

João Pedro dos Reis Luís

Polimorfismo e Co-cristalização de ativos farmacêuticos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, João Pedro dos Reis Luís, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010326, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade 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, 18 de Julho de 2014.

O estudante,

(João Pedro dos Reis Luís)

O Orientador,

João Carlos Canotilho Lage

(Professor Doutor João Carlos Canotilho)

O Orientando,

(João Pedro dos Reis Luís)

Índice

1. Resumo.....	2
2. Abstract.....	2
3. Introdução.....	3
4. O Estado Sólido.....	4
5. Polimorfismo	5
6. Solvatos, Hidratos, Sais e Co-Cristais	6
7. Polimorfismo e a Indústria Farmacêutica.....	7
7.1. Caso do Ritonavir.....	7
7.2. Pesquisa de Polimorfos.....	7
7.3. Transições Polimórficas.....	8
7.4. Etapa de Cristalização	10
7.5. Técnicas analíticas utilizadas no estudo do Polimorfismo	11
7.5.1. Análise Térmica	11
7.5.2. Análise Espectroscópica.....	12
7.5.3. Análise Cristalográfica	13
7.6. Implicações Farmacêuticas do Polimorfismo	14
7.6.1. Solubilidade, Velocidade de Dissolução e Biodisponibilidade.....	15
7.6.2. Estabilidade e Reatividade Química.....	16
7.6.3. Propriedades Mecânicas.....	17
7.7. Polimorfismo e a Propriedade Intelectual.....	18
8. Co-Cristalização.....	18
8.1. Co-Cristais e a Indústria Farmacêutica.....	18
8.2. Engenharia de Cristais	19
8.3. Pesquisa de co-cristais	20
8.4. Possíveis aplicações dos co-cristais	21
8.4.1. Biodisponibilidade.....	21
8.4.2. Propriedades Mecânicas.....	22
8.5. Perspectivas Futuras.....	23
9. Conclusão	23
10. Bibliografia	25

I. Resumo

O polimorfismo é definido como a capacidade que um composto apresenta para existir em duas ou mais formas cristalinas, devido aos diferentes arranjos das moléculas no cristal. É um fenómeno que pode causar alterações na qualidade durante a produção ou armazenamento de medicamentos, podendo influenciar a sua eficácia. Assim, é essencial compreender o comportamento de estado sólido do fármaco e selecionar criteriosamente a forma cristalina ideal para desenvolvimento. Diversas técnicas analíticas são usadas para a identificação e caracterização das diferentes formas polimórficas.

Os co-cristais farmacêuticos representam uma classe de sólidos cristalinos que oferece alternativas para otimizar as propriedades físico-químicas de ativos pouco solúveis em água. A sua formação depende de grupos funcionais complementares entre um ativo farmacêutico e uma molécula biologicamente segura, denominada co-formador. Hoje em dia, o valor dos co-cristais estende-se ao domínio da propriedade intelectual, representando uma boa oportunidade para patentear.

Palavras-chave: Polimorfismo; co-cristalização; GRAS; co-formador; DSC; FTIR; raios-X; biodisponibilidade.

2. Abstract

Polymorphism is defined as the ability of a compound to exist in two or more crystalline forms due to different arrangements of the molecules in the crystal. It is a phenomenon which can cause quality deviation during manufacture or storage of medicines and may influence its effectiveness. Thus, it is essential to understand the solid-state behavior of the drug and carefully select the optimal solid form to development. Various analytical techniques are used on the identification and characterization of the different polymorphic forms.

Pharmaceutical co-crystals are a class of crystalline solids offering the prospect of better alternatives to optimize physical-chemical properties of poorly-soluble drugs. Their formation relies on complementary functional groups between the drug and a biologically safe molecule, named co-former. Nowadays, the value of co-crystallization extends to the field of intellectual property, representing a good opportunity to patent.

Key words: Polymorphism; co-crystallization; GRAS; co-former; DSC; FTIR; X-rays; bioavailability.

3. Introdução

A indústria farmacêutica investe recursos significativos na identificação de novos ativos farmacêuticos, com apropriados perfis fisiológicos, que depois possam ser alvo de formulação em medicamentos. No entanto, para serem considerados para uso comercial, as propriedades físico-químicas dos ativos, que são geralmente dependentes da forma de dosagem, devem ser controladas.

A maioria dos fármacos é formulado e comercializado na forma cristalina. Muitas das moléculas desses fármacos são altamente funcionais e possuem a capacidade de se auto-organizar em várias formas no estado sólido. Estas características associadas à flexibilidade conformacional das moléculas, são as forças motrizes para a existência de polimorfismo cristalino nos ativos farmacêuticos. Isto faz com que o estudo do polimorfismo e cristalização de compostos farmacêuticos seja de extrema importância.

Hoje em dia, a indústria farmacêutica aplica um rigoroso processo de pesquisa de formas sólidas, a fim de determinar todas as possíveis formas que um composto pode exibir, e também para identificar a que tem melhores propriedades físico-químicas. Adicionalmente, estudos direcionados à análise da estabilidade termodinâmica relativa da possível forma, são conduzidos. De referir, que o aparecimento ou desaparecimento inesperado de uma forma polimórfica pode levar a sérias consequências farmacêuticas, como o atraso no desenvolvimento do medicamento e sua produção comercial.

Uma grande parte da importância e interesse do polimorfismo para a indústria farmacêutica está no facto das diversas formas cristalinas poderem ser patenteadas, proporcionando um direito de propriedade intelectual.

Recentemente, a otimização das propriedades físico-químicas dos vários ativos através da co-cristalização, ganhou atenção generalizada. O número de publicações descrevendo os avanços nas estratégias de *design*, nas técnicas de co-cristalização e caracterização de co-cristais, aumentou significativamente. Mas, somente nos últimos anos é que os co-cristais parecem ter encontrado o seu lugar na indústria farmacêutica, principalmente devido à sua capacidade para alterar as propriedades físico-químicas, sem comprometer a integridade estrutural dos princípios ativos, e deste modo, a sua bioatividade. São cada vez mais os estudos que suportam o facto de que os co-cristais farmacêuticos são uma opção viável para otimizar a performance clínica de fármacos pouco solúveis em água.

4. O Estado Sólido

A maioria dos produtos farmacêuticos é administrada por via oral, através de formulações sólidas (comprimidos, cápsulas, entre outros), uma vez que são quimicamente mais estáveis no estado sólido comparativamente às soluções, onde a degradação ocorre mais facilmente. Assim, o estado sólido revela-se de grande importância no desenvolvimento farmacêutico.^[1]

Compreender a natureza e controlar a química do estado sólido dos diversos ativos é muito importante no processo de desenvolvimento de medicamentos. Conforme a distribuição espacial dos átomos, moléculas ou iões, os sólidos podem ser classificados em dois grandes grupos:

- **Cristalinos:** caracterizam-se pela repetição espacial-tridimensional dos átomos, moléculas ou iões que os constituem, que são mantidos em contacto por interações não covalentes. As posições ocupadas seguem uma ordenação que se repete para grandes distâncias atômicas (longo alcance). A força das ligações entre os diferentes átomos, moléculas ou iões é igual. De referir que a grande maioria dos sólidos farmacêuticos está inserido nesta categoria.
- **Amorfos:** Apresentam átomos, moléculas ou iões distribuídos aleatoriamente, tal como num líquido. Os sólidos não exibem ordenamento de longo alcance em qualquer uma das três dimensões físicas.^[2]

Os cristais podem, assim, ser visualizados como uma replicação translacional de uma estrutura tridimensional, em que cada unidade que se repete (célula unitária) representa o padrão de arranjo molecular ao longo de todo o cristal.^[3] Cada célula unitária é do mesmo tamanho e contém o mesmo número de moléculas ou iões dispostos de maneira idêntica.^[2] Ao considerarmos como pontos os vértices de cada célula unitária, e se preenchermos os arredores de cada um desses pontos com idênticas células unitárias, num arranjo tridimensional, obtemos o retículo cristalino (Figura 1).^[3]

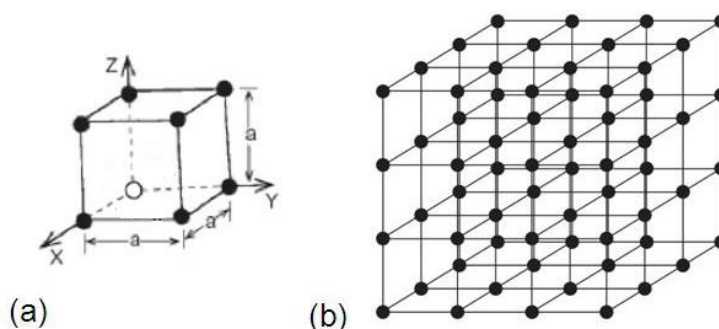


Figura 1: Representação de uma célula unitária (a) e do retículo cristalino (b) (adaptado de ^[3]).

De salientar que os sólidos cristalinos podem ser subdivididos em polimorfos, hidratos, solvatos, sais e co-cristais. Estas categorias serão objeto de detalhe ao longo da monografia.

5. Polimorfismo

O polimorfismo é definido como a capacidade de um composto existir sob duas ou mais estruturas no estado sólido, que apresentam diferentes arranjos ou conformações das moléculas na estrutura cristalina.^[4] Os cristais diferem dos materiais orgânicos e inorgânicos pela sua capacidade de formar polimorfos. Isto acontece, uma vez que o retículo cristalino pode assumir várias disposições, o que se irá refletir ao nível da estrutura interna cristalina. Assim, de uma forma geral, um polimorfo não é mais do que um cristal com idêntica composição química, mas com estrutura diferente.^[5] As diferentes formas polimórficas do composto podem apresentar diferentes propriedades químicas e físicas, como o ponto de fusão, a solubilidade, a velocidade de dissolução, a densidade, a estabilidade e reatividade química, entre outros. Isto deve-se ao facto destas diferentes formas cristalinas apresentarem diferentes ligações inter e intramoleculares (interações Van der Waals, ligações hidrogénio, entre outros) na sua estrutura. Com isto, o polimorfismo pode ter um impacto directo sobre a qualidade/performance dos produtos farmacêuticos (biodisponibilidade), e ter ainda implicações no desenvolvimento e estabilidade da forma farmacêutica.^[4]

Uma das dificuldades encontradas na pesquisa e interpretação relativa dos polimorfos é o facto de até ao momento ainda não existir um sistema de convenção internacional para a sua nomenclatura. Os numerais romanos têm sido os mais utilizados (I,II,III,...) precedidos da palavra forma ou polimorfo. Também pode ser encontrado na literatura o alfabeto latino (A,B,C,...) ou mesmo o grego ($\alpha,\beta,\gamma,\dots$).^[6]

Dois grandes categorias de polimorfismo podem ser distinguidas: polimorfismo de empacotamento e o polimorfismo conformacional. No primeiro caso, moléculas rígidas com idêntica conformação são arranjadas, em estruturas tridimensionais, de diferentes formas. No polimorfismo conformacional, moléculas flexíveis podem assumir diferentes conformações, dentro da estrutura tridimensional, levando a variações nos padrões de interações intermoleculares.^[7]

Compreender e controlar o polimorfismo é muito importante para a indústria farmacêutica. Assim, uma atenção redobrada relativamente ao possível polimorfismo dos sólidos farmacêuticos é essencial durante todas as fases de desenvolvimento do medicamento.

6. Solvatos, Hidratos, Sais e Co-Cristais

Sólidos cristalinos que possuam, incorporados na sua estrutura, moléculas de solvente, decorrente do processo de fabrico, são denominados de solvatos. Quando o solvente corresponde à água, eles são conhecidos como hidratos.

Dada a natureza ubíqua da água no ambiente, bem como a sua inclusão nas misturas de solventes no processo de cristalização, a formação de estruturas cristalinas hidratadas é bastante comum. Além disso, a pequena dimensão da água e a capacidade de servir como dadora e aceitadora de prótons, torna-a suscetível de ser incorporada na estrutura cristalina.

Os solvatos cristalinos podem exibir uma vasta gama de comportamentos, dependendo das interações que se estabelecem entre o solvente e a estrutura cristalina. Alguns solvatos desempenham um papel fundamental na coesão da estrutura, através de pontes de hidrogénio. Estes são muito estáveis e difíceis de dessolvatar. Quando estes cristais perdem o seu solvente, eles colapsam e recristalizam numa nova forma cristalina. Noutros solvatos, o solvente ocupa meramente os espaços intermoleculares vazios da estrutura cristalina. Estes perdem o seu solvente mais rapidamente e a dessolvatação não destrói a estrutura do cristal.^[2]

Embora tenham um reconhecido potencial para melhorar a cinética de dissolução, os solvatos (com exceção dos hidratos) raramente são selecionados para posterior desenvolvimento devido ao risco de dessolvatação, à toxicidade inerente aos solventes orgânicos e à meta-estabilidade do estado sólido.^[8]

Atualmente, a maior parte dos fármacos encontra-se formulada na forma de sal. A formação destas formas sólidas baseia-se numa reação ácido-base entre um princípio ativo e um ácido ou uma base. Estima-se que cerca de metade dos medicamentos são comercializados nesta forma. Geralmente, os sais possuem uma biodisponibilidade maior relativamente à forma livre do ativo e seus hidratos, e são biologicamente mais seguros que os solvatos. No entanto, a formação de sais é limitada a princípios ativos que possuam um apropriado (ácido ou básico) grupo ionizável para que ocorra a transferência de prótons.^[9]

Os co-cristais são similares aos solvatos cristalinos, em que o cristal é composto pelo fármaco e por outra molécula. Porém nos co-cristais, esta outra molécula corresponde a um sólido cristalino ao invés de um líquido como acontece no caso dos hidratos.^[2] Esta diferença vai afetar a estabilidade, a formulação e as propriedades dos ativos.^[10] A co-cristalização será detalhada mais à frente nesta monografia.

7. Polimorfismo e a Indústria Farmacêutica

7.1. Caso do Ritonavir

A primeira vez que a Indústria Farmacêutica passou a olhar para a polimorfismo de outra forma foi em 1998, quando os Laboratórios Abbott tiveram que suspender as suas vendas de Ritonavir, comercializado sob o nome de Norvir®, um inibidor de protease usado no vírus da imunodeficiência humana (HIV). Um polimorfo, até então desconhecido, termodinamicamente mais estável apareceu inesperadamente, acabando por ter sérias implicações para o Norvir® já comercializado e para os doentes que tomavam o medicamento.

Durante o desenvolvimento e fabrico inicial de Ritonavir, apenas uma forma de cristal monocíclico era conhecida. Esta forma sólida, atualmente conhecida como forma I, não foi suficientemente biodisponível, por via oral, e assim o Norvir® teve que ser formulado como uma cápsula contendo uma solução de etanol/água, com o fármaco dissolvido. No Verão de 1998, o fornecimento do medicamento foi interrompido devido ao aparecimento de uma nova forma cristalina numa fábrica dos EUA e, posteriormente, numa fábrica em Itália. Esta nova forma polimórfica tinha propriedades físico-químicas muito diferentes da primeira forma, o que levou a Abbott a retirar o medicamento do mercado. A nova forma falhou no teste de dissolução e precipitou dentro das cápsulas.^[11]

7.2. Pesquisa de Polimorfos

Normalmente demora cerca de oito a doze anos e por vezes mais, para que uma molécula com prometedora atividade biológica progrida desde a sua primeira síntese até à fase de introdução no mercado como um fármaco eficaz, sob formulação. Este processo é normalmente dividido em duas fases principais: a pesquisa/descoberta e o desenvolvimento.^[4] Na primeira, moléculas que mostram ser promissoras em vários aspetos predefinidos são chamadas de “candidatos”. Diversas séries de “candidatos” são identificadas, sendo que estas sofrem uma posterior otimização e análise por forma a encontrar o “candidato” ideal. Este é preparado para uma avaliação pré-clínica, a fim de determinar o seu perfil de segurança e preparar o fármaco para o uso em ensaios clínicos.^[12] É nesta fase pré-clínica que a pesquisa de polimorfos da forma sólida é inicialmente levada a cabo.

Dada a importância do polimorfismo, a pesquisa das possíveis formas sólidas de cada fármaco configura-se como uma atividade essencial a fim de descobrir os possíveis polimorfos e solvatos relevantes e para identificar uma forma sólida ideal, adequada para o posterior desenvolvimento químico e farmacêutico. De referir que esta triagem de formas

sólidas não garante que todos os polimorfos de um fármaco sejam identificados, mas fornece a garantia de que uma forma ideal foi selecionada e minimiza o risco do aparecimento de formas polimórficas indesejáveis numa fase mais tardia.

Material quimicamente puro (>99% de pureza) deve ser usado na pesquisa de novas formas polimórficas, uma vez que a presença de impurezas pode influenciar o seu aparecimento, induzindo ou inibindo a transformação de fase. Assim o uso de *starting materials* impuros pode produzir resultados enganosos e mascarar o aparecimento de novas fases sólidas.^[1]

Tradicionalmente, a pesquisa de polimorfos inclui as seguintes abordagens:

- Re-cristalização sob várias condições: a cristalinidade do sólido original é removida através da dissolução em soluções ou através da fusão. A cristalinidade é então regenerada de acordo com determinados fatores (como a temperatura, solvente, supersaturação, entre outros), a fim de verificar se surgem outras formas cristalinas;
- Examinar as transições sólido-sólido induzidas pelo calor, humidade, fatores mecânicos, etc.^[13]

7.3. Transições Polimórficas

Como referido anteriormente, os fármacos podem coexistir em duas ou mais fases cristalinas, mas apenas uma dessas fases irá ser termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão. Esta forma estável terá uma menor energia livre (energia de Gibbs) e solubilidade, exibindo um maior ponto de fusão. As restantes formas cristalinas (formas metastáveis) tendem, com o tempo, a se converterem na forma mais estável.^[14]

Sendo assim, do ponto de vista termodinâmico, os polimorfos podem ser divididos em dois tipos, os monotrópicos e os enantiotrópicos, dependendo da possibilidade de uma forma cristalina poder, ou não, transformar-se reversivelmente noutra. Nos sistemas enantiotrópicos, verificam-se transições reversíveis entre polimorfos abaixo das temperaturas de fusão. Nos monotrópicos, não se observa qualquer transição entre polimorfos, abaixo do ponto de fusão.

Para uma melhor compreensão dos dois sistemas, observe-se os gráficos presentes na Figura 2. No gráfico a), o polimorfo A é estável antes da temperatura de transição T_c , tendo uma menor energia de Gibbs G_A que o polimorfo B. À medida que a temperatura aumenta e se torna maior do que T_c , a energia livre do polimorfo B torna-se menor do que G_A . Assim, este polimorfo torna-se mais estável que o polimorfo A. Isto é característico de um sistema

enantiotrópico, onde a forma metastável considerada a temperaturas mais baixas (polimorfo B), torna-se estável a temperaturas mais elevadas, tornando a forma estável anterior (polimorfo A) numa metastável. Neste tipo de sistemas, uma transição reversível pode ser observada à temperatura T_t , onde as curvas das energias de Gibbs dos dois polimorfos se cruzam, antes das temperaturas de fusão. No gráfico b), a forma A tem a sua energia livre sempre inferior à da forma B durante a gama de temperaturas abaixo do ponto de fusão. Isto é característico de um sistema monotrópico, onde as curvas da energia de Gibbs não se cruzam, não se verificando qualquer transição reversível abaixo do ponto de fusão. Isto significa que o polimorfo B, que tem maior energia livre (G_B), será sempre metastável em comparação com o outro polimorfo, que tem menor energia livre. Assim esta forma B terá sempre a tendência de transitar para a forma mais estável a qualquer temperatura e essa transição é irreversível.^[15]

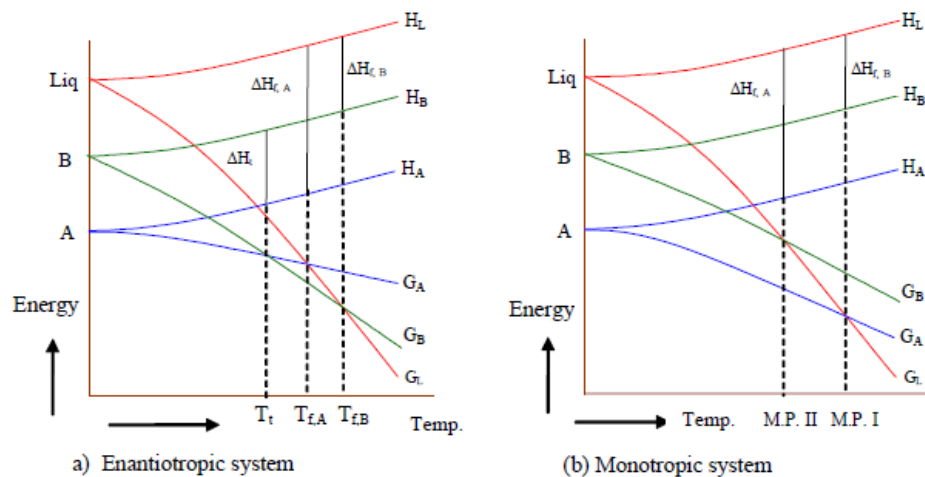


Figura 2: Variação da energia livre com a temperatura para sistemas enantiotrópicos e monotrópicos.

Do ponto de vista farmacêutico, encontrar a forma mais estável do ativo, para ser utilizada no fabrico de produtos farmacêuticos é geralmente a metodologia seguida, uma vez que é a forma que vai conferir maior estabilidade química (menor reatividade) e uma utilização durante um período de tempo mais longo e, portanto, ter um maior prazo de validade e também menor possibilidade de modificações que possam ocorrer na composição química dos produtos.

No entanto, esta abordagem nem sempre é o caminho para criar a formulação com as melhores propriedades farmacocinéticas, uma vez que tendo a forma uma estabilidade termodinâmica superior, isto vai refletir-se numa menor solubilidade. Isto por sua vez, leva a uma menor taxa de dissolução do fármaco nos fluidos biológicos e, com isto, para conseguir o efeito farmacológico desejado vai ser necessária uma maior quantidade de fármaco.^[3]

7.4. Etapa de Cristalização

No processo de síntese de fármacos, tipicamente os passos finais incluem a cristalização, o isolamento e a secagem. Cada um destes pode ter impacto na qualidade, propriedades do pó e na forma cristalina final do fármaco, uma vez que há possibilidade de ocorrência de transformações polimórficas indesejadas. A fase mais importante para a obtenção da forma cristalina desejada é a cristalização final, e a monitorização de todos os seus parâmetros revela-se essencial a fim de evitar a criação de um potencial polimorfo indesejado.^[7]

A cristalização a partir de solução é um processo muito utilizado pela indústria farmacêutica. É um método de separação e purificação primário que define o tamanho do cristal, o arranjo das moléculas, e a forma cristalina do sólido. Os resultados e informações que derivam do processo de pesquisa das formas polimórficas, referido anteriormente, são essenciais na conceção de um processo de cristalização robusto para produzir a forma sólida desejada, que geralmente é a fase termodinamicamente mais estável. Assim, o conhecimento preciso da relação entre as estabilidades termodinâmicas das várias formas polimórficas e a temperatura é um requisito fundamental para a geração de processos de cristalização adequados.^[1]

A primeira fase da cristalização corresponde à nucleação, que consiste na criação de uma nova fase sólida a partir de uma solução sobresaturada com o polimorfo desejado. Primeiro ocorre a agregação de moléculas, tipicamente moléculas de soluto na solução, levando à formação de um núcleo. Se este atingir o raio crítico, o núcleo pode ser viável e crescer (segunda fase).^[16] De salientar que o mecanismo de nucleação pode ser dividido em três categorias: a nucleação homogénea, heterogénea e a nucleação secundária. Na primeira, a cristalização resulta da formação espontânea do núcleo a partir das moléculas de soluto, na ausência de qualquer impureza ou substrato que eventualmente possa promover a nucleação. Na heterogénea, a cristalização é induzida pela presença (intencional ou não) de partículas estranhas ou substratos. A nucleação secundária lida com o facto de os núcleos serem gerados na proximidade de cristais de soluto já presentes na solução sobresaturada. Estes cristais podem ter sido resultado de uma nucleação primária, ou podem ter sido adicionados deliberadamente.^[6]

O fenómeno da nucleação é muito importante na cristalização seletiva de uma forma polimórfica em particular. O facto de se usar uma solução sobresaturada com cristais adicionados ao meio que possuem a estrutura cristalina desejada permite, para além de induzir a cristalização, o controlo de propriedades tais como o tamanho e o arranjo das moléculas, bem como o aparecimento da forma polimórfica que se deseja obter. De referir

que o soluto deve ser quimicamente puro, além de polimorficamente puro, de outro modo há possibilidade de se vir a obter uma mistura de polimorfos.

O uso de diferentes solventes e/ou misturas de solventes é um dos métodos mais conhecidos para a obtenção de formas cristalinas. A sua inclusão na pesquisa das formas sólidas é de enorme valor na identificação de solvatos, e os seus resultados podem ser fundamentais na escolha do apropriado solvente de cristalização. A composição do solvente influencia a velocidade da nucleação, assim como o crescimento relativo da estrutura cristalina, afetando com isto, a morfologia e a distribuição da massa cristalina.^[1]

Assim, possíveis variações no processo de cristalização ou mesmo anomalias que possam ocorrer entre os diferentes lotes, podem acarretar uma variedade de problemas como a alteração da estrutura cristalina do princípio ativo, problemas de formulação, instabilidade química e física do fármaco na sua forma de dosagem final, alteração da velocidade de dissolução, entre outros. Isto vai refletir-se na estabilidade do medicamento e sua performance.^[17]

7.5. Técnicas analíticas utilizadas no estudo do Polimorfismo

Diversas técnicas têm sido utilizadas na identificação e caracterização das diferentes formas cristalinas dos mais variados fármacos, sendo que as podemos dividir em: Análise Microscópica, Térmica, Espectroscópica e Cristalográfica. De seguida, serão referidas algumas delas.

7.5.1. Análise Térmica

A análise térmica é comumente usada para caracterizar os sólidos farmacêuticos. As técnicas de análise térmica distinguem modificações cristalinas com base nas transições de fase que os sólidos sofrem durante a alteração da temperatura.^[18] A vantagem da maioria destas análises é que apenas é necessária uma quantidade muito limitada de amostra (apenas algumas miligramas) para obter resultados. A desvantagem é que as propriedades do sólido a analisar podem ser significativamente diferentes a altas temperaturas quando comparado com temperaturas mais baixas.

Dentro das técnicas termoanalíticas, saliente-se a Calorimetria de Varrimento Diferencial (DSC). Esta regista o fluxo de energia, relacionado com transições de fase e reações químicas, em função da temperatura. Para isto, num aparelho de DSC as diferenças no fornecimento de calor entre uma amostra e uma referência são registadas em relação com a

temperatura, enquanto ambas são sujeitas a um programa de temperatura com uma taxa de aquecimento ou arrefecimento rigorosamente controlada.^[13]

A instrumentação deste aparelho é constituída por um forno com atmosfera controlada, onde são colocados dois cadinhos, um correspondente à referência e outro à amostra. Debaixo de cada cadinho existe um sistema de medida de temperatura e uma resistência térmica (Figura 3).^[19]

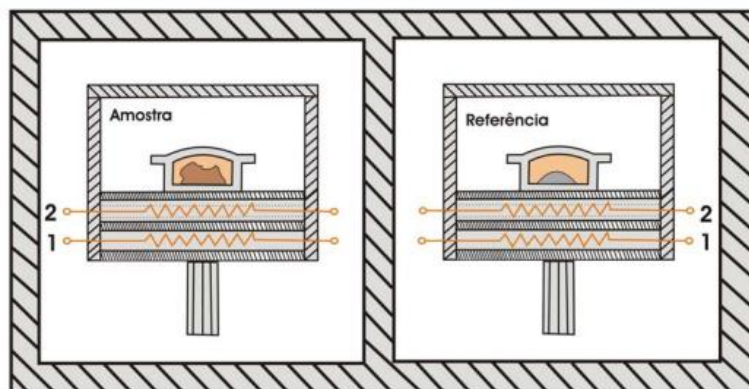


Figura 3: Aparelho de DSC. O número 1 representa a resistência eléctrica; o número 2 representa sistema de medida da temperatura.

Correntes são aplicadas às resistências térmicas para aumentar a temperatura linearmente em função do tempo.^[20] A capacidade calorífica da amostra vai permanecendo constante ao longo da análise, a não ser que esta passe por alguma mudança de forma, tal como acontece na recristalização, ou no caso de material amorfo, uma transição vítrea. Neste caso, calor é produzido pela amostra (reação exotérmica) quando o material recristaliza. O calor é absorvido pela amostra (reação endotérmica) quando funde.^[13] Com isto, vão ocorrer diferenças no fornecimento de calor das duas resistências, uma vez que é necessário manter os dois cadinhos à mesma temperatura, sendo essas diferenças de energia calorífica usadas para calcular a variação entálpica.^[20]

Esta técnica permite fornecer dados qualitativos e quantitativos relativamente a processos endotérmicos e exotérmicos, possibilitando a obtenção de dados referentes a alterações físico-químicas da amostra como a temperatura de fusão, transição vítrea, diagrama de fases, estabilidade térmica e oxidativa, variações de massa da amostra, entre outros.^[6]

7.5.2. Análise Espectroscópica

Uma das técnicas possíveis para identificar compostos orgânicos é traçar o espectro de infravermelho, que é característico dos grupos funcionais da molécula, assim como da configuração geral dos átomos desta. A Espectroscopia de Infravermelho com Transformada

de Fourier (FTIR) mede a interação das radiações com amostras, fornecendo as frequências (cm^{-1}) e a intensidade da radiação que é transmitida através da amostra (medida em % de Transmitância ou Absorvância). De referir que a absorção da radiação resulta em modificações nos movimentos vibracionais e/ou rotacionais das moléculas. É então representado um espectro, criando uma espécie de impressão digital da amostra, mostrando as posições e as intensidades das bandas de infravermelho (IV), permitindo uma interpretação do tipo de interações presentes.^[6]

Esta técnica combina a vantagem da espectroscopia de IV com a transformada de Fourier, melhorando assim o rendimento da instrumentação, aumentando a relação sinal/ruído. Além disso diminui o tempo de análise, tendo como outra grande vantagem o facto de permitir a medição simultânea de todas as frequências da região do infravermelho, e não de uma forma individual. Isto é possível através de um dispositivo ótico muito simples chamado interferómetro.

O ponto de maior aplicação desta técnica está ligado ao controlo de qualidade de fármacos, uma vez que permite a caracterização de moléculas (incluindo os polimorfos, solvatos/hidratos) com uma boa margem de segurança.^[13]

7.5.3. Análise Cristalográfica

Os métodos cristalográficos por raio-X, que refletem diferenças na estrutura cristalina, na maioria dos casos podem ser definitivos na identificação e caracterização de polimorfos, e devem, sempre que possível, incluídos nos métodos analíticos utilizados para definir um sistema polimórfico.

Na aplicação do método de Difração por raio-X nos estudos de sistemas polimórficos e de sólidos moleculares, é feita frequentemente uma distinção entre métodos de pó e métodos de cristal único. Os primeiros têm sido usados, tradicionalmente, na identificação qualitativa de fases polimórficas individuais ou de mistura de fases, enquanto os de cristal único fornecem informações mais detalhadas acerca da estrutura molecular cristalina.^[6]

Salientando a Difração de pós por raio-X, esta técnica baseia-se na incidência de um feixe de raio-X, a um ângulo θ , sobre uma amostra em pó, sendo que a radiação interage com os átomos presentes, ocorrendo o fenómeno da difração (Figura 4). Este satisfaz a Lei de Bragg, uma vez que na maior parte dos cristais, os átomos ordenam-se em planos cristalinos que estão arrançados periodicamente no espaço, a distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios-X.

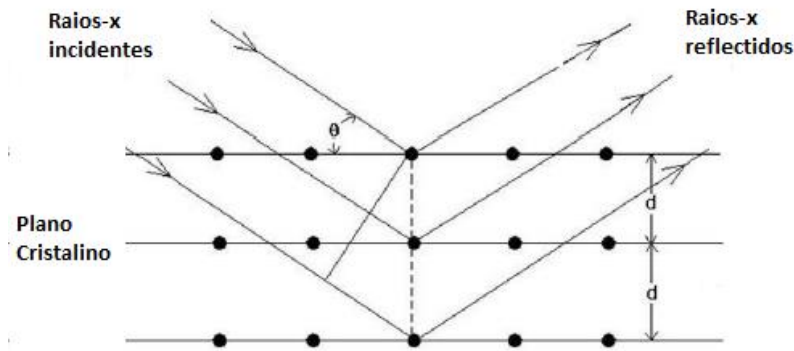


Figura 4: Fenómeno da Difração (adaptado de ^[21]).

Lei de Bragg: $n\lambda = 2d\sin\theta$

Onde λ corresponde ao comprimento de onda da radiação incidente, d é a distância entre os planos de átomos, n a ordem de difração e θ o ângulo de incidência medido entre o feixe incidente e determinados planos do cristal.

Esta relação será satisfeita quando o ângulo θ entre o feixe incidente e os planos cristalinos resultar em interferência construtiva.^[21]

O padrão de difração dos raios-X consistirá numa série de picos (intensidade de radiação) em função dos ângulos de incidência, sendo que nos ângulos em que a Lei de Bragg é satisfeita, os picos são registados. O padrão de difração pode ser considerado como uma impressão digital de cada fase cristalina, sendo bastante útil na determinação das semelhanças cristalográficas por comparação de amostras.^[13]

Esta técnica tem como grande vantagem a sua simplicidade e rapidez de processo, permitindo também a análise de materiais compostos por uma mistura de fases e uma análise quantitativa destas fases.^[6]

7.6. Implicações Farmacêuticas do Polimorfismo

Um dos aspetos importantes do polimorfismo na indústria farmacêutica é a possibilidade de interconversão entre formas polimórficas. Como foi referido anteriormente, muitas das propriedades químicas e físicas de um sólido variam quando a sua estrutura cristalina é alterada. O estado cristalino do fármaco é que determina o seu ponto de fusão, a reatividade e estabilidade química, a solubilidade, a velocidade de dissolução (e conseqüentemente, a biodisponibilidade), as propriedades mecânicas, a densidade, entre outras. Assim, alterações nestas propriedades são particularmente importantes no desenvolvimento farmacêutico, podendo ter um impacto significativo na performance e na qualidade dos medicamentos.^[1] Algumas destas propriedades são referidas mais em detalhe, em seguida.

7.6.1. Solubilidade, Velocidade de Dissolução e Biodisponibilidade

A principal preocupação no que diz respeito ao polimorfismo de ativos, é baseada no potencial efeito que este pode exercer sobre a biodisponibilidade/bioequivalência (BA/BE) do medicamento.^[1]

A solubilidade dos diferentes polimorfos está diretamente relacionada com a sua energia livre. Assim, diferentes polimorfos de um mesmo composto terão diferentes valores de solubilidade num mesmo solvente, sendo essa diferença verificada em função da temperatura. O polimorfo mais estável é geralmente o menos solúvel, sendo que a uma mesma temperatura (excepto para T_1 - Figura 5), a forma metastável será sempre mais solúvel que a forma estável.^[13]

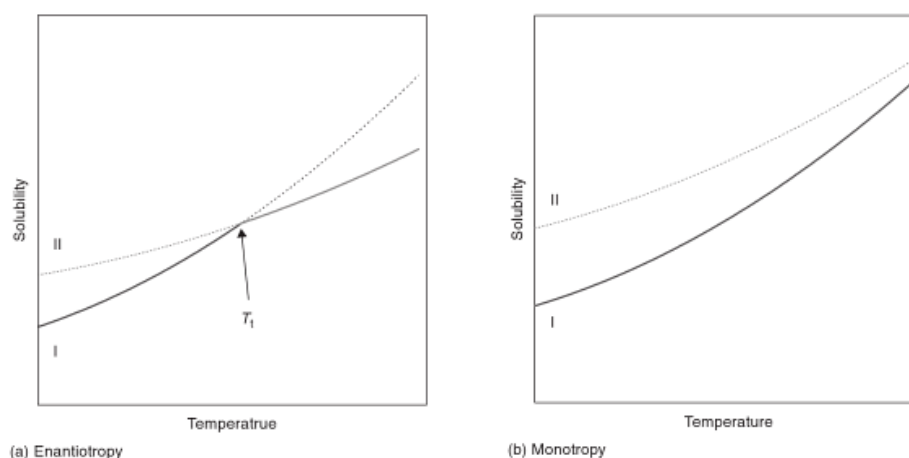


Figura 5: Valores de Solubilidade dos polimorfos em função da Temperatura. (a) Enantiotropia; (b) Monotropia; I- Forma Estável; II- Forma Metastável; T_1 -Temperatura de Transição.

São estas diferenças na solubilidade que causam alterações na velocidade de dissolução e, conseqüentemente, na biodisponibilidade das diferentes formas polimórficas de um fármaco, especialmente quando este é pouco solúvel. Alterações cristalinas poderão portanto, levar a distintas eficácias farmacológicas.

Um exemplo da influência do polimorfismo na dissolução e biodisponibilidade é o das suspensões de palmitato de cloranfenicol, um pró-fármaco do cloranfenicol. Das três formas polimórficas do palmitato de cloranfenicol, a forma A é a que tem menor atividade biológica uma vez que é mais lentamente hidrolisada *in vivo*, pelas esterases intestinais, em cloranfenicol livre. Verifica-se pela Figura 6 que os níveis sanguíneos atingidos com 100 % da forma B polimórfica são muito maiores de que quando utilizado 100 % da forma A, e que com misturas da forma A e B, os níveis sanguíneos variam proporcionalmente com a percentagem de B na suspensão.^[1]

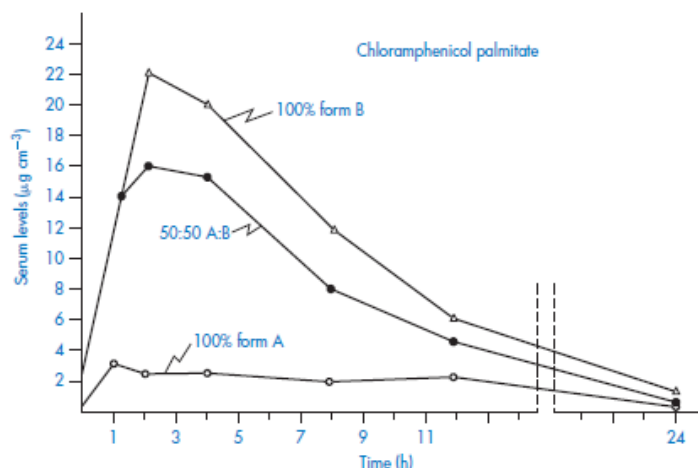


Figura 6: Comparação dos níveis sanguíneos obtidos com diferentes formas polimórficas de palmitato de cloranfenicol, após administração oral.

Isto acontece uma vez que a Forma B é mais solúvel que a Forma A, sendo que a velocidade de hidrólise depende da velocidade de dissolução do pró-fármaco. Em suma, a biodisponibilidade é maior quando as suspensões contêm uma maior percentagem da forma B.

7.6.2. Estabilidade e Reatividade Química

Geralmente, o polimorfo termodinamicamente mais estável é também o quimicamente mais estável (menos reativo). Isto é atribuído ao facto da sua densidade ser normalmente mais elevada, mas também pode ser explicado pela sua menor energia livre. Só em casos extremamente raros, em que o arranjo dos átomos do polimorfo estável favorece uma reação química intermolecular, é que a sua estabilidade química poderá ser menor. Nestes casos, o desenvolvimento da forma metastável é o mais aconselhável.^[4]

De salientar que as formas cristalinas podem sofrer transformações de fase quando expostas a uma variedade de processos de fabrico como a secagem, moagem, micronização, granulação húmida, compactação, entre outros. Também a exposição a condições ambientais, como a humidade relativa, pode induzir modificações. A extensão de transição entre formas polimórficas depende da estabilidade relativa dos polimorfos.^[22]

Falando nas consequências propriamente ditas, o polimorfismo pode ocasionar modificações na estabilidade química, nomeadamente nos compostos com predisposição à degradação no estado sólido. As distribuições de carga nas diferentes formas cristalinas não é igual devido às diferentes conformações e interações inter e intramoleculares, o que pode levar a alterações na reatividade química e, conseqüentemente, na sua velocidade de degradação. Os sítios de reatividade podem ainda ficar mais ou menos expostos de acordo com o arranjo espacial das moléculas no cristal.^[14]

Walking *et al.* demonstraram que duas formas polimórficas da fenretinida (antineoplásico) comportavam-se de maneira diferente. Após 2 semanas a 25°C, a forma estável (forma I) não mostrou sinais de degradação evidente, enquanto a outra forma mostrou 8 % de degradação.^[23]

Forma	Semanas	% Fenretinida restante vs. Temperatura				
		4°C	25°C	40°C	60°C	80°C
I – 102%	1	100,6	100,8	99,0	98,8	–
	2	100,0	100,3	99,1	98,7	–
II – 99,4 %	1	97,6	–	90,3	77,6	35,8
	2	93,1	91,2	87,4	66,0	–

Figura 7: Estabilidades químicas das formas polimórficas I e II da fenretinida. % de fenretinida que não se degradou vs. Temperatura (adaptado de ^[24]).

Antes da aprovação, deve-se sempre demonstrar que o medicamento possui estabilidade adequada. Uma vez que os diferentes polimorfos podem apresentar reatividade química diferente, durante o desenvolvimento deve-se ter em atenção o potencial efeito que o polimorfismo pode ter sobre a estabilidade global do medicamento.

Dada a possível perda de substância medicamentosa e o aparecimento de eventuais produtos de degradação tóxicos, a estabilidade química é um elemento fundamental dos requisitos de qualidade. Pode eventualmente ser também um fator decisivo no processo de seleção da forma sólida.^[1]

7.6.3. Propriedades Mecânicas

Em diferentes sólidos, as moléculas estão arrançadas de maneira diferente. A natureza e extensão das interações entre elas também serão diferentes. Portanto, será expectável que estes diferentes sólidos respondam de maneira diferente quando sujeitos aos mais variados stresses mecânicos.^[13] Assim, diferentes polimorfos terão diferentes propriedades mecânicas, tais como a dureza, propriedades de escoamento, compressibilidade e força de ligação.

Um exemplo bem conhecido é o do acetaminofeno (Paracetamol) onde a forma termodinamicamente estável apresenta fracas propriedades compressíveis, não podendo sofrer compressão direta com vista à obtenção de comprimidos, ao passo que a forma metastável mostra propriedades mais favoráveis no que diz respeito à deformação plástica, logo, melhores propriedades de compactação.^[4]

Em contraste com a biodisponibilidade e a estabilidade, as propriedades mecânicas das formas sólidas são fatores secundários na escolha do polimorfo ideal, uma vez que na maior

parte dos casos, fracas propriedades mecânicas podem ser colmatadas através da seleção cuidadosa de excipientes e processos de formulação.^[1]

7.7. Polimorfismo e a Propriedade Intelectual

A relevância do polimorfismo também se estende ao domínio da propriedade intelectual, onde diferentes formas cristalinas podem ser consideradas invenções patenteáveis. Ou seja, a forma polimórfica de uma substância sólida, e em grande parte dos fármacos, é patenteável e é teoricamente possível encontrar uma nova forma polimórfica de um medicamento existente e patenteá-la. Se esta nova forma tiver uma significativa aplicabilidade industrial e propriedades vantajosas em relação ao produto existente no mercado, pode em princípio, substituí-lo.^[22] A nova forma cristalina pode ter propriedades que são inconsistentes com a sua formulação actual, podendo ser mais biodisponível que o seu antecessor ou também menos biologicamente disponível.

É por esta razão, que companhias inovadoras fabricantes de produtos farmacêuticos tentam patentear cada polimorfo viável de determinado fármaco, além das patentes relacionadas com os métodos de uso e processos de fabrico, a fim de assegurar que elas mesmas detêm os direitos exclusivos sobre a invenção, protegendo assim o seu produto. No entanto, na esperança de ganhar acesso antecipado ao mercado, fabricantes de medicamentos genéricos procuram continuamente novas formas polimórficas de fármacos e cada vez mais desafiam as patentes originais, a fim de contornar a proteção da propriedade intelectual do fármaco.

Segundo a legislação, qualquer fármaco que apresente um novo polimorfo ou esteja co-cristalizado com um outro composto, pode ser patenteado. Isto não favorece a indústria farmacêutica que detenha a patente de determinado ativo, uma vez que caso a nova forma polimórfica demonstre ter propriedades semelhantes, um perfil de BD/BE similar ao da sua patente, prejuízos enormes para essa indústria poderão daí advir.^[1]

8. Co-Cristalização

8.1. Co-Cristais e a Indústria Farmacêutica

Os co-cristais podem ser definidos como cristais de múltiplos componentes, em que pelo menos um deles é molecular e sólido à temperatura ambiente (co-formador), formando um sintão supramolecular com um ativo farmacêutico.^[25] Os componentes do co-cristal existem numa proporção estequiométrica definida, interagindo entre eles através de ligações

não covalentes como pontes de hidrogénio, ligações iónicas, ligações π - π ou de Van der Waals.^[26]

Como referido anteriormente, a maioria dos fármacos é administrada por via oral, na forma sólida (cerca de 80%), que é considerada, na generalidade, a forma mais conveniente e segura de dosagem. Mas cerca de 40% desses fármacos apresenta baixa solubilidade, e mesmo na fase de pesquisa e desenvolvimento, também 80 a 90% dos “candidatos” a fármaco pode apresentar solubilidade reduzida, o que é alarmante, podendo levar à sua ineficácia durante os ensaios clínicos. A co-cristalização forneceu um novo paradigma à indústria farmacêutica, sendo hoje reconhecida como um importante método para a obtenção de novas formas cristalinas de ativos farmacêuticos (principalmente os pouco solúveis em água), sendo cada vez mais os esforços da indústria direcionados para a sua utilização.^[27] Se o co-formador usado na preparação do co-cristal for uma molécula considerada segura para o consumo humano (GRAS – *Generally Recognized As Safe*), então o co-cristal do ativo será seguro para uso em novas formulações na indústria farmacêutica. Os co-cristais fornecem assim um novo método para modificar as propriedades físicas e químicas de fármacos, sem haver necessidade de alterar a sua natureza química. A co-cristalização providencia inúmeras vantagens tais como: moléculas com ausência de grupos funcionais facilmente ionizáveis (tais como aquelas que contêm o grupo carboxamida, fenol ou N-heterocíclico, entre outros), podem ser manipuladas a nível intermolecular através de co-cristais a fim de ajustar as suas propriedades físico-químicas; o mesmo se aplica a compostos com determinados grupos funcionais sensíveis ao tratamento com ácidos ou bases;^[25] outra grande vantagem é a disponibilidade de um grande número de compostos GRAS para desenvolver co-cristais, sem restrições toxicológicas.^[27]

O desenvolvimento de novas formas de co-cristais também é esperado para a possibilidade de criação de novas patentes e propriedade intelectual.^[28]

8.2. Engenharia de Cristais

A engenharia de cristais tem sido definida como a compreensão das interações intermoleculares no arranjo do cristal, utilizando esse entendimento na conceção de novos sólidos, com novas propriedades químicas e físicas.

A engenharia de cristais tornou-se num protótipo para a síntese de novos compostos supramoleculares com base em sintões. Assim, os co-cristais são estruturas supramoleculares formadas por homo ou heterosintões, que resultam da ligação entre moléculas que possuem grupos funcionais complementares.

- Homosintões supramoleculares: interações intermoleculares que ocorrem entre idênticos grupos funcionais como, por exemplo, a interação entre ácido carboxílico – ácido carboxílico ou amida – amida.
- Heterosintões supramoleculares: interações intermoleculares que ocorrem entre diferentes, mas complementares grupos funcionais como, por exemplo, a interação ácido carboxílico – amida ou ácido carboxílico – piridina.

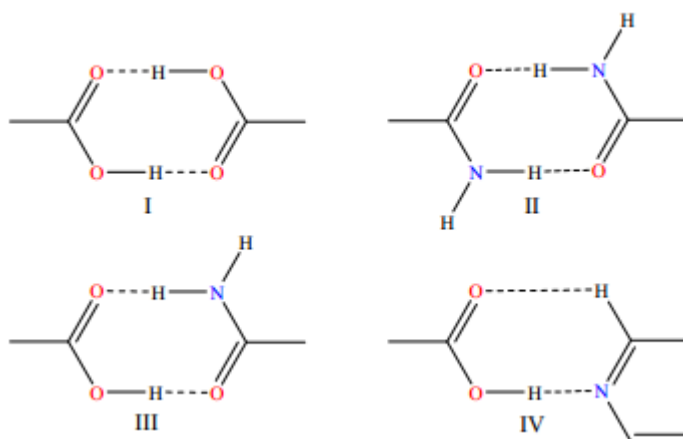


Figura 8: Exemplos de sintões supramoleculares.

Devido à grande prevalência de grupos carboxilo nas moléculas orgânicas e ativos farmacêuticos, estes grupos são dos elementos funcionais mais fortemente estudados na engenharia de cristais.

A informação relativa aos grupos funcionais complementares e seus possíveis sintões supramoleculares é um pré-requisito para a concepção de co-cristais, uma vez que facilita a seleção de co-formadores GRAS adequados.^[29]

8.3. Pesquisa de co-cristais

Para a pesquisa de co-cristais, a abordagem tradicional envolve técnicas como a evaporação lenta de solvente ou métodos de arrefecimento lento. Nestes dois tipos de técnicas, uma solução saturada é preparada com uma proporção estequiométrica 1:1 de componentes (assumindo que o co-cristal desejado tem uma relação estequiométrica de 1:1), e um solvente (ou mistura de solventes). Para o método da evaporação lenta do solvente, este é deixado a evaporar lentamente à temperatura ambiente de laboratório. Isto faz com que, depois de passado um tempo, a solução se torne sobresaturada, o que induz a cristalização de potenciais co-cristais. Para o método de arrefecimento lento, a solução saturada é selada e armazenada a baixas temperaturas. Isto também vai fazer com que a solução se torne sobresaturada, induzindo a potencial cristalização de co-cristais.

Novos métodos de co-cristalização incluem, por exemplo, a moagem no estado sólido. A formação de co-cristais a partir da moagem é conhecida há algum tempo. No entanto, a sua aplicação como método de pesquisa viável de co-cristais só recentemente se tornou amplamente utilizado. A eficiência deste método pode ser melhorada pela adição de uma pequena quantidade de solvente, que catalisa o processo de co-cristalização.

Existem várias vantagens da moagem a seco ou assistida por uma pequena quantidade de solvente, em relação aos métodos tradicionais, salientando-se a maior simplicidade de processo, a rapidez na produção de co-cristais, sendo ambientalmente amigável (pouco ou nenhum solvente é utilizado), e a reduzida possibilidade de produção de produtos indesejados, como os solvatos.

Dependendo da natureza do que foi produzido, as técnicas analíticas referidas no ponto 7.5., são depois usadas para verificar se a co-cristalização foi bem-sucedida.^[17]

8.4. Possíveis aplicações dos co-cristais

A tecnologia de co-cristais é utilizada para identificar e desenvolver novas formas de fármacos amplamente prescritos, aumentando assim o número de formas de um conhecido ativo. A co-cristalização farmacêutica é um método fiável para modificar as propriedades características de fármacos, tais como a solubilidade, velocidade de dissolução, estabilidade, higroscopicidade e compressibilidade, não ocorrendo alteração dos seus comportamentos farmacológicos. Assim, os co-cristais podem apresentar propriedades que são distintas das dos ativos nas suas formas livres e seus sais e, portanto, oferecer aos fármacos uma preparação apropriada das suas propriedades de modo a obter uma especificação ótima.^[25]

8.4.1. Biodisponibilidade

É imperativo que o perfil de biodisponibilidade de um fármaco satisfaça as exigências das autoridades reguladoras: uma biodisponibilidade muito baixa pode tornar o medicamento ineficaz, enquanto uma biodisponibilidade muito alta pode tornar o medicamento tóxico.

No contexto dos co-cristais farmacêuticos, a biodisponibilidade de fármacos é o parâmetro físico-químico mais estudado, havendo inúmeros exemplos que descrevem a melhoria desta propriedade através da co-cristalização.

- **Co-cristal de Indometacina:** A indometacina, um anti-inflamatório não esteróide, é um exemplo de um fármaco com baixa solubilidade. Mostra duas formas polimórficas conhecidas, α e γ , sendo esta última a termodinamicamente mais estável. As tentativas para formular a indometacina numa forma amorfa com biodisponibilidade melhorada

foram ineficazes visto que a forma amorfa tinha tendência a converter-se na forma mais estável (polimorfo γ). No entanto, a co-cristalização com sacarina (co-formador) levou à produção de uma forma sólida estável (co-cristal) com melhores propriedades de biodisponibilidade, sendo essa forma passível de ser utilizada farmaceuticamente.^[29]

- Co-cristal de Carbamazepina (Tegretol): Os desafios da fraca solubilidade aquosa, limitada dissolução e consequente biodisponibilidade, e o facto de se usar uma alta dosagem no caso da forma pura do antiepiléptico carbamazepina, foram ultrapassados através da co-cristalização com sacarina. O co-cristal carbamazepina:sacarina mostrou melhores propriedades físico-químicas, destacando-se a velocidade de dissolução e a estabilidade. Em comparação com a forma comercializada Tegretol, o co-cristal possui maior $C_{m\acute{a}x}$ (concentração máxima do fármaco) e comparável $T_{m\acute{a}x}$ (tempo necessário para atingir o pico da concentração).
- Co-cristais de Ibuprofeno e Flurbiprofeno: As baixas taxas de dissolução e as fracas solubilidades aquosas dos dois anti-inflamatórios foram melhoradas através da co-cristalização com nicotinamida. A co-cristalização também melhorou outras propriedades físico-químicas como, por exemplo, as propriedades mecânicas (compressibilidade) dos dois fármacos.^[27]

8.4.2. Propriedades Mecânicas

Como referido no ponto 7.6.3., o acetaminofeno (Paracetamol), um analgésico e antipirético, apresenta duas formas polimórficas que apresentam diferentes propriedades de compressão (a forma II mostra propriedades mais favoráveis).

Recentemente foram feitas tentativas para produzir formas sólidas alternativas de Paracetamol, farmaceuticamente aceitáveis, termodinamicamente estáveis e com propriedades de compressão semelhantes à forma polimórfica II. Isto foi conseguido através da co-cristalização, uma vez que a formação de um sal foi inatingível devido à falta de funcionalidades ácidas e básicas da molécula de acetaminofeno. Vários co-cristais de paracetamol, contendo um co-formador biologicamente seguro, foram produzidos (como por exemplo, o co-cristal paracetamol:teofilina), os quais demonstraram propriedades superiores de compressibilidade.^[29]

8.5. Perspectivas Futuras

Quando comparado, por exemplo, com o processo de formação de sais, a co-cristalização, ainda é uma área muito pouco explorada. Os desafios que se avizinham num futuro próximo incluem a tentativa de desenvolvimento de processos em larga escala para a produção de co-cristais, sendo que a possibilidade de existência de um processo reproduzível para a produção deste tipo de materiais em grandes quantidades, trará grandes benefícios. A aplicação dos conceitos da síntese supramolecular e da engenharia de cristais no desenvolvimento farmacêutico de co-cristais representa um novo paradigma que providencia oportunidades promissoras em inúmeras áreas, como por exemplo, a reformulação de fármacos para melhorar a sua performance. O facto de os co-cristais representarem uma grande vantagem para o meio ambiente, ao eliminarem o uso de solventes durante o seu fabrico e, conseqüentemente, todos os custos associados à eliminação dos seus resíduos, direciona cada vez mais os esforços da indústria para a sua utilização.

No domínio da propriedade intelectual dos co-cristais farmacêuticos, é expectável um contínuo e acelerado aumento do número de formas patenteadas, tal como já acontece para as formas sólidas em geral.

É bastante evidente que, devido ao crescente interesse da comunidade académica e da indústria farmacêutica, num futuro próximo, os co-cristais serão das mais viáveis e importantes formas sólidas de produtos farmacêuticos, disponíveis no mercado.^[30]

9. Conclusão

Hoje, o polimorfismo de ativos apresenta-se como um fator determinante na produção de medicamentos, o qual a indústria farmacêutica deve estar atenta. A possibilidade de aparecimento de novas formas polimórficas de um fármaco já comercializado pode trazer graves conseqüências uma vez que parâmetros como a solubilidade, dissolução, biodisponibilidade, higroscopicidade, propriedades mecânicas, estabilidade, entre outros, podem ser diferentes entre polimorfos, podendo-se refletir na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Assim, o conhecimento acerca da existência e o controlo das modificações cristalinas é fundamental para o adequado desempenho farmacêutico de um dado composto.

A pesquisa de polimorfos desde a fase de pré-formulação do desenvolvimento farmacêutico, revela-se essencial a fim de identificar e caracterizar todas as formas sólidas relevantes de um determinado ativo visto que a performance do produto acabado está diretamente relacionada com as propriedades físico-químicas da forma cristalina, sendo

também esta pesquisa fulcral para se identificar o polimorfo que se quer desenvolver. Processos como a cristalização são fundamentais para a obtenção da forma sólida desejada, no entanto, a relação da estabilidade termodinâmica em função da temperatura deve ser conhecida e fatores como o tipo de solvente, sobresaturação, condições de nucleação, entre outros, tem que ser bem controlados de forma a evitar a formação de um polimorfo indesejado.

Técnicas analíticas como a Difração de pós por raio-X, Espectroscopia de Infravermelho, Calorimetria de Varrimento Diferencial, entre muitas outras, são essenciais na detecção e caracterização do polimorfismo.

O polimorfismo está-se a tornar cada vez mais um importante fator no que diz respeito à propriedade intelectual dos diversos sólidos farmacêuticos, sendo que o número de patentes relacionadas com a descoberta e utilização de determinadas formas polimórficas tem aumentado consideravelmente nos últimos anos.

Os co-cristais farmacêuticos apresentam-se como uma classe de formas cristalinas muito vantajosa para a indústria farmacêutica. Permitem modificar as propriedades físico-químicas de fármacos, nomeadamente os que são pouco solúveis em água, não ocorrendo nenhuma alteração ao nível da estrutura química. Para a conceção dos co-cristais, é essencial uma análise detalhada das características estruturais moleculares e o reconhecimento dos padrões supramoleculares de interações químicas entre o co-formador e o cristal. Métodos de pesquisa são usados para identificar o co-cristal ideal, sendo caracterizado posteriormente pelas adequadas técnicas analíticas.

Os desafios que se avizinham para a co-cristalização, incluem o desenvolvimento de processos de larga escala para a produção de quantidades consideráveis de co-cristais, sendo que o número de formas patenteadas certamente irá crescer exponencialmente nos próximos anos.

10. Bibliografia

- (1) LEE, A., ERDEMIR, D., MYERSON, A. – Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2:259–80, 2011.
- (2) FLORENCE, A., ATTWOOD, D. – *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Pharmaceutical Press. ISBN: 978-0-85369-984-2, 2011.
- (3) NOONAN, T. – Theory and principles of the solid-state properties of pharmaceuticals. [Acedido a 15 de maio de 2014]. Disponível na internet: http://dspace.nwu.ac.za/bitstream/handle/10394/9526/Noonan_TJ_Chapter_1.pdf?sequence=2
- (4) HILFIKER, R., BLATTER, F., RAUMER, M. – Relevance of Solid-state Properties for Pharmaceutical Products. In: HILFIKER, R., *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*. Wiley. ISBN: 978-3-52731-146-0. p. 1-19, 2006.
- (5) DESIRAJU, G. R. – Polymorphism: the same and not quite the same. *Crystal Growth & Design*, v. 8, p. 3-5, 2008.
- (6) BERNSTEIN, J. – *Polymorphism in Molecular Crystals*. Clarendon Press/International Union of Crystallography, Oxford. ISBN: 978-0-19923-656-5, 2002.
- (7) KRATOCHVÍL, B. – Solid forms of pharmaceutical molecules. Prague Institute of Chemical Technology, Czech Republic. [Acedido a 12 de Março de 2014]. Disponível na internet: <http://www.imc.cas.cz/nmr/projekt/ws/springer.pdf>
- (8) STIEGER, N., LIEBENBERG, W. – Recrystallization of Active Pharmaceutical Ingredients. In: ANDREETA, M., *Crystallization – Science and Technology*. InTech. ISBN: 978-9-53510-757-6. p. 183-204, 2012.
- (9) STAHL, P., NAKANO, M. – Pharmaceutical aspects of the drug salt form. In: STAHL, P., WERMUTH, C., *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2nd Revised Edition. Wiley. ISBN: 978-3-90639-051-2. p. 43-85, 2011.
- (10) VISHWESHWAR, P., MCMAHON, J., BIS, J., ZAWOROTKO, M. – Pharmaceutical Co-Crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 95, p. 499-516, 2006.
- (11) MORISSETTE, S., SOUKASENE, S., LEVINSON, D., CIMA, M., ALMARSSON, Ö. – Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *PNAS*, Vol. 100, no.5, 2003.
- (12) SAURABH, G., KAUSHAL, C. – Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Application (ANDA) – A Regulatory Perspective. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3:6-17, 2011.

- (13) QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G., LIU, L., PORTER, W. – Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice. Academic Press. ISBN: 978-0-08093-272-9. p. 25-55, 2009.
- (14) ARAUJO, G., ANTONIO, A., SANTOS, C., MATOS, J. – Polimorfismo na produção de medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada. 33:27-36, 2012.
- (15) PUROHIT, R., VENUGOPALAN, P. – Polymorphism: An Overview. Department of Chemistry, Panjab University. Disponível na internet: <http://www.ias.ac.in/resonance/Volumes/14/09/0882-0893.pdf>
- (16) PEREPEZKO, H. – Kinetic processes in undercooled melts. Mater. Sci. Eng. A. 226, 374-382, 1997.
- (17) THOMPSON, C. – Investigating the fundamentals of drug crystal growth using Atomic Force Microscopy. University of Nottingham, 2003. [Acedido a 12 de maio de 2014]. Disponível na internet: http://etheses.nottingham.ac.uk/86/1/Claire_Thompson_Thesis.pdf
- (18) ROY, S., AITIPAMULA, S., NANGIA, A. – Thermochemical analysis of venlafaxine hydrochloride polymorphs I-5. Crystal Growth & Design, v.5. p. 2268-2276, 2005.
- (19) LUKAS, K., LEMAIRE, P. – Differential Scanning Calorimetry: Fundamental Overview. Department of Physics, Central Connecticut State University. [Acedido a 15 de abril de 2014]. Disponível na internet: <http://www.ias.ac.in/resonance/Volumes/14/08/0807-0817.pdf>
- (20) TA, C. – Sucrose Conformational Polymorphism and Co-solvent Screening of Acetaminophen. 2009. [Acedido a 16 de abril de 2014]. Disponível na internet: http://ir.lib.ncu.edu.tw:88/thesis/view_etd.asp?URN=963204028#
- (21) LIN, Z. – Relating the Solubility in Water of Co-crystals/Salts with Their Solid-State Hydrogen Bonding Network. 2011. [Acedido a 16 de abril de 2014]. Disponível na internet: http://ir.lib.ncu.edu.tw:88/thesis/view_etd.asp?URN=983204030
- (22) PAYGHAN, A., PATWEKAR, S., KATE, K., KHAVANE, K., PUROHIT, S. – Pharmaceutical Solid Polymorphism: Approach in Regulatory Consideration. Journal of Global Pharma Technology. 2: 8-16, 2010.
- (23) GIRON, D. – Investigations of Polymorphism and Pseudo-Polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermo analytical Techniques. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Vol. 64, p. 37-60, 2001.
- (24) CHRZANOWSKI, F. – Preformulation Considerations for Controlled Release Dosage Forms: Part II—Selected Candidate Support. AAPS PharmSciTech. 9: 639-645, 2008.
- (25) SEKHON, B. – Pharmaceutical Co-crystals – An update. International Bulletin of Drug Research. 1(2): 24-39., 2012.

- (26) SEKHON, B. – Pharmaceutical co-crystals - a review. *Ars Pharm.* Vol.50 n° 3; 99-117, 2009.
- (27) NAJAR, A., AZIM, Y. Pharmaceutical Co-Crystals: A New Paradigm of Crystal Engineering. *Journal of the Indian Institute of Science.* Vol. 94, 2014.
- (28) TRASK, A. – An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property. *Molecular Pharmaceutics.* Vol. 4, p. 301-309, 2007.
- (29) ISSA, N. – Towards more Efficient Screening of Pharmaceutical Cocrystals. University College London, 2011. [Acedido a 28 de junho de 2014]. Disponível na internet: <http://discovery.ucl.ac.uk/1333228/1/1333228.pdf>
- (30) ALMARSSON, O., PETERSON, M., ZAWOROTKO, M. – The A to Z of pharmaceutical cocrystals: a decade of fast-moving new science and patent. *Pharm. Pat. Analyst.* 1(3), 313-327, 2012.