requerente o responsável pela divulgação (European Patent Office, 2015).

Uma invenção possui um passo inventivo se não for óbvio para uma pessoa especializada e tendo em conta os conhecimentos atuais (por exemplo, combinando informação de várias patentes e/ou artigos científicos) (European Patent Office, 2015).

Por fim, uma invenção deve ser suscetível de aplicação industrial, ou seja, o objeto da invenção deve poder ser fabricado ou utilizado em qualquer tipo de indústria.

Mesmo reunindo todos estes requisitos, ainda deve ser determinada a existência de mercado para a invenção. Nem toda a invenção nova é necessariamente melhor do que a alternativa existente no mercado. A questão “deve ser patenteado?” é mais importante do que a questão “pode ser patenteado?” (Schröder, 2013).

PATENTEAR CO-CRISTAIS FARMACÊUTICOS

Tal como é necessário para qualquer pedido de patente, uma indústria que pretenda pedir uma patente para um co-cristal farmacêutico deve provar que este é novo, tem um passo inventivo e é suscetível de aplicação industrial.

Em relação ao conceito de novidade, é de esperar que os co-cristais cumpram esse requisito da mesma forma que os sais. Assim, desde que o co-cristal em questão não tenha sido descrito anteriormente, satisfará o requisito de novidade. Isto, conjugado com a maior quantidade de co-cristais de uma substância ativa que é possível formar em relação a sais dessa mesma substância, oferece aos co-cristais uma vantagem teórica em relação aos sais, embora como já foi referido, nem todas as combinações possíveis darão origem a um cristal viável (Trask, 2007).

Para cumprir o requisito de passo inventivo nas formas cristalinas, é possível fazer a analogia com o conceito de previsibilidade, ou seja, se for possível prever a estrutura que um determinado co-cristal irá tomar antes da visualização da mesma, este não cumpre o requisito de passo inventivo. Um relatório recente testou a capacidade dos cristalógrafos, as pessoas mais habilitadas na arte, de prever qual a estrutura de dois cristais separados a partir de várias possibilidades obtidas através de modelos computacionais, e em ambos os casos a estrutura observada experimentalmente foi a que obteve menos votos. Os métodos computacionais permitem obter milhares de estruturas plausíveis de cristalização para uma dada molécula e organizá-las por probabilidade de formação, mas mesmo assim ainda não foram obtidas previsões fiáveis. No caso dos co-cristais essa tarefa é ainda mais complicada, pois a interação intermolecular ocorre não apenas com moléculas iguais, mas sim com duas moléculas diferentes, aumentando assim o número de estruturas possíveis. Considerando os desafios na previsão da estrutura dos co-cristais, estes por enquanto cumprem o requisito de passo inventivo, embora que possivelmente num futuro próximo se torne possível a sua previsão (Trask, 2007).

Os co-cristais, tal como os sais, partilham a indicação terapêutica da substância ativa inserida na sua estrutura, com a vantagem de oferecerem mais oportunidades para o melhoramento das propriedades físicas do composto. Os co-cristais podem também melhorar o perfil de dissolução da substância ativa, que por sua vez irá influenciar a biodisponibilidade da mesma. Assim, co-cristais com um perfil de dissolução superior em relação à substância ativa pode oferecer uma melhoria na terapêutica em comparação à molécula sozinha. Os co-cristais também são usados para aumentar a estabilidade de uma substância ativa, facilitar o desenvolvimento farmacêutico e a incorporação da substância ativa na forma farmacêutica desejada. Além destes parâmetros, os co-cristais podem ser utilizados para melhorar do ponto de vista terapêutico vários parâmetros essenciais como a higroscopicidade, a estabilidade química, a compressibilidade, a fluidez, entre outros, facilitando assim o seu desenvolvimento farmacêutico, e expandindo o número de apresentações no mercado de uma dada substância ativa. Deste modo, os co-cristais podem facilmente cumprir o requisito de aplicação industrial.

Podemos então concluir que, em termos de patenteabilidade, os co-cristais possuem uma vantagem em relação a outras formas sólidas, como os sais, devido à imprevisibilidade da sua estrutura, o que faz com que o passo inventivo necessário seja mais fácil de provar. Esta característica dos co-cristais é uma “faca de dois gumes” para a indústria farmacêutica, visto que, embora exista maior facilidade em obter a patente do co-cristal, torna-se também muito mais difícil para as indústrias que possuam substâncias ativas inovadoras prever os co-cristais possíveis de serem formados, de forma a poder proteger a sua exclusividade. Para tal, precisam

de dispensar bastantes recursos a fazer o *screening* de todos os co-cristais possíveis de se formarem, sendo que mesmo após realizada essa tarefa, é provável que ainda exista a possibilidade de aparecer um co-cristal desconhecido produzido pela concorrência. A criação de métodos informáticos de *screening* e a melhoria dos procedimentos experimentais deverá provar-se um recurso valioso para a indústria de um ponto de vista científico e económico (Trask, 2007).

PATENTES JÁ EXISTENTES

Uma pesquisa na base de dados PATENTSCOPE no dia 04.04.2016, com filtros de origem norte-americana da patente e língua inglesa e com a chave “pharmaceutical co-crystal” obteve 197 resultados. Em comparação, uma pesquisa com os mesmos filtros por “pharmaceutical salt” obteve 20.871 resultados. A retirada dos filtros, optando por uma pesquisa a nível mundial, gerou 425 resultados para o termo “pharmaceutical co-crystal” e 39.650 para o termo “pharmaceutical salt”. Uma pesquisa com filtro de origem central europeia (EPO) da patente na mesma base de dados com a chave “pharmaceutical co-crystal” obteve 39 resultados, enquanto que “pharmaceutical salt” obteve 4.630 resultados. Com filtro de origem portuguesa e língua portuguesa, obteve-se 2 resultados na pesquisa por “co-cristal”, e 115 resultados para a pesquisa de “sal farmacêutico”. Esta diminuta quantidade de resultados pode dever-se à escolha por parte da indústria farmacêutica de expandir a proteção intelectual em termos geográficos através de uma patente europeia em detrimento de pedir várias patentes nacionais. De notar também a preferência da indústria farmacêutica por patentear as suas invenções nos Estados Unidos da América, provavelmente devido à maior atratividade do mercado farmacêutico norte-americano. Em relação à diferença acentuada no número de patentes contendo o termo “pharmaceutical salt” em comparação com patentes contendo o termo “pharmaceutical co-crystal”, pode não dever-se a uma maior dificuldade de patenteabilidade da parte dos co-cristais, mas possivelmente ao facto de apenas recentemente as agências reguladoras se pronunciarem em relação ao tema, bem como à maior “juventude” dos co-cristais em termos de tecnologia aplicável ao campo farmacêutico.

PORTUGAL

Existem atualmente duas patentes em Portugal contendo no seu texto a expressão “co-cristal farmacêutico”. Uma dessas patentes, com data de publicação de 28.07.2015, é relativa a um processo de redução e controlo do tamanho de partícula, sendo que “este

processo pode também ser aplicado de uma maneira controlada para gerar novas formas polimórficas tais como cristais” (Villax *et al.*, 2015). A segunda patente incorpora em si vários co-cristais de compostos de fórmula (I). Na patente é descrita a síntese de 4 co-cristais e 5 núcleos de cristalização de co-cristais, tendo-se usado como co-formadores o ácido fosfórico, a isonicotinamida e o ácido acético. Estes compostos estão descritos na patente como tendo utilidade no tratamento de estados e condições patológicas mediadas pela função do recetor de glucocorticoides ou que beneficiariam da modulação do recetor de glucocorticoides. Especifica também que os compostos têm atividade anti-inflamatória e antialérgica, imunossupressora e antiploriferativa. Refere-se na patente como possíveis campos terapêuticos:

- Doenças pulmonares;
- Doenças reumáticas;
- Doenças alérgicas;
- Doenças vasculíticas;
- Doenças dermatológicas;
- Doenças renais;
- Doenças hepáticas;
- Doenças gastrointestinais;
- Doenças proctológicas;
- Doenças oculares;
- Doenças da área do ouvido, nariz e garganta;
- Doenças neurológicas;
- Doenças sanguíneas;
- Doenças tumorais;
- Doenças endócrinas;
- Transplante de órgão e tecido e doenças do enxerto contra o hospedeiro;
- Estados graves de choque;
- Terapia de substituição de glucocorticoides;
- Dor de origem inflamatória;
- Vários outros estados ou patologias (Razavi *et al.*, 2011).

Podemos ver por esta lista exaustiva que o requerente quis abranger ao máximo as possíveis aplicações da sua invenção, de forma a poder proteger o seu uso na terapêutica. Para tal, descreveu todas as possíveis aplicações de um modulador do recetor dos glucocorticoides na terapêutica atual.

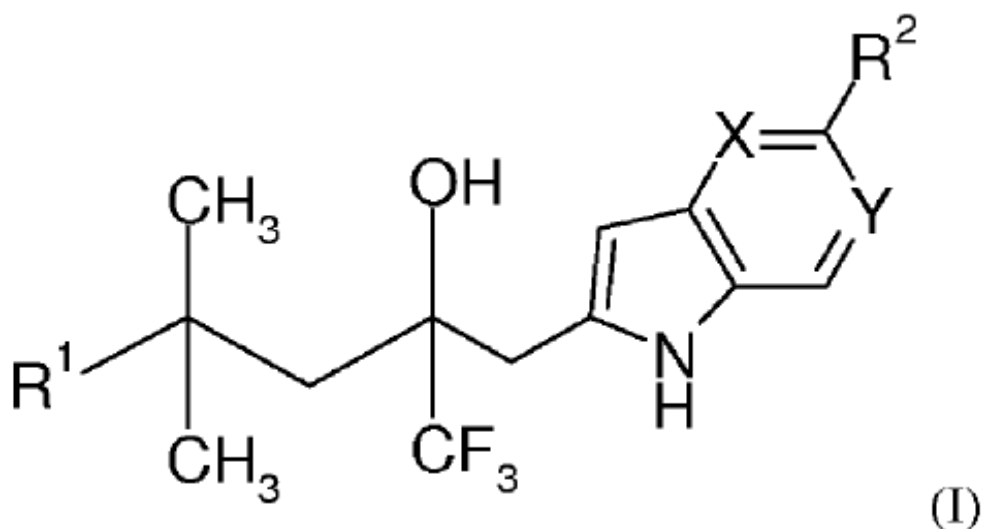


FIGURA 2 ESTRUTURA DE COMPOSTO DA FÓRMULA (I) (RAZAVI <I>ET AL.</I>, 2011)

EXEMPLOS DE CO-CRISTAIS FARMACÊUTICOS NA TERAPÊUTICA ATUAL

Os co-cristais são já uma realidade na terapêutica atual, embora ainda sejam um número diminuto. Temos como exemplo o Entresto[®], um medicamento desenvolvido pela Novartis e aprovado pela FDA em 2015 para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Este medicamento tem dois princípios ativos, sacubitril monossódico e valsartan dissódico, unidos num co-cristal iônico (Duggirala *et al.*, 2016). Existe também um co-cristal de ertugliflozina e ácido L-piroglutâmico, desenvolvido em parceria pela Pfizer e pela Merck, em fase 3 dos ensaios clínicos (Duggirala *et al.*, 2016). Estão também presentes no panorama terapêutico casos de medicamentos que foram considerados sais aquando do início da sua comercialização, mas que podem ser considerados co-cristais. Dentro destes casos estão incluídos o citrato de cafeína, Depakote (o co-cristal de valproato de sódio com ácido valpróico) e o oxalato de Escitalopram (Prasad e Rakesh, 2012).

PERSPETIVAS FUTURAS

Os co-cristais são uma tecnologia bastante promissora, e que pode ser usada de várias formas. Existem muitos ensaios clínicos que estão a avaliar a utilidade dos nutracêuticos em várias doenças. A combinação desses nutracêuticos com fármacos atualmente existentes no mercado por meio da co-cristalização pode levar à criação de híbridos sinérgicos, fortalecendo os efeitos benéficos e diminuindo os efeitos adversos da terapêutica atual. Os co-cristais iônicos podem também oferecer novas plataformas para o desenvolvimento de híbridos

terapêuticos, sendo que o possível potencial dos sais de lítio e de magnésio para formar co-cristais pode fornecer novas terapêuticas para o tratamento de várias perturbações psiquiátricas e dor neuropática, respetivamente. Outra vertente a explorar é a síntese de nano co-cristais. De todos os produtos baseados em nanotecnologia, os nanocristais têm sido os mais bem-sucedidos, e recentemente têm sido produzidos os primeiros nano co-cristais. Estas formulações demonstraram uma libertação e absorção mais rápida quando comparadas com as formulações de referência. Duas das áreas terapêuticas em vista para esta tecnologia são o cancro e a dor (Thipparaboina *et al.*, 2016). Esta tecnologia tem assim um enorme potencial, apenas limitado pela inventividade humana e pela disponibilidade da indústria farmacêutica em despender recursos no seu desenvolvimento.

CONCLUSÃO

Nesta monografia abordou-se o assunto da regulamentação e propriedade intelectual dos co-cristais. É possível concluir que esta tecnologia é aplicável do ponto de vista regulatório, e é suscetível de patenteação, sendo necessário apenas uma maior adoção desta tecnologia por parte da indústria farmacêutica. Porém, nos Estados Unidos da América ainda existem barreiras em termos regulamentares em relação à utilização de co-cristais.

A realização desta monografia permitiu-me expandir o conhecimento na área dos co-cristais, bem como da regulamentação e da propriedade intelectual em geral, aumentando também a minha capacidade de pesquisa e seleção de informação.

Bibliografia

1. DUGGIRALA, Naga K. *et al.* - **Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines.** Chem. Commun. . ISSN 1359-7345. 52:2016) 640–655. doi: 10.1039/C5CC08216A.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products.** 44:Março (2015).
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Overview of comments received on ' Reflection paper on the use of cocrystals and other solid state forms of active substances in medicinal products ' (EMA / CHMP / CVMP / QWP / 136250 / 2014)** Comments from : 44:May (2015).
4. EUROPEAN PATENT OFFICE - **How to get a European patent.** May (2015) 127.
5. FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION - **Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals.** FDA. April 2013 (2013) 1–5.
6. PRASAD, Rv; RAKESH, Mg - **Pharmaceutical cocrystallization: a review.** Int J Pharm Chem. 1:3 (2012) 725–736.
7. **Miméticos de glucocorticóides, métodos de os preparar, composições farmacêuticas e suas utilizações.** RAZAVI, Hossein *et al.* Portugal patente PT 2300472 E2011, 1–248 p.
8. SCHRÖDER, Oswald - **European patents and the grant procedure.** (2013).
9. SEKHON, Bs - **Pharmaceutical co-crystals-a review.** ARS Pharmaceutica. ISSN 0004-2927. 50:Figure 1 (2009) 99–117.
10. STEED, Jonathan W. - **The role of co-crystals in pharmaceutical design.** Trends in Pharmacological Sciences. ISSN 01656147. 34:3 (2013) 185–193. doi: 10.1016/j.tips.2012.12.003.
11. THIPPARABOINA, Rajesh *et al.* - **Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids.** Drug Discovery Today. . ISSN 13596446. February (2016). doi: 10.1016/j.drudis.2016.02.001.
12. TRASK, Andrew V. - **An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property.** Molecular Pharmaceuticals. 4:3 (2007) 301–309.
13. **Processo de redução e controlo do tamanho de partícula.** VILLAX, Peter *et al.* Portugal patente PT 107433 A2015, 1–39 p.
14. YADAV, A. V. *et al.* - **Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients.** Indian

journal of pharmaceutical sciences. 71:4 (2009) 359–370. doi: 10.4103/0250.

Imagem de capa:

<http://m2farma.com/blog/assuntos/legislacao-e-regulamentacoes/>