



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Luís Miguel Ferreira Pereira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Morais, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Ricardo Castro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Luís Miguel Ferreira Pereira

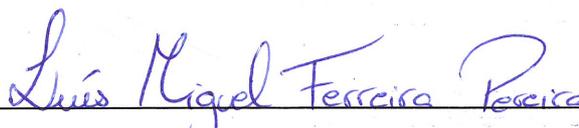
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Morais, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Ricardo Castro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Luís Miguel Ferreira Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017244093, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 9 de setembro de 2022.



---

(Luís Miguel Ferreira Pereira)

## **Agradecimentos**

Finda esta desafiante etapa do meu percurso académico, expresso o meu mais sincero agradecimento, apreço e louvor a todos aqueles que participaram direta e indiretamente para a superação dos obstáculos que pautaram a jornada percorrida para a finalização deste ciclo.

Singularmente, endereço os seguintes agradecimentos:

À minha família e amigos que sem dúvida foram incansáveis no apoio incondicional e fizeram de tudo para me acompanhar em todos os momentos.

Ao Professor Doutor Ricardo António Esteves de Castro, pela apoio, sapiência, disponibilidade, suporte científico e alento.

A todos os elementos da equipa técnica da Farmácia Higiénica, por todo o apoio, conhecimento, amizade e amabilidade com que me acolheram e instruíram.

A toda a equipa da Direção de Avaliação do Medicamento do INFARMED, I.P., pelo tempo e apoio dispensados para a expansão de conhecimentos e pelos valores transmitidos enquanto equipa.

A todas as instituições que me proporcionaram a realização de estágios extracurriculares e proporcionaram vivenciar as diferentes saídas profissionais que Ciências Farmacêuticas tem para oferecer.

A todas as associações que integrei e proporcionaram o convívio e colaboração com indivíduos de *backgrounds* diferenciados e faixas etárias heterogéneas. Foram sem dúvida estes núcleos que me proporcionaram construir a pessoa que sou hoje e contribuir para a disseminação de educação, saúde, cultura e arte, que são sem dúvida ferramentas imprescindíveis na comunidade cosmopolita do século XXI.

À Universidade de Coimbra, esta universidade pantopolista, que se insere numa cidade de estudantes para estudantes, onde são esboçados os melhores anos da nossa vida, onde se luta, chora, sorri e se aprende imenso. Sem dúvida as memórias desta cidade, as pessoas que encontramos nesta cidade, as tradições que imortalizamos e os momentos que vivemos em Coimbra e que ecoam no seu fado e no hino (recordados e cantados com um carinho especial na última serenata monumental com toda a alma e orgulho que só um finalista sabe arcar e que sabe guardar para mais tarde recordar) são a experiência ímpar que mais nenhuma academia poderá facultar.

A todos e a Coimbra,  
Muito Obrigado!

## Índice Geral

Resumo.....	6
Abstract.....	8

### **Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - Farmácia Higiénica**

Lista de Abreviaturas.....	12
Introdução .....	13
Farmácia Higiénica .....	13
Análise SWOT .....	15
Pontos Fortes.....	16
Equipa técnica.....	16
Plano de estágio .....	16
Produção de manipulados.....	17
Medição de parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos .....	18
Único estagiário .....	18
Pontos Fracos .....	18
Homeopatia .....	18
Dispensa de medicamentos hospitalares e psicotrópicos.....	18
Oportunidades.....	18
Ferramentas e soluções tecnológicas .....	18
Formações complementares e contacto com nomes comerciais .....	19
Horário e localização.....	19
Ameaças .....	19
Pandemia e COVID-19.....	19
Utentes .....	20
Venda <i>online</i> de PNEF.....	20
Medicação esgotada ou rateada .....	20
Prescrição de receitas manuais .....	21
Conclusão .....	22
Casos Práticos .....	23
Bibliografia.....	26

### **Parte II - Relatório e Estágio em Assuntos Regulamentares - INFARMED, I.P.**

Lista de Abreviaturas.....	31
Introdução .....	32
INFARMED, I.P – Enquadramento .....	32
Direção de Avaliação de Medicamentos.....	34
Análise SWOT.....	35
Pontos Fortes.....	35
Formações.....	35
Responsabilidade e independência.....	35
Idioma.....	35
Contacto direto com os TAIM .....	36
Conhecimento e conceitos adquiridos.....	36
Plataformas digitais.....	36

Pontos Fracos .....	36
Não rotatividade dos setores.....	36
Oportunidades.....	37
Regime misto – Teletrabalho e Presencial.....	37
Ameaças .....	37
Recursos humanos .....	37
Considerações Finais.....	38
Bibliografia.....	39

### **Parte III - Monografia - O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico.**

Lista de Abreviaturas.....	42
Introdução .....	43
Estado sólido: amorfo vs cristalino .....	43
Co-cristais.....	45
Definição.....	45
Design.....	46
Métodos de obtenção de Co-cristais .....	49
Técnicas de fase sólida e fase líquida.....	49
Técnicas de fase sólida.....	49
Co-moagem .....	49
Extrusão a quente.....	50
Fase líquida.....	51
Conversão de pasta “slurry” .....	51
Co-cristalização por evaporação .....	51
Co-cristalização por arrefecimento .....	52
Diagramas ternários .....	52
Leitura de um diagrama Ternário.....	53
Forma direta .....	53
Regra da alavanca.....	54
Métodos de desenvolvimento de um diagrama ternário .....	55
Screening .....	55
Método de equilíbrio da suspensão.....	55
Via Crystal I 6 .....	56
Otimização de um diagrama .....	59
Efeito de solvente .....	59
Efeito da mistura de solventes.....	59
Efeito da temperatura.....	60
Diagramas ternários presentes na literatura .....	61
Conclusão .....	63
Bibliografia.....	64

## **Resumo**

O documento é produto da unidade curricular: “Estágio Curricular”, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este é composto por três partes: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária (Farmácia Higiénica); Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares no INFARMED, I.P. (Direção de Avaliação de Medicamentos); e uma monografia intitulada por: “O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico”.

### **PARTE I**

Inicialmente, é apresentado o relatório do estágio realizado na Farmácia Higiénica, em Fão, no período de 10 de janeiro a 11 de abril de 2022, sob orientação da Dra. Ana Garrido.

### **PARTE II**

De seguida, encontra-se o relatório do estágio realizado na Direção de Avaliação de Medicamentos – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., em Lisboa, no período de 2 de maio a 29 de julho sob orientação da Dra. Dina Lopes.

A análise SWOT (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças) foi a metodologia de análise adotada para a construção dos relatórios em concordância com as orientações publicadas pela Faculdade.

### **PARTE III**

O documento único termina com uma monografia, realizada sob orientação do Professor Doutor Ricardo Castro, intitulada “O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico”.

Os co-cristais farmacêuticos têm vindo a suscitar um maior interesse pela comunidade académica e industrial como via de otimização de características físico-químicas de ingredientes ativos farmacêuticos que não pertencem à classe I do Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Neste trabalho, são abordadas algumas particularidades a considerar no design de co-cristais, métodos de obtenção de co-cristais como: métodos via sólida (moagem a seco, moagem com gota de solvente e extrusão a quente) e métodos via solução (co-cristalização por evaporação ou por arrefecimento). Também são descritas as formas de leitura de diagramas e técnicas de construção de diagramas ternários como: o método de análise de soluções em equilíbrio a uma determinada temperatura, e o método dinâmico de análise de soluções por variação de temperatura utilizando o equipamento Crystall6. A informação que se retira dos diagramas ternários pode ser utilizada na transposição de escala para a produção de co-cristais. Algumas formas de otimização de diagramas ternários como o efeito do solvente, da mistura de solventes e efeito da temperatura são considerados no design

de diagramas ternários congruentes. Por último, são deixados em forma de tabela alguns exemplos de diagramas ternários já publicados e algumas considerações finais sobre o tema com a perspetiva de que num futuro próximo os co-cristais continuem a ser uma ferramenta com ainda maior impacto na otimização dos recursos em saúde.

**Palavras-chave:** produção de co-cristal; construção de um diagrama ternário; transposição de escala; efeito do solvente e mistura de solventes; efeito da temperatura.

## **Abstract**

The document is the product of the curricular unit: “Curricular Internship”, of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra. This is composed of three parts: Internship Report in Community Pharmacy (Hygienic Pharmacy); Internship Report in Regulatory Affairs at INFARMED, I.P. (Drug Evaluation Directorate); and a monograph entitled: “The role of the ternary diagram in the scale transposition of a pharmaceutical co-crystal”.

### **PART I**

As said above, the first part comprises the report of the internship held at Farmácia Higiénica, in Fão, from January 10<sup>th</sup> to April 11<sup>th</sup>, 2022, under the guidance of Dr. Ana Garrido.

### **PART II**

The second part includes a report on the internship performed at the Medicines Evaluation Directorate – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., in Lisbon, from the 2<sup>nd</sup> of May to July 29<sup>th</sup> of under the guidance of Dr. Dina Lopes.

The SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) was the analysis methodology adopted for the construction of reports in accordance with the guidelines published by the Faculty.

### **PART III**

The single document ends with a monograph, carried out under the guidance of Professor Ricardo Castro, entitled “The role of the ternary diagram in the scale transposition of a pharmaceutical co-crystal”.

Pharmaceutical co-crystals have aroused greater interest in the academic and industrial community as a way of optimizing the physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients that do not belong to class I of the Biopharmaceutical Classification System. In this work, some particularities to be considered in the design of co-crystals are addressed, methods of obtaining co-crystals such as: solid method (dry milling, solvent drop milling and hot melt extrusion) and solution methods (with crystallization by evaporation or by cooling). The ways of reading diagrams and techniques for building ternary diagrams are also described, such as: the method of analyzing solutions in equilibrium at a certain temperature, and the dynamic method of analyzing solutions by temperature variation using the Crystall6 equipment. The information obtained from the ternary diagrams can be used in the transposition of scale to produce co-crystals. Some ways of optimizing ternary diagrams such as solvent effect, solvent mixture and temperature effect are considered in the design of congruent ternary diagrams. Finally, some examples of ternary diagrams already published and

some final considerations on the subject are left in the form of a table with the perspective that in the near future co-crystals will continue to be a tool with an even greater impact on the optimization of health resources.

**Keywords:** co-crystal production; ternary diagram construction; scale-up; solvent and solvent mixtures effect; effect of temperature.

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

(Farmácia Higiénica)



Estágio sob a orientação da Dra. Ana Garrido e equipa técnica da Farmácia Higiénica

“A Farmácia

Desconhecido que chegas não sabes com que ternura te recebo.  
Sou a farmácia do teu bairro e eis que existo para te proteger contra ti mesmo. Vê  
como tua vida se entrelaça em mim no tempo e antes dele.

Desde muito cedo te assisti,  
quando no seio materno eras ainda apenas a vida – esperança dos teus pais  
(Ah! Que não te lembras como então dependeste de mim, e quanto!)

E te forneci a fralda e a chupeta.

Depois, o rolar das noites e dos dias... na emboscada, sou hoje a boa samaritana que  
possui o unguento para as tuas chagas e o bálsamo para as tuas dores. Em verdade, em  
verdade te digo – o solo que pisas não é o chão de uma casa de comércio comum.

Sou o templo iluminado dentro da noite, o plantão noturno que vela, que vela, que  
vela – enquanto tu dormes – para que durmas melhor.

Confiança. Respeito. Gratidão.

Se é o que sentes por mim, abençoado sejas”

**– Desconhecido**

## **Lista de Abreviaturas**

**APOGEN:** Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares

**DCI:** Denominação Comum Internacional

**FH:** Farmácia Higiénica

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM:** Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MNSRM-EF:** Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia

**MSRM:** Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Preço de Venda ao Público

**OTC:** Over the Counter

**PNEF:** Produtos não Exclusivos de Farmácia

**PVP:** Preço de Venda ao Público

**SWOT:** Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

## **Introdução**

O presente relatório reporta o estágio de pré-graduação ministrado na Farmácia Higiénica sob a orientação da Dra. Ana Garrido que surge no âmbito da unidade obrigatória: Estágio Curricular, a qual incorpora o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), e possibilita a transição de uma formação essencialmente preparatória para uma formação prática e que de acordo com a Diretiva 2013/55/EU, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Artº 44º, n.º 2) capacita o aluno para a obtenção do título de formação de farmacêutico. <sup>1</sup>

O relatório está desenvolvido de acordo com as normas orientados no formato de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) que se compõe na identificação de pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças emergentes no decurso da formação.

## **Farmácia Higiénica**

Fundada em 1919 e liderada atualmente pela quarta geração da família fundadora, a Farmácia Higiénica (FH) apresenta como posicionamento: tradição, qualidade, confiança, e simpatia pelo público que a frequenta.

Localizada na freguesia de Fão, em plena nacional 13, a FH é rodeada por infraestruturas de saúde como a: Santa Casa da Misericórdia de Fão (Hospital de Fão e Lar), Extensão de Saúde de Fão da USF de Esposende, Clínica Veterinária de Fão, Clínica Médica Dentária de Fão, assim como pontos turísticos: Caminho Português da Costa (Caminho Português de Santiago) e da Foz do Rio Cávado. Assim sendo, a FH serve diariamente um público bastante heterogéneo em relação a faixas etária, classes sociais e profissionais. Ainda assim, a grande parte são clientes que vivem ou trabalham perto e estão enquadrados numa faixa etária mais avançada.

Alguns dos serviços disponibilizados pela farmácia à população possíveis de mencionar são a medição de parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos, preparação de medicamentos manipulados, preparação individualizada da medicação, consultas de nutrição, entre outros.

A FH também medeia a recolha de medicação inutilizável dos seus utentes para a Valormed (sociedade sem fins lucrativos que se responsabiliza pela gestão de resíduos de embalagens e medicamentos) e a recolha de radiografias através do projeto AMI (projeto que recicla as radiografias em Portugal, em particular na reciclagem da prata contida nas radiografias e evitar a deposição da prata nos aterros sanitários e reduzir a sua extração da natureza) como forma adicional da promoção da proteção ambiental e da saúde pública. <sup>2:3</sup>

A Operação Luz verde também faz parte dos vários projetos que a FH disponibiliza junto dos utentes e que permite desde o início da situação pandémica a dispensa de medicamentos hospitalares nas Farmácias Comunitárias. Este projeto ambiciona a redução das deslocações dos utentes aos Hospitais Centrais para obtenção da medicação hospitalar e assim conter o número de contactos destes utentes fragilizados às infeções que estariam sujeitos durante a visita hospitalar, particularmente infeções de SARS-CoV-2. <sup>4:5</sup>

Dividida em dois andares a FH apresenta no interior do rés do chão a zona de atendimento constituída por quatro balcões de atendimento individualizados equipados com barreiras de acrílico, equipamentos de desinfeção, Sifarma 2000<sup>®</sup> e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma<sup>®</sup>, sendo auxiliados por expositores de produtos *Over the Counter* (medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos sujeitos a receita médica exclusivos de farmácia) não acessíveis diretamente ao público, bem como saídas individuais do *robot*, e uma caixa *Cashlogy by Azkoyer* comum aos balcões.

A sala de atendimento também tem vários expositores de dermocosmética, higiene, puericultura, ortopedia, dietética e veterinária acessíveis ao público, um gestor de filas e dispensador de senhas, e um gabinete de consulta farmacêutica equipado com medidores de Glicémia capilar, Triglicérideos capilares, Colesterol total capilar, Massa corporal, Altura, Pressão arterial, *Kits* profissionais de testagem SARS-CoV-2e *Kit* de Primeiros Socorros de forma a apoiar os serviços que a farmácia disponibiliza aos seus utentes.

Na zona de apoio ao atendimento encontram-se os lavabos, armazém de apoio ao atendimento com refrigeração e o centro dos sistemas informáticos.

No seu exterior apresenta um Pharmashop disponível 24 horas com produtos não exclusivos de farmácia como por exemplo: leites de fórmula (2 a 5), preservativos masculinos sem espermicida, lubrificantes, testes de gravidez, fraldas, assim como produtos sazonais como protetores solares ou pastilhas para a garganta da *Aboca*<sup>®</sup> por forma a colmatar algumas necessidades urgentes dos utentes durante o período de encerramento do estabelecimento tal como a disponibilidade instantânea do produto livre de interações sociais.

No andar superior localiza-se o BackOffice constituído por: uma secção de receção de encomendas, *Rowa Smart STM system*<sup>®</sup>, armazém, laboratório, quarto de banho, zona de refeições e escritórios.

A FH dispõe de 11 colaboradores na sua equipa técnica que vão articulando entre si de forma a garantir o bom funcionamento do estabelecimento no seu horário de atendimento das 9h às 22h de segunda a sexta e das 9h às 13h com reaberturas às 15h até às 22h aos sábados e domingos. A equipa técnica é constituída por quatro farmacêuticos, um técnico de

farmácia, quatro técnicos auxiliares de farmácia e um auxiliar de limpeza, como descrito na Tabela I.

**Tabela I** – Equipa Técnica da Farmácia Higiénica e Respetivas Categorias técnicas.

Nome	Categoria profissional
Dra. Ana Garrido	Diretora Técnica
Dra. Daniela Silva	Farmacêutica-Adjunta
Dra. Paula Ribeira	Farmacêutica
Dr. André Fernandes	Farmacêutico
Diana Silva	Técnica de Farmácia
Emílio Linhares	Técnico de Farmácia
Paula Barral	Técnica de Farmácia
Joana Neves	Técnica Auxiliar de Farmácia
Eng. José Garrido	Técnico de Farmácia
Marta Sousa	Caixeira Ajudante
Patrícia Faria	Auxiliar de Limpeza e <i>backoffice</i>

## **Análise SWOT**

Desenvolvida para auxiliar na formulação de estratégias, a análise *SWOT* está dividida em 2 níveis: interno e externo com a identificação de 4 vertentes. Permite identificar numa avaliação interna de um objeto de estudo os pontos fortes e fracos nas estratégias a longo prazo e as oportunidades e ameaças no ambiente onde este se insere e que estão para lá do controlo imediato, mas que não podem ser ignoradas. A partir desta análise obtém-se a noção das vantagens competitivas a salvaguardar e as eventuais desvantagens a extinguir. <sup>6</sup> Na Tabela 2 encontra-se a seleção de pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças reconhecidas durante o período de estágio.

**Tabela 2** – Análise SWOT: Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Equipa técnica.</li><li>• Plano de estágio.</li><li>• Produção de manipulados.</li><li>• Medição de parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos.</li><li>• Único estagiário.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Homeopatia.</li><li>• Dispensa de medicamentos hospitalares e psicotrópicos.</li></ul>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ferramentas e soluções tecnológicas.</li><li>• Formações complementares e contacto com nomes comerciais.</li><li>• Horário e localização.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pandemia.</li><li>• Utentes.</li><li>• Venda <i>online</i> de PNEF.</li><li>• Medicação esgotada ou rateada.</li><li>• Prescrição de receitas manuais.</li></ul>

## Pontos Fortes

### Equipa técnica

A comunicação é um ponto crucial em trabalhos de equipa e de facto a FH destaca-se nesse ponto pelo facto de manter uma comunicação fluída entre os seus membros complementando-a através dos meios digitais como o WhatsApp® de forma manter um canal de comunicação que facilite a partilha de informação entre todos de modo a atingir a melhor gestão dos recursos humanos e materiais da Farmácia. O facto de haver uma repartição de responsabilidades, ou seja, cada membro é responsável técnico de um sector permite uma maior especialização contribuindo para uma partilha com maior pormenor e rigor dos seus saberes

Além disso destaca-se por todo o apoio, disponibilidade, rigor profissional, exemplo, boa articulação e simpatia que esteve presente durante todo o estágio, participando de uma forma muito positiva para a consolidação e aquisição de conhecimentos e valores essenciais desta futura saída profissional: farmacêutico comunitário.

### Plano de estágio

Inacessível ao público, o *Backoffice* é a verdadeira fonte de poder do balcão de atendimento. Todos os erros cometidos neste setor terão repercussões no atendimento e na logística da farmácia. Neste serviço é fundamental a excelente organização, e graças à mesma, torna-se possível realizar os mais variados atendimentos com destreza, brevidade, eficiência e autonomia. Devido ao facto de o estágio ser iniciado nesta área permite alicerçar os princípios

complementares à realização de atendimentos uma vez que faculta a familiarização gradual com os diferentes produtos adquiridos e comercializados pela farmácia, a identificação das várias referências e respetivo layout bem como a associação dos nomes comerciais a princípios ativos.

O plano de estágio permitiu um contacto com a realidade vivida em todos os setores e serviços que existem na FH como: receção de encomendas e armazenamento no *robot* e armazém, organização de lineares, criação de campanhas, criação de encomendas diárias, medição de parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos, produção de manipulados e preparação de medicação individualizada, sendo o atendimento ao público o período predominante do plano. Todo este plano permitiu colmatar a falta de prática dos conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares como: Organização e Gestão Farmacêutica, Bioquímica Clínica, Anatomofisiologia, Farmácia Galénica, Tecnologia Farmacêutica II, Farmacologias, Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica que foram constantemente requisitados durante o estágio.

### **Produção de manipulados**

Durante o estágio na FH foi possível observar e executar a produção de medicamentos manipulados, que, de acordo com o INFARMED, englobam a produção de fórmulas magistrais ou preparação officinal preparado e dispensado sob responsabilidade de um Farmacêutico.<sup>7</sup> Neste departamento foi possível executar a preparação de uma Solução Aquosa de Salicilato de Sódio a 2% através da ficha de preparação fornecida pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos e uma Solução Alcoólica de Ácido Bórico à Saturação através do Formulário Galénico Português, contribuindo desta forma para a consolidação dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica como também de Tecnologia Farmacêutica II.

Ao contrário do PVP dos medicamentos de indústria que já se encontram pré-estabelecidos na cartonagem, os medicamentos manipulados recorrem ao regulado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de junho onde o cálculo do Preço de venda ao Público (PVP) é calculado com base no valor das matérias-primas, no valor das embalagens assim como dos honorários de preparação. A documentação respetiva à produção de manipulados, ou seja, a ficha do manipulado, onde se integra o cálculo do PVP, o rótulo, e a cópia da receita médica são documentados no registo interno de produção da Farmácia.<sup>8</sup>

## **Medição de parâmetros bioquímicos e hemodinâmicos**

A FH disponibiliza ao seu público a medição capilar da: Glicémia, Triglicérides, Colesterol total, bem como a medição da Pressão arterial. Graças a estes serviços farmacêuticos torna-se possível evocar os conhecimentos lecionados nas práticas de Anatomofisiologia II e praticar de forma gradual a indicação farmacêutica através de medidas não farmacológicas com diferentes interações e abordagens.

## **Único estagiário**

O facto haver apenas um único estagiário permitiu coordenar muito melhor a equipa técnica durante o estágio havendo uma maior disponibilidade dos membros técnicos para auxiliar o novo membro nos primeiros atendimentos, mesmo durante os períodos de maior afluência do público. Desta forma a realização de atendimentos autónomos sem auxílio com o decorrer do estágio foram aumentando, sendo feitos cada vez com maior confiança e assertividade.

## **Pontos Fracos**

### **Homeopatia**

Durante o estágio não foi possível complementar a falta de desenvolvimento científico em produtos Homeopáticos que o plano de estudos de MICF apresenta, dado que não houve oportunidade de presenciar a dispensa ou solicitação deste tipo de produtos pelos utentes neste intervalo de tempo.

### **Dispensa de medicamentos hospitalares e psicotrópicos**

No decorrer do estágio não foi possível a execução da dispensa autónoma de medicamentos psicotrópicos, sendo possível apenas a observação da dispensa feita por um membro da equipa técnica. Quanto à dispensa de medicamentos Hospitalares também não foi possível a realização da sua dispensa nem a sua observação dada a escassez destes atendimentos e o constrangimento que os utentes sentiam com a presença de um estagiário na dispensa.

## **Oportunidades**

### **Ferramentas e soluções tecnológicas**

A FH apresenta várias ferramentas tecnológicas que permitem maximizar a eficiência e a qualidade do atendimento.

Começando pelo Sifarma 2000® e o seu novo módulo de atendimento, apesar de ser um *software* já estudado em aula na unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica,

apenas foi possível consolidar e dominar um maior número de valências desta plataforma com a prática durante o estágio. Sem dúvida que é uma ferramenta indispensável para uma boa e correta gestão de *stocks* assim como no auxílio ao atendimento através de encomendas instantâneas e de algumas precauções menos evidentes durante a dispensa de certos medicamentos.

O robot e a Caixa estão ligados diretamente aos Sifarmas permitindo assim uma otimização da logística em todos os atendimentos bem como no *Backoffice*, contribuindo para uma diminuição de erros acidentais e alcançar a maior eficiência possível.

O gestor de filas e o dispensador de senhas sem dúvidas permitiu agilizar os atendimentos e a gestão do público de forma a controlar a azáfama que decorre durante as horas de maior afluência na FH.

### **Formações complementares e contacto com nomes comerciais**

Além das brochuras dos produtos e das informações disponíveis nos Sifarmas, durante o estágio foi possível usufruir da formação contínua disponível à equipa técnica da FH através de formações presenciais junto dos delegados de informação médica que se deslocam à farmácia ou *online* através de conferências via Zoom® ou plataformas digitais próprias como a Academia Cosmética Activa online® permitindo assim ir contactando de uma forma mais lúdica, esclarecedora e gradual com alguns dos produtos que estão disponíveis na FH ou futuros lançamentos de mercado disponíveis para Indicação Farmacêutica. Desta forma proporcionou uma proximidade e contacto com um maior número de marcas comerciais e produtos que vão muito para além dos que são lecionados em MICF

### **Horário e localização**

A localização única e o horário de atendimento alargado que a FH apresenta possibilita o contacto do estagiário com um público com necessidades e *backgrounds* diferentes, possibilitando um atendimento muito diferenciado, com exigências diferentes e uso de conhecimentos variados.

### **Ameaças**

#### **Pandemia e COVID-19**

No início do estágio, em janeiro, Portugal foi atingido com o pico da quinta vaga de COVID-19 e isso traduziu-se num estágio bastante desafiante dadas as questões que surgiram como: a infeção por SARS-CoV-2 e o isolamento profilático que contribuíram para a suspensão do estágio. Ademais, o uso de máscaras e os acrílicos instalados nos balcões dificultaram por várias vezes a comunicação entre utente e farmacêutico comprometendo a correta

interpretação do esquema terapêutico por parte do utente e a interpretação do farmacêutico sobre as queixas do doente, principalmente dos que apresentavam maiores debilidades ou mais tímidos.

### **Utentes**

Ao longo do estágio foi possível constatar que os utentes partilham na sua maioria uma grande iliteracia em saúde e pouca compreensão dos processos de dispensa de medicamentos. Muitas vezes os utentes manifestaram uma persistente intenção em adquirir Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem indicação do médico, alegando que já costumam fazer aquela medicação e que nunca pediram receita na dispensa desse tipo de produtos noutras farmácias, observando-se o autodiagnóstico como fundamento para a solicitação de medicamentos.

Além disso, surgiram, também, casos de utentes que se recusavam a ser atendidos por estagiários ou outros membros da equipa que não com o qual se sentiam mais confortáveis.

### **Venda online de PNEF**

A venda *online* de PNEF contribuiu para a redução do número de atendimentos com indicação farmacêutica de produtos de dermocosmética, higiene, puericultura, ortopedia, diatéctica e veterinária. Esta concorrência paralela levou a que muitos utentes por vezes se informassem junto do seu farmacêutico sobre alguns produtos indicados para a necessidade que apresentem mas acabem por adquirir os produtos noutra local, sendo que, em muitos casos, a falta de acompanhamento e indicação farmacêutica destes produtos adquiridos noutras locais levassem à sua má utilização ou aquisição de produtos menos adequados às suas necessidades por troca involuntária da referência indicada pelo farmacêutico, induzindo a que mais tarde desenvolvam patologias que facilmente poderiam ter sido evitadas se usufruíssem de facto do atendimento individualizado e diferenciado que é possível realizar em farmácia comunitária.

### **Medicação esgotada ou rateada**

Com o decorrer do estágio constatou-se que vários medicamentos ficavam esgotados ou rateados tornando-se muitas vezes impraticável realizar o circuito do medicamento até ao utente podendo isto ser explicado pela progressiva degradação de preços dos medicamentos. Segundo a Dra. Ana Valente, diretora executiva da Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos e Biossimilares (APOGEN) a Pandemia já teria contribuído para o agravamento dos constrangimentos nesta complexa cadeia de fabrico contribuindo para a inflação de custos de matérias-primas, verificando-se em algumas situações custos superiores a 140% das mesmas

aos anteriormente praticados. A Guerra entre a Ucrânia e a Rússia iniciada no 20 de fevereiro de 2022 veio asfixiar mais uma vez o setor de produção e abastecimento, que ainda não tinha recuperado do solavanco provocado pela pandemia, e agora por intermédio da crise no setor energético culminou por exemplo em custos de transportes marítimos seis vezes superiores aos praticados previamente ao conflito diplomático. Esta associação de ameaças contribui para a descontinuação de vários medicamentos genéricos e biossimilares que apesar de não significar que os utentes fiquem sem alternativas terapêuticas pode repercutir inevitavelmente em alternativas mais caras culminando em grandes disparidades que comprometem o acesso dos utentes a medicamentos e agravamento dos custos do Serviço Nacional de Saúde que recupera de uma crise sanitária e transita para uma crise económica e social.<sup>9,10</sup>

Durante os inúmeros atendimentos observou-se que alguns utentes apresentavam resistência a continuar a terapêutica com um laboratório diferente do habitual, mesmo havendo alternativas terapêuticas do mesmo valor ou inferior, como por exemplo, o esomeprazol 20 mg da Mylan, indicado na Doença de Refluxo Gastroesofágico, coadjuvante no tratamento de infeções por *Helicobacter pylori*, coadjuvante no tratamento prolongado com anti-inflamatórios não esteróides, e tratamento do síndrome de Zollinger-Ellison.<sup>11</sup> Contudo também foram observados casos onde não existiam alternativas terapêuticas como, a título de exemplo, o caso das várias dosagens de semaglutida que são comercializados sob a marca Ozempic®, indicado no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo II insuficientemente controlada, como adjuvante à dieta e exercício.<sup>12</sup>

Em suma este tema merece destaque uma vez que provoca descontentamento dos utentes com repercussões na relação farmacêutico – utente e na saúde e bem-estar da comunidade que as farmácias servem diariamente que vão para além dos constrangimentos durante o atendimento que são provocados por fatores externos à farmácia.

### **Prescrição de receitas manuais**

A dispensa é um ato farmacêutico de grande responsabilidade, sendo a última etapa que garante que o regime posológico é apropriado tal como as formas farmacêuticas prescritas, as instruções de utilização são claras, identificadas e prevenidas interações medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento e outros produtos de saúde, gestão e prevenção de reações adversas aos medicamentos (como por exemplo alergias e contraindicações), minimização de tratamentos desnecessários ou contraproducentes como também a consideração dos custos dos medicamentos.<sup>13</sup> Assim sendo, a prescrição de receitas manuais que são possíveis por efeitos de falha informática, prescrição ao domicílio, inadaptação do prescritor, ou o limite máximo de 40 prescrições por mês promovem um aumento da

probabilidade de erros de dispensa durante a prestação deste ato dada a subjetividade que se faz sentir bastantes vezes na interpretação da caligrafia do prescritor em comparação às receitas eletrónicas que são particularmente isentas deste tipo de subjetividade. <sup>14</sup>

## **Conclusão**

Do estudo apresentado sobre o estágio que marca o terminar da formação geral, científica e técnica de 5 anos da Universidade de Coimbra enquanto especialista do medicamento e agente de saúde pública nada pode prover melhor consolidação de conhecimentos do que a componente prática intitulada de Estágio curricular.

A prática diária do exercício da atividade farmacêutica que se centra no “cidadão em geral e no doente em particular” <sup>15</sup> reúne as condições para a consolidação e integração de conhecimentos chave inerentes à cadeia de prestação de cuidados de saúde a que as farmácias comunitárias são creditadas por, contribuindo a exposição do contexto real do mercado de trabalho para a potencialização das competências profissionais e pessoais a que a profissão incute no privilegiado que com ela aprende a fruir, promovendo para mais e melhor saúde do público que serve.

Em súpula, apesar de algumas ameaças a que o estágio esteve exposto, sem dúvida esta experiência única foi bastante útil e construtiva e teve a capacidade de capacitar o aluno de suportes necessários para o desempenho do ato farmacêutico.

## **Casos Práticos**

### **Caso I**

AB de 32 anos do género masculino normotenso desloca-se à farmácia com queixas de tosse com “catarro” com prevalência de manhã ao acordar. Há duas semanas que apresenta esta tosse matinal. Não apresenta febre, não tem falta de ar nem dores no peito. Não faz nenhum tipo de medicação no momento da indicação farmacêutica. Não apresenta nenhum tipo de alergia. Fuma há 17 anos e atualmente consome pelo menos meio maço de tabaco por dia. Frequenta o ginásio com uma de frequência de 3 a 4 vezes por semana e é seguido em consulta de nutrição do ginásio.

De acordo com a informação colhida foi indicado o mucolítico direto Flumucil® 600 mg em comprimidos efervescentes a ser administrado à noite após o jantar de forma a melhorar a eliminação da expetoração na manhã seguinte dado que a N-acetilcisteína permite diminuir a viscosidade da expetoração, melhorar o batimento ciliar e ser capacitado de propriedades antioxidantes.<sup>16</sup> Foi recomendada uma consulta de cessão tabágica assim como medidas não farmacológicas: hidratação adequada por ingestão de água ou inalação de vapor de água. Em caso de não haver melhorias ou agravamento dos sintomas deve procurar ser consultado por um médico.

### **Caso II**

PG de 37 anos do género masculino desloca-se à farmácia para realizar um teste de antígeno à SARS-CoV-2 dada a tosse, dor de garganta e ausência de paladar e olfato. O resultado do teste foi positivo. Após contactar a linha SNS24 e a FH fazer a comunicação do resultado ao SNS foi prescrita pelo seu médico: 1 comprimido por dia de Acetilcisteína 600 mg, 1 comprimido de 8 em 8 horas de Ibuprofeno 400 mg e 1 comprimido de 8 em 8 horas de Paracetamol 1000 mg que foi dispensada à sua esposa. Durante o atendimento foi aconselhada a toma da acetilcisteína à noite após o jantar, e o distanciamento de 4 horas entre as tomas de ibuprofeno e paracetamol, sendo que o ibuprofeno deve ser administrado sempre depois de comer e suspender assim que os sintomas amenizarem e continuar o paracetamol se tiver dores ou febre. Mais uma vez foram recomendadas medidas não farmacológicas como a hidratação adequada, banhos de água tépida e utilização de roupa ligeira. No final da dispensa AG, esposa de PG solicitou a indicação de um produto que PG, AG e o filho de 7 anos possam tomar para reforçar o sistema imunitário sabendo que nenhum dos 3 fazia até ao momento nenhuma medicação e além da infeção de PG todos eram saudáveis. Foi aconselhado 1 cápsula de Xebvir® durante 30 dias a cada um sendo recomendado que para a criança pode ser vazado e dissolvido o conteúdo da cápsula num copo de água de forma a tornar a

administração mais adaptada à criança. Este produto AB21<sup>®</sup> é conhecido por estimular a resposta imunitária, tendo um efeito anti-inflamatório local, proteger o epitélio intestinal, melhorar a taxa de remissão da COVID-19, reduzir a carga viral, aumentar as imunoglobulinas M e G, melhorar os sintomas e não causar efeitos colaterais. Assim sendo, este medicamento torna-se útil para melhorar a evolução dos sintomas e encurtar a doença em doentes com infeções respiratórias virais mesmo com comorbilidades respiratórias. <sup>17;18</sup>

### **Caso III**

AB de 32 anos do género masculino e saudável desloca-se à farmácia movido pela intenção de dar início ao processo de cessão tabágica que foi recomendada durante a indicação farmacêutica passada. Antes de iniciar o tratamento foi realizado o Teste de Fagerström obtendo uma pontuação de 8 pontos, o utente foi informado dos 15 passos para deixar de fumar assim como dos sintomas de abstinência característicos deste processo de cessão tabágica. Foi indicado o Dextazin<sup>®</sup>, constituído por 1,5 mg de Citisiniclina, indicado para o tratamento da dependência da nicotina em conjunto com o calendário de que deverá se fazer acompanhar durante o tratamento e marcar cada vez que realiza uma toma. Esta substância ativa comporta-se como um agonista reversível dos recetores nicotínicos, tendo uma maior afinidade em comparação à nicotina. Desta forma, o prazer característico que o cigarro proporciona através da ligação da nicotina nos recetores nicotínicos fica comprometida e a principal motor do vício fica comprometido permitindo desta forma atingir o objetivo pretendido. <sup>19</sup>

### **Caso IV**

TM de 22 anos do género feminino desloca-se à farmácia à procura de um produto de limpeza para os ouvidos do seu cão *Golden retriever* de 10 anos e um cão *Labrador retriever* de 4 anos que têm suscetibilidade para desenvolver otites na época balnear e durante o fim de semana quer levar os cães à praia e assim prevenir as otites recorrentes da acumulação de cera e água no ouvido dos seus dois cães. Em conformidade com a descrição feita foi indicado a aplicação de uma ampola a cada 6 dias de forma regular de Otoclean<sup>®</sup> enquanto os cães fizerem mergulho na praia. <sup>20</sup> Também foi recomendado reforçar os cuidados de higiene que costuma ter diariamente como: limpar bem os ouvidos com pressas ou algodão de forma a reduzir os resíduos que proporcionam condições para o desenvolvimento das infeções, garantir que os ouvidos estão bem secos depois do banho de forma a evitar a acumulação de água que promove o desenvolvimento de condições de calor e humidade propícias à infeção, proteger os ouvidos da água recorrendo por exemplo à introdução de compressas ou algodão antes do banho, aparar os pelos do canal auditivo de forma a reduzir retenção de água e

resíduos e por último evitar que o animal seja submetido a correntes de ar como por exemplo quando circular no carro com a cabeça de fora da janela do carro. Em caso de não haver melhorias ou agravamento dos sintomas deve procurar ser consultada por um médico veterinário.

### **Caso V**

JN de 36 anos do género masculino apresenta-se na farmácia ao final da tarde com tosse produtiva e febril (37,5°C) que teve início durante a manhã e após a realização do teste ao antigénio do SARS-CoV-2 negativo, solicita a indicação de dois produtos que possam ser indicados para melhorar os sintomas que apresenta. JN é um utente que não apresenta asma nem nenhum tipo de comorbilidades, tem um estilo de vida saudável, frequenta o ginásio todos os dias e é seguida nas consultas de nutrição da FH. De acordo com os dados recolhidos foi indicada a toma de Ben-u-ron® 500 mg de 8 em 8 horas enquanto tiver febre e a toma de 10 mL três vezes ao dia após as refeições de Grintuss® Adulto xarope enquanto tiver tosse.<sup>21;22</sup> Foi sugerido que se o Ben-u-ron® 500 mg não resultar pode intercalar um Brufen® 400 mg com afastamento de 4 horas da toma do Ben-u-ron® 500 mg.<sup>23</sup> Em caso de não haver melhorias ou agravamento dos sintomas foi informado de que deve procurar ser consultado por um médico.

## Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU - **Diretiva relativa ao reconhecimento das qualificações profissionais (2013/55/UE)** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=CS>.
2. VALORMED - **QUEM SOMOS** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> .
3. AMI - **Reciclar Radiografias por um Mundo Melhor** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://ami.org.pt/blog/reciclar-radiografias-por-um-mundo-melhor/> .
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Operação Luz Verde** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas\\_frequentes\\_med\\_hosp.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas_frequentes_med_hosp.pdf) .
5. FERNANDES, Irina - **Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias premiada** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Projecto-de-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-premiado.aspx> .
6. DYSON, Robert G. - Strategic development and SWOT analysis at the University of Warwick. **European Journal of Operational Research**. ISSN 03772217. 152:3 (2004) 631–640. doi: 10.1016/S0377-2217(03)00062-6.
7. INFARMED - **Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a) .
8. INFARMED - **Regime jurídico estabelecido para a preparação e dispensa de medicamentos manipulados** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_769-2004.pdf/a0b1c512-ac77-42d4-9b06-8b1f3da9fb4d) .
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácias preocupadas com escassez de medicamentos** [Acedido a 1 de maio de 2022], atual. 2019. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-preocupadas-com-escassez-de-medicamentos/> .
10. RIBEIRO, Paula - **Impacto da guerra já se faz sentir também nos medicamentos** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.rtp.pt/noticias/economia/impacto-da-guerra-ja-se-faz-sentir-tambem-nos-medicamentos\\_v1391737](https://www.rtp.pt/noticias/economia/impacto-da-guerra-ja-se-faz-sentir-tambem-nos-medicamentos_v1391737) .

11. MYLAN LDA. - **Esomeprazol 20 mg Mylan comprimido gastrorresistentes: Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> .
12. NOVO NORDISK A/S - **Ozempic®, INN-semaglutide solução injetável em caneta pré-cheia: Resumo das Características do Medicamento** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf) .
13. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma específica sobre dispensa de medicamentos e produtos de saúde** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c\\_n004\\_00\\_norma\\_especifica\\_sobre\\_dispensa\\_de\\_medicamentos\\_e\\_produtos\\_de\\_sauyde\\_5214920525afd9c8445f2c.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n004_00_norma_especifica_sobre_dispensa_de_medicamentos_e_produtos_de_sauyde_5214920525afd9c8445f2c.pdf) .
14. INFARMED - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790) .
15. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://files.dre.pt/Is/2015/09/17300/0701007048.pdf> .
16. ZAMBON, PRODUTOS FARMACÊUTICOS, Lda - **FLUIMUCIL®: RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://farmacia24.eu/content/MNSRM/2195782.pdf> .
17. NETFARMA - **Zambon lança suplemento alimentar Xebevir®** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.netfarma.pt/zambon-lanca-suplemento-alimentar-xebevir/> .
18. GUTIÉRREZ-CASTRELLÓN, Pedro *et al.* - Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. **Gut Microbes.** ISSN 19490984. 14:1 (2022). doi: 10.1080/19490976.2021.2018899.
19. INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) de Citisiniclina (Citisina) 1,5 mg** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391> .
20. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Otoclean® - Solução para a higiene e o cuidado do canal auditivo de cães e gatos.** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/644271/s/otoclean/category/1198/> .

21. BENE FARMACÊUTICA, Lda. - **Ben-u-ron 500 mg: Folheto Informativo** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: [https://ben-u-ron.pt/wp-content/themes/ben-u-ron/dist/images/folhetos/500/ben-u-ron\\_500mg\\_cápsulas\\_FI.pdf](https://ben-u-ron.pt/wp-content/themes/ben-u-ron/dist/images/folhetos/500/ben-u-ron_500mg_cápsulas_FI.pdf) .
22. ABOCA® - **Grintuss® Adult Xarope** [Acedido a 1 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/> .
23. BGP PRODUCTS, Unipessoal Lda - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Brufen 400 mg comprimidos revestidos por película** [Acedido a 1 de maio de 2022] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> .

## Parte II

### Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares no INFARMED, I.P.

Direção de Avaliação de Medicamentos

(DAM)



Sob a orientação da Dra. Dina Lopes.

“It is the passion flowing right on through your veins  
And it's the feeling like you're oh so glad you came  
It is the moment you remember you're alive  
It is the air you breathe, the element, the fire  
It is that flower that you took the time to smell  
It is the power that you know you got as well  
It is the fear inside that you can overcome  
This is the orchestra, the rhythm and the drum”

**– Nelly Furtado**

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM:** Autorização de Introdução no Mercado

**CMDh:** Grupo de Coordenação dos Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado

**CTS:** Communication and Tracking System

**DAM:** Direção de Avaliação de Medicamentos

**EME:** Estados Membros Envolvidos

**GiMed:** Gestão de Informação de Medicamentos

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

**NTA:** Notice to Applicants

**RMS:** Estado Membro de Referência

**SMUH-alter:** Sistema Medicamento de Uso Humano-Alterações

**SWOT:** *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

**TAIM:** Titular da Autorização de Introdução no Mercado

**UMM:** Unidade de Manutenção de Mercado

## **Introdução**

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra promove junto dos seus alunos finalistas a oportunidade singular de exercer, em estágio curricular, o ato farmacêutico numa área diferente do obrigatório estágio em Farmácia Comunitária, assegurado na Diretiva Europeia para o ensino das Ciências Farmacêuticas.

O ato farmacêutico capacita o especialista do medicamento a participar em todos os processos relacionados com o medicamento, ou seja, o Farmacêutico dispõe de formação pertinente para participar em vários domínios do setor do farmacêutico, destacando-se neste caso os assuntos regulamentares do medicamento. <sup>1</sup>

Esta área contém todos os processos que vão desde o desenvolvimento até à comercialização do medicamento e manutenção da mesma através da monitorização indispensável do medicamento em comercialização e a promoção de informação atualizada sobre o mesmo aos profissionais de saúde, fazendo deste ramo um domínio de extrema importância para garantir a influência de padrões de qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos nas populações alvo. <sup>1,2</sup>

Posto isto, a oportunidade inigualável de estagiar na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED, I.P. e aprender na melhor escola da área de Assuntos Regulamentares do País, e vivenciar a perspetiva da autoridade reguladora no ciclo do medicamento, bem como a exigência e sabedoria dos profissionais que a integram foi uma decisão bastante fácil de fazer.

O estágio no INFARMED, I.P. decorreu na Unidade de Manutenção de Mercado (UMM) da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM).

O presente relatório propõe analisar em conformidade com uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) o estágio curricular que decorreu no período de 2 de maio a 29 de julho de 2022, sob a orientação da Dra. Dina Lopes, em Assunto Regulamentares do Medicamento, referenciando, internamente, pontos fortes e pontos fracos e, externamente, oportunidades e ameaças consideradas nesse período.

### **INFARMED, I.P – Enquadramento**

Fundado em 1993 como Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento e abreviado como INFARMED em 2006 sofreu atualização da sua designação e atualmente é designado como Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

Trata-se de um instituto público incorporado na administração indireta do Estado, assente de autonomia administrativa, financeira e património próprio. O INFARMED, I.P.

prossegue as atribuições do ministério da saúde, sob superintendência e tutela do respetivo ministro. <sup>3:4</sup>

O INFARMED, I.P. zela, segundo os padrões de proteção da saúde pública, por regular e supervisionar os sectores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, e garantir o acesso, a demonstração de segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos e produtos de saúde que são disponibilizados aos cidadãos e profissionais de saúde. O INFARMED, I.P. é uma instituição indispensável para a garantia do cumprimento de todas as imposições aplicáveis no setor, de maneira a colmatar as necessidades e expectativas de todos com quem se relaciona, tendo em mente a melhoria contínua do setor, estando as suas áreas de atuação salvaguardadas pelo Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro como: a monitorização do mercado, a inspeção, controlo de qualidade, vigilância, supervisão, e culminando na avaliação técnico-científica, económica e na comprovação de qualidade. <sup>4:5</sup>

Situado no Parque da Saúde de Lisboa, o INFARMED, I.P. é constituído por dois grandes conjuntos, 5 órgãos e 14 unidades orgânicas subdivididas em duas áreas: área de atribuição e área de gestão, tal como se encontra esquematizado no organograma (Figura I). <sup>6</sup>

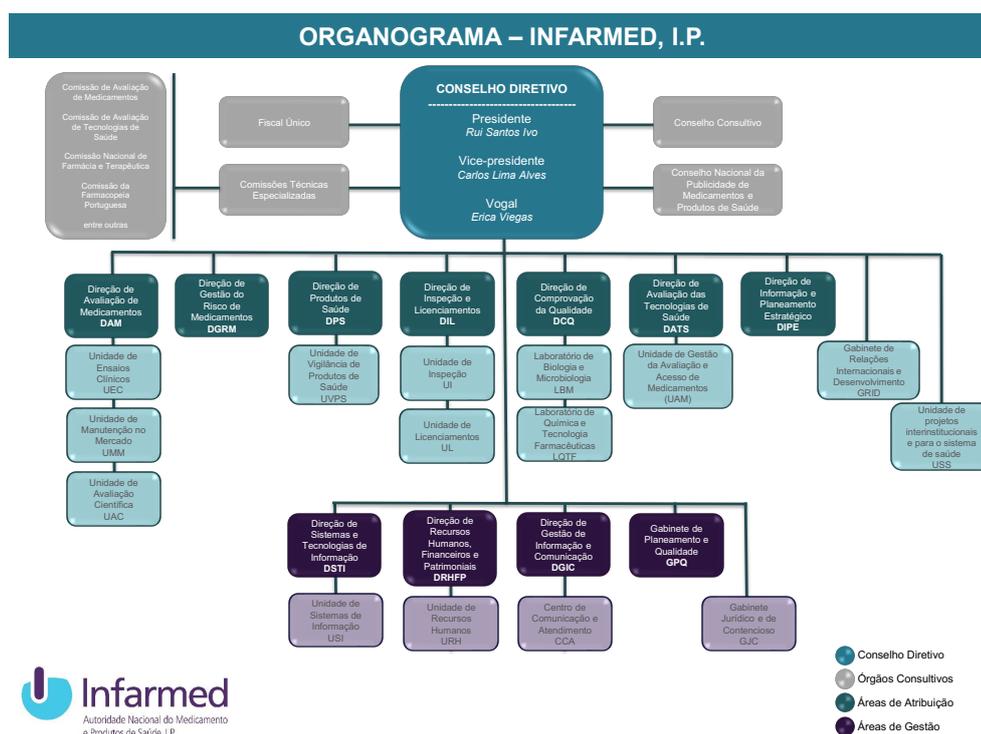


Figura I – Organograma do INFARMED, I.P. <sup>29</sup>

## **Direção de Avaliação de Medicamentos**

A Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) dirigida pela Dra. Marta Marcelino, encontra-se dividida em 3 unidades: Unidade de Ensaio Clínicos, Unidade de Avaliação Científica e por último a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM) onde decorreu o estágio curricular.<sup>6,7</sup>

A Formação na Unidade de Manutenção no Mercado decorreu via Webex® com formações teóricas que forneceram os fundamentos necessários para executar as funções que viriam a ser desempenhadas nomeadamente: apresentação inicial da UMM e referência ao site do Notice to Applicants (NTA) e Grupo de Coordenação dos Procedimentos de reconhecimento Mútuo e Descentralizado (CMDh), o sistema regulamentar europeu do medicamento, dossiê de autorização de introdução no mercado, tipos de alterações, Sistema Medicamento de Uso Humano-Alterações(SMUH-alter) , envio de textos para o INFOMED , Sistema de Gestão de Qualidade da DAM e Informação do medicamento, seguindo-se a formação prática em regime presencial e teletrabalho.

Ao longo do estágio foi dada a oportunidade de desempenhar a função de Gestor de processos, indo desde o início da submissão até à sua finalização a nível europeu com Portugal como Estado Membro de Referência, contemplado alterações aos termos de AIM e renovações. Foi possível desempenhar a validação de processos que na sua essência consiste na verificação do cumprimento dos requisitos e informação necessária para dar início ao processo (através de uma *checklist* já estabelecida entre gestores). Em relação à finalização de processos foi possível acompanhar a submissão de finalização aos Estados Membros Envolvidos (EME) e Titulares da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) nos processos descentralizados e de reconhecimento mútuo e envio do folheto informativo, resumo das características do medicamento e rotulagem para publicação no INFOMED e circulação comercial.

## Análise SWOT

Tabela I – Análise SWOT: Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameças.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
Formações. Responsabilidade e independência. Idioma. Contacto direto com os TAIM. Conhecimento e conceitos adquiridos. Plataformas informáticas.	Não rotatividade de setores.
Oportunidades	Ameças
Teletrabalho.	Recursos humanos.

### Pontos Fortes

#### Formações

As formações teóricas e o material de apoio disponibilizado no início do estágio foram essenciais para o bom desempenho das tarefas propostas ao longo do período de estágio bem como as formações práticas presenciais complementares que foram possíveis de realizar. O facto de o plano de estágio estar bem estruturado com formações bastante completas e essenciais permitem capacitar o estagiário de autonomia e assertividade no desempenho das suas funções dentro da Unidade além de habilitar o aluno a compreender e executar as suas tarefas de forma mais eficiente.

#### Responsabilidade e independência

O facto de o plano de estágio ter sido projetado no sentido de fornecer as ferramentas essenciais de trabalho de forma a tornar o estagiário autónomo e eficiente proporcionou um sentido de responsabilidade e independência na execução de tarefas inerente ao cargo de gestor de processos que são competências fulcrais no exercício do cargo, evitando a grande dependência dos colaboradores disponibilizados para esclarecimento de dúvidas.

#### Idioma

Pelo facto de existir um grande contacto com processos descentralizados e de reconhecimento mútuo, a comunicação realizada durante todo o processo era feita em inglês entre os EME e o TAIM, além da revisão e validação de textos Common (textos universais que serão a base para as traduções dos EME), formulários e requerimentos que se

encontravam em inglês. Este desafio permitiu contactar e aprimorar diariamente esta competência linguística que é considerada vantagem pessoal.

### **Contacto direto com os TAIM**

No decorrer de avaliação de processos houve a necessidade de proceder a esclarecimentos, realizar pedidos de elementos bem como prestação de informações adicionais aos requerentes via *e-mail* e/ou telefónica. Este tipo de contacto permitiu aproximar a experiência de estágio com a realidade vivida no setor empresarial farmacêutico e aprimorar as competências de atendimento ao público e resolução de conflitos.

### **Conhecimento e conceitos adquiridos**

O estágio na UMM proporcionou o contacto com diversos conceitos, levando aprofundamento, revisão, prática e por última a consolidação de conhecimentos adquiridos em Unidade Curriculares do MICF, bem como promover a aquisição outras valências e informações pertinentes para que num futuro próximo possam ser ferramentas diferenciadoras em âmbito profissional.

### **Plataformas digitais**

O INFARMED, I.P. serve-se de diversas plataformas digitais que auxiliam o gestor de processos no seu dia a dia. Desta forma, a constante necessidade de executar as tarefas nestas plataformas proporcionou a prática do correto funcionamento e preenchimento das variadas bases de dados, nomeadamente, Outlook, CTS (Communication and Tracking System), SMUH-alter (Sistema Medicamentos de uso Humano- Alterações), GiMed (Gestão de Informação de Medicamentos) que são essências para a atividade diária.

O domínio destas plataformas inerentes à autoridade reguladora facultou um melhor entendimento e consciência do seguimento que é dado aos diversos processos.

### **Pontos Fracos**

#### **Não rotatividade dos setores**

A DAM é constituída por 3 unidades e uma forma de tornar o estágio mais dinâmico seria a implementação de um plano de estágio que promovesse a possibilidade de conhecer os diferentes trabalhos que ocorrem nesta direção. Todavia, tendo em consideração o breve período de estágio, compreende-se que de facto não é possível assimilar aprofundadamente o trabalho desenvolvido de forma a atingir a autonomia para o exercício do cargo.

## **Oportunidades**

### **Regime misto – Teletrabalho e Presencial**

A oportunidade de ser possível realizar o trabalho à distância permitiu contactar com um dos futuros regimes de trabalho que se tem difundido após a Pandemia de COVID-19 no mercado de trabalho global. Esta oportunidade permitiu compreender como o mercado de trabalho tem evoluído e se adaptado com as aos desafios impostas através do recurso às tecnologias. O facto de existirem dias presenciais definidos para dúvidas presenciais permitiu esclarecer dúvidas mais complexas que nem sempre conseguiam ser solucionadas via digital e estabelecer relações interpessoais que são o sustento da sociedade.

## **Ameaças**

### **Recursos humanos**

Ao longo do período de estágio foi visível a que a equipa da DAM-UMM apresentava necessidade de recursos humanos essenciais para conseguir cumprir os processos conforme a calendarização acordada como meta, dado o número crescente de processos submetidos bem como os que são redirecionados do Brexit que tinham com Estado Membro de Referência o Reino Unido, dificultando o cumprimento das metas propostas para finalização de processos.

Embora fosse evidente a necessidade de recursos humanos, os gestores em mentoria faziam sempre o esforço de estarem disponíveis para o esclarecimento das dúvidas pontuais. Ainda que a sobrecarga de tarefas os impedisse de auxiliar da forma como gostariam, sempre houve disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas mesmo que implicasse suspender o trabalho em curso.

## **Considerações Finais**

A oportunidade de realizar o estágio curricular em Assuntos Regulamentares constitui uma mais-valia na formação académica dado proporcionar a aplicação e interligação de vários conhecimentos adquiridos no decurso do plano de estudos do Mestrado Integrado em ciências Farmacêuticas (MICF), bem como promover a possibilidade de explorar uma área do setor farmacêutico além da tradicional Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

Este desafio proposto em estágio curricular permite assimilar melhor as diferentes áreas de atuação do farmacêutico aliado a uma experiência ímpar e particular que culminam num estágio num setor pessoalmente muito almejado numa instituição tão soberana.

Sem dúvida de que este estágio excedeu as expectativas criadas, e foi um período no qual a consolidação e aquisição de conhecimentos foi constante e bem-vinda, quer pessoalmente, quer profissionalmente, tornando evidente o reconhecimento do trabalho desenvolvido ao longos dos 5 anos de MICF.

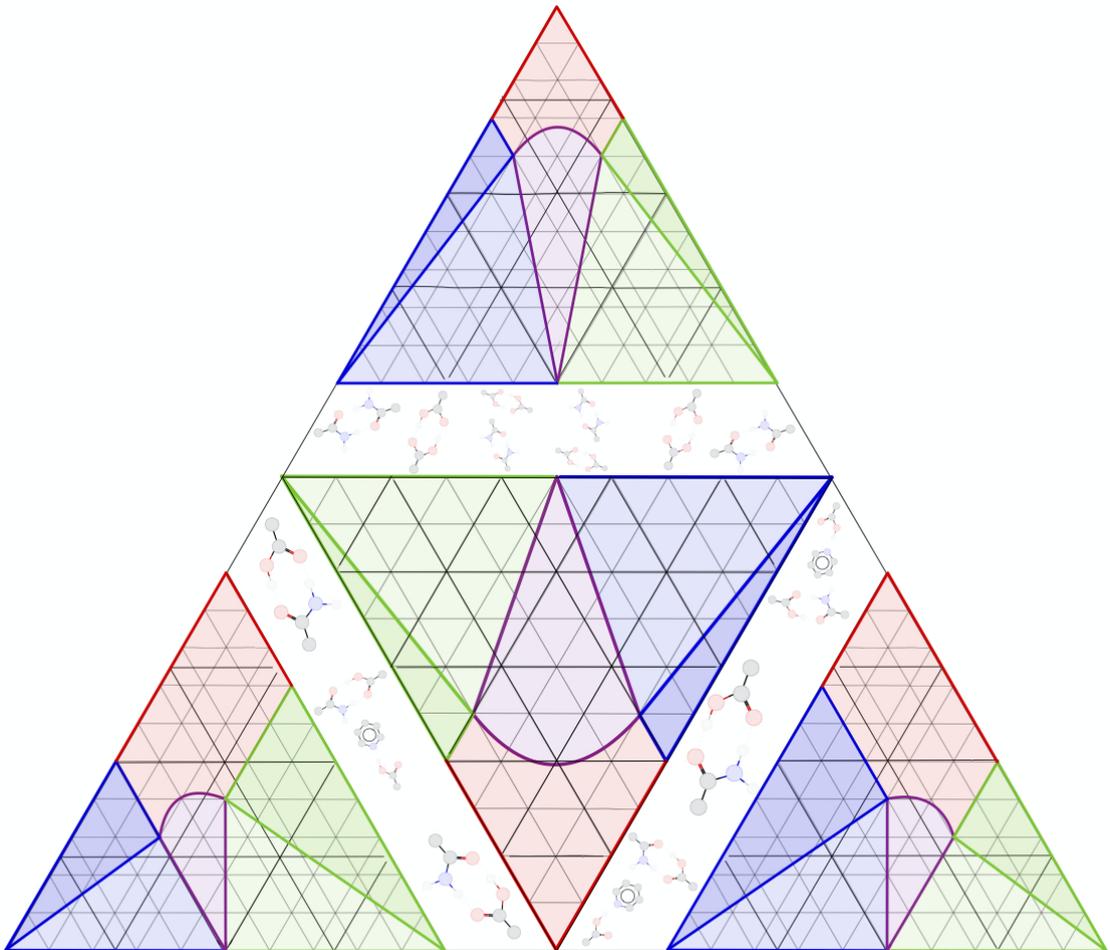
Fazendo um apanhado de todas as condicionantes consequentes da pandemia da COVID-19 que ainda se fazem sentir, sinto-me grato pela oportunidade de integrar o INFARMED, I.P. e pela equipa a que fui alocado e que me recebeu, acolheu e acompanhou no meu percurso dentro da instituição. A inovação, integridade, confiança, cooperação, e competência que pautam a atividade dos profissionais do INFARMED, I.P. são alguns dos pontos que são de salientar deste estágio.

## **Bibliografia**

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de Novembro. Diário da República. Série I-A, nº 261 (2001) 7150-7165.** [Acedido a 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/288-2001-607724> .
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Assuntos Regulamentares** [Acedido a 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/assuntos-regulamentares/> .
3. INFARMED, I. P. - **Apresentação** [Acedido a 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao> .
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei nº 46/2012, de 24 de fevereiro. Diário da República. Série I, nº 40 (2012)884- 890** [Acedido a 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/46-2012-542588> .
5. INFARMED, I. P. - **Estrutura e Organização** [Acedido a 29 de julho 2022] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao> .
6. INFARMED, I. P. - **Organograma** [Acedido a 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26> .
7. INFARMED, I. P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos** [Acedido a 29 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>.

## Parte III

# Monografia



“O papel do diagrama ternário na transposição de escala de um co-cristal farmacêutico”

Sob a orientação do Professor Doutor Ricardo Castro

“Salute the Sun that rises  
Over a gleeful future;  
Let the echo of an offense  
Be the sign for a comeback.  
Rays of this strong dawn  
Are like a mother's kisses,  
That keep us, sustain us,  
Against the injuries of fate.”

- **A Portuguesa**

## **Lista de Abreviaturas**

**CF:** Ciências Farmacêuticas

**API:** Ingrediente farmacêutico ativo

**COF:** Co-formador

**CC:** Co-cristal

**CCF:** Co-cristal Farmacêutico

**GRAS:** *Generally Recognized as Safe*

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**EMA:** *European Medicines Agency*

**ICH:** *International Conference on Harmonization*

**DT:** Diagrama Ternário

**XRPD:** *X-ray powder diffraction*

## **Introdução**

Vários são os estados da matéria, e as Ciências Farmacêuticas (CF) dominam três: estado sólido, gasoso e líquido. Dentro destes, o estado sólido é o que apresenta maior organização, menor liberdade de movimentos, forças de ligação mais fortes e corpúsculos mais próximos, culminando num estado com uma forma própria, volume constante e difícil de comprimir.

Na indústria farmacêutica, um dos grandes objetivos é conhecer e controlar muito bem as características físico-químicas do ingrediente farmacêutico ativo (API) recorrendo à avaliação de características como a solubilidade, velocidade de dissolução, coeficiente de partilha, coeficiente de distribuição,  $pK_a$ , polimorfismo, granulometria, densidade e estabilidade.

Dadas as características inerentes do estado sólido, em CF, este é o que apresenta, em geral, maior estabilidade e maior concentração (m/v) e, desta forma, um estado físico com maior interesse para a comercialização.

### **Estado sólido: amorfo vs cristalino**

O estado sólido de um API pode ser classificado de acordo com a organização espacial que ocupa e em que se encontra: amorfo ou cristalino. Ter conhecimento aprofundado deste comportamento é essencial para assegurar uma boa estabilidade das formas farmacêuticas sólidas que dali advirão.

A forma amorfa apresenta uma desorganização espacial das unidades estruturais onde a entropia das moléculas consegue ser bem maior comparativamente à encontrada na forma cristalina em que existe um padrão de organização das unidades estruturais que se vai repetindo ao longo da forma cristalina.

A forma sólida por sua vez, pode apresentar diversas formas polimórficas em que as formas metaestáveis são instáveis e têm tendência para se converterem ao longo do tempo de vida do produto acabado na forma termicamente mais estável.

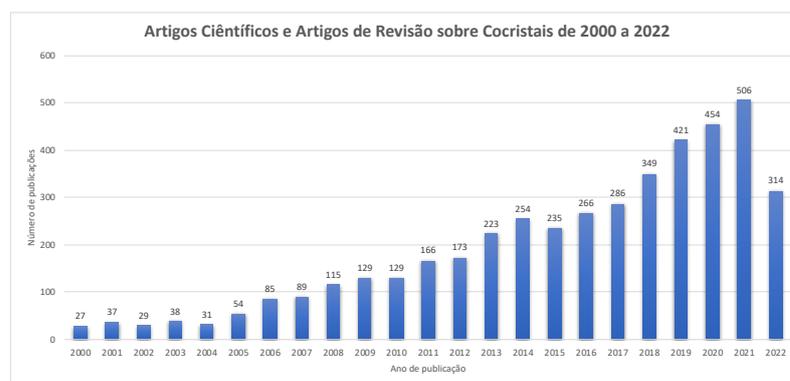
No caso das formas amorfas existe também uma tendência do ponto de vista termodinâmico para num determinado tempo ocorrer a cristalização. Em contacto com fluidos biológicos também é possível observar este fenómeno, e, desta forma, nos ensaios de dissolução isso traduzir-se-á numa alteração do valor de solubilidade expectável, ou seja, alteração das características de libertação do fármaco, bem como na ação terapêutica, tornando o uso de formas amorfas muito limitado na indústria.

Os fármacos hidrofóbicos não ionizáveis, isto é, onde a formação de sais não é uma solução viável, são muitas vezes utilizados na forma amorfa, contudo, a vida útil do fármaco

fica restrita e vinculada à sua conversão à fase cristalina, que lhe é termodinamicamente mais estável.

Embora a forma amorfa tenha caracteristicamente uma solubilidade e taxa de dissolução superior comparativamente à forma cristalina, a estabilidade no design de um medicamento tem maior interesse. Se não é possível garantir qualidade/estabilidade não será viável o investimento. Assim, utilizar a forma cristalina ou sintetizar uma forma cristalina (nomeadamente um co-cristal farmacêutico (CCF)) pode ser uma boa abordagem para melhorar a qualidade e assegurar uma maior estabilidade do API.

Surge, assim, fruto da engenharia de cristais, os co-cristais farmacêuticos (CCFs) que tentam conciliar a estabilidade e a solubilidade numa forma só. Através de uma pesquisa rápida no *Web of science*<sup>®</sup> de artigos científicos e artigos de revisão com o tema *Cocrystal* no dia 31 de agosto de 2022 foi possível obter o gráfico da Figura I que prova que o interesse científico no tema tem vindo a crescer entre 2000 e 2022.



**Figura I** – Número de artigos científicos e artigos de revisão publicados por ano com o tema: *Cocrystal*.

Alguns exemplos de medicamentos sob a forma de CCFs e que já estão disponíveis no mercado farmacêutico estão indicados na Tabela I.

**Tabela I** – Co-cristais farmacêuticos disponíveis no mercado farmacêutico. <sup>1</sup>

<b>Nome comercial</b>	<b>Data aprovação</b>	<b>Composição</b>	<b>Indicação</b>
Beta-Chlor <sup>®</sup>	1963	Hidrato de cloral – betaína	Sedação
Depakote <sup>®</sup>	1983	Ácido valpróico – [valproato de sódio]	Epilepsia
Cafcit <sup>®</sup>	1999	Cafeína – [ácido cítrico]	Apneia infantil
Lexapro <sup>®</sup>	2002	[Oxalato de escitalopram] – ácido oxálico	Depressão
Suglat <sup>®</sup>	2014	Ipraglifozina – L-prolina	Diabetes
Entresto <sup>®</sup>	2015	[Valsartan sódico] – [sacubitril sódico]	Insuficiência cardíaca
Odomzo <sup>®</sup>	2015	[Monofosfato de sonidegib] – ácido fosfórico	Carcinoma basocelular
Steglatro <sup>®</sup>	2017	Ertuglifozina – ácido L - piroglutâmico	Diabetes
Segletis <sup>®</sup>	2021	Cloridrato de tramadol – celecoxib	Dor aguda

## Co-cristais

### Definição

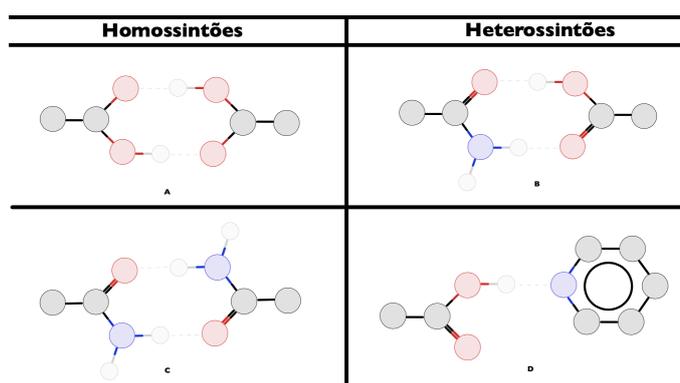
Procurando na literatura, pode-se verificar que a definição de CCFs é um tema que continua a ser discutido na literatura científica, por isso mesmo, utilizar-se-ão as definições das agências Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA). Um co-cristal é um material homogêneo no estado sólido (cristalino), composto por duas ou mais moléculas distintas numa razão estequiométrica específica, cujas interações entre as moléculas não é baseada em ligações iônicas, mas sim em ligações de hidrogênio, van der Waals e outras interações mais fracas. <sup>2;3</sup>

Os co-cristais farmacêuticos enquadram-se numa subclasse de co-cristais em que pelo menos um dos componentes é um ingrediente farmacêutico ativo (API) e os restantes compostos (co-formadores) que podem ser compostos considerados seguros para ingestão (ou seja, compostos que fazem parte da lista *Generally Recognized as Safe* (GRAS) e que se encontram classificados como adequados para uso em formas farmacêuticas), um nutriente e/ou aditivo ou ainda um outro API. <sup>2;3;4</sup>

## Design

Trabalhar com co-cristais farmacêuticos (CCFs) possibilita, assim, modificar e melhorar algumas propriedades físico-químicas (solubilidade, estabilidade, hidratação, ponto de fusão), propriedades mecânicas (escoamento, compressibilidade), e ainda a melhoria de perfis farmacocinéticos, biodisponibilidade e permeabilidade. Tudo isto salvaguardando a estrutura original dos APIs (visto que os co-formadores são os responsáveis por modificar as características físico-químicas dos APIs).

A procura do co-formador (COF) não é um processo óbvio e por isso mesmo é que os CCFs podem ser patenteáveis. Para ajudar nesta procura pode-se recorrer à chamada Engenharia de Cristal que se apoia na pesquisa em base de dados da Cambridge Structural Database (CSD). Aqui é possível procurar os sintões (grupos funcionais responsáveis pelas ligações intermoleculares na rede cristalina – homossintões e heterossintões) existentes, de forma a tentar racionalizar o máximo possível o processo. Alguns exemplos comuns de homo e heterossintões estão representados na Figura 2.



**Figura 2** – Representação de homossintões supramoleculares (A – dímero de ácido carboxílico e C – dímero de amida) e Heterossintões supramoleculares (B – ácido carboxílico – amida e D – ácido carboxílico – piridina).<sup>5</sup>

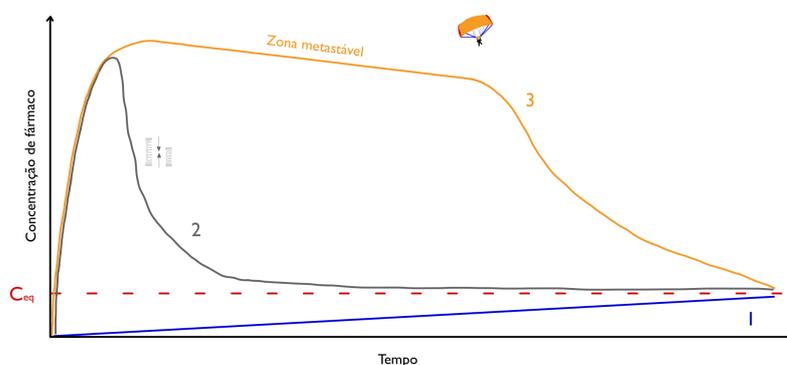
O uso das bibliotecas de sintões e co-formadores, assim como de uma hierarquia de heterossintões, é feito de forma a alcançar a meta de propriedades funcionais desejadas. As substâncias que podem ser utilizadas como co-formadores devem ser inócuas para o ser humano, e podem ser encontrados em listagem como “Substances Added to Food in the US” ou “Generally Regarded as Safe”. Como co-formador, pode ainda ser utilizado um segundo API, formando-se um CCF “dual drug”.<sup>6</sup>

O estabelecimento da estrutura cristalina de um CCFs permite compreender/estabelecer a relação entre a estrutura cristalina e as propriedades a aprimorar (permeabilidade, biodisponibilidade, ponto de fusão, solubilidade, CCFs *dual drug*, hidratação, fotoestabilidade, polimorfismo) de forma a obter o produto com o melhor design possível.<sup>7</sup>

Permite ainda projetar, por exemplo, a força das ligações intermoleculares (em número e momento de dipolo elétrico) que serão estabelecidas entre grupos funcionais dadores e recetores e a influência das mesmas na presença ou ausência de planos de deslizamento que ir-se-ão refletir na dureza final do co-cristal farmacêutico. Por exemplo: a ligação tridimensional de ligações de hidrogénio na rede cristalina leva a uma diminuição da plasticidade do cristal, resultando numa eficiência menor no futuro processo de compactação. Já as ligações de hidrogénio bidimensionais na rede cristalina permitem garantir uma boa plasticidade dado que a rede cristalina construída em planos permite um deslizamento em camadas, o que promove a obtenção de melhores resultados no futuro processo de compactação.<sup>7</sup>

Também é possível, no processo de Engenharia de Cristal, modular/otimizar a permeabilidade do API através da escolha de um COF relativamente hidrofóbico de modo a conseguir melhorar a permeabilidade do API.<sup>7</sup> Algumas das moléculas co-formadoras que permitem melhorar a permeabilidade de alguns APIs, devido à sua lipofilia, são: o ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico e ácido glutárico.<sup>8</sup>

Recorrendo à co-cristalização, há a possibilidade de aumentar a biodisponibilidade dado que ao melhorar a solubilidade e a permeabilidade haverá maior número de moléculas API disponíveis para serem absorvidas e distribuídas. Contudo, nesta técnica o fator libertação é a chave, isto é, durante o processo de dissolução de um API pouco solúvel, como o que é representado por 1 na Figura 3, é possível observar uma solubilidade reduzida bem como uma velocidade de dissolução baixa. Já numa forma metaestável, muito solúvel, representado por 2 na Figura 3, observa-se uma velocidade de dissolução e solubilidade elevadas no início do processo, mas rapidamente há uma diminuição acentuada de ambas em pouco tempo. Este fenómeno deve-se à rápida conversão da forma metastável em solução para a forma mais estável e menos solúvel naquele ambiente, sucedendo-se a precipitação que culmina no equilíbrio indesejado representado em 1 (“efeito retrair da mola”).



**Figura 3** – Ilustração da solubilidade do fármaco nas suas diferentes formas: 1 – forma cristalina; 2 – forma amorfa; 3 – forma co-cristal.<sup>7</sup>

Porém nos CCFs, representado por 3 na Figura 3, observa-se um fenómeno paraquedas, onde a forma metaestável consegue perdurar durante mais tempo. Acredita-se que, durante o processo de solubilização, o COF do CCF se vai dissolvendo gradualmente e vai deixando em solução as formas amorfas do API que ficam suspensas. Este processo, sustentado no tempo, permite adiar a formação de agregados supramoleculares de API, uma vez que, as moléculas amorfas terão de experimentar, ao longo do tempo, em suspensão, a reorganização mais eficiente das ligações de hidrogénio e das associações supramoleculares do estado amorfo, passando pelo estado metaestável, e só depois atingir o estado de energia mais baixo, que culminará na precipitação.<sup>7</sup> Esta diferença de comportamentos, deve-se às interligações de hidrogénio do CCF que se conseguem manter durante mais tempo comparativamente às do API metaestável muito solúvel, sustentando a disponibilidade da forma amorfa para a absorção. Assim, é possível obter uma velocidade de dissolução comparável à forma amorfa, aliada à estabilidade química característica das formas cristalinas.

7:4

Graças à co-cristalização também é possível alterar o ponto de fusão de APIs de forma a melhorar os processos de fabrico, embalagem, transporte, armazenamento e manipulação, diminuir custos e prolongar o tempo de utilização, possibilitando, desta forma, que APIs com temperaturas de fusão baixas (mas superiores a 25°C), possam ser mais estáveis, mais fáceis de manusear e mais acessíveis, ressalvando que quando os APIs são líquidos à temperatura ambiente, deixam de cair na definição de co-cristal.<sup>7:4</sup>

Com a co-cristalização também é possível aumentar a estabilidade do API à hidratação e fotoestabilidade, isto é, em casos de formulações com APIs que se degradam facilmente, as ligações de hidrogénio intermoleculares no CC permitem estabilizar os grupos funcionais reativos, diminuindo a extensão de degradação dos mesmos. Um exemplo é a co-cristalização do colecalciferol, com colesterol e colestanol. A co-cristalização permitiu prolongar a estabilidade da cor do pó de calciferol que, sob condições ICH, transitaria de branco para acastanhado em dois dias, contudo, o seu CC consegue, sob as mesmas condições, permanecer inalterado até 6 meses.<sup>7</sup>

Outra propriedade que pode ser melhorada é o sabor. A co-cristalização de APIs com co-formadores que proporcionam a sensação de doçura (como por exemplo: trimetilglicina, sucralose, sacarina) permitem mascarar o sabor de fármacos menos agradáveis, e aumentar a adesão da terapêutica por parte do doente. Alguns exemplos de co-cristais são: teofilina-sacarina, paracetamol-trimetilglicina, hidroclorotiazida-sucralose.<sup>9;10;11;12</sup>

Com esta tecnologia, também é possível ampliar o ciclo de vida de fármacos inovadores que ainda se encontram abrangidos pela exclusividade de mercado, através da proteção da propriedade intelectual inerente à inovação que a co-cristalização possibilita.<sup>4</sup>

### **Métodos de obtenção de Co-cristais**

Inúmeros são os métodos de produção/*screening* de CCFs, mas podem ser organizadas em duas categorias: baseadas em fase líquida (ex.: evaporação de solvente, conversão de pasta “slurry”, cristalização por arrefecimento, precipitação), ou então em fase sólida (ex.: cristalização a partir da fusão, co-moagem seca, co-moagem com gota de solvente).<sup>4;13;14</sup>

Ambos os métodos têm as suas vantagens e desvantagens e as mesmas devem ser consideradas *a priori*, de forma a obter a melhor rentabilidade possível. Nos métodos de fase sólida parte-se de pelo menos um API e um COF e através de forças de cisalhamento ou fusão/ressolidificação ocorre a formação de CCFs. Nos métodos de fase líquida parte-se de pelo menos um API, um COF e um solvente, recorrendo à sobressaturação como força motriz.<sup>4;13</sup>

### **Técnicas de fase sólida e fase líquida**

Caracteristicamente, as técnicas de fase sólida são técnicas mais sustentáveis e ecológicas dado que evitam o uso de solventes bem como a formação de solvatos, e são técnicas simples, contudo, apresenta menor controlo das propriedades do cristal em formação, menor facilidade em monitorizar em tempo real o produto, e não conveniente para produtos termolábeis.<sup>13;14</sup>

Nas técnicas de fase líquida observa-se uma metodologia e instrumentação bem estabelecida, controlo razoável do tamanho, morfologia, bem como, a obtenção de polimorfismo, maior pureza cristalina, facilidade para transposição de escala em modo contínuo ou lote, vantajoso no *screening* e possibilita a monitorização em tempo real do produto, porém, é preciso recorrer a técnicas/recursos complementares por forma a separar os cristais da solução mãe, e o uso de solventes que implicam a reciclagem ou eliminação dos mesmos.<sup>13;14</sup>

### **Técnicas de fase sólida**

#### **Co-moagem**

Uma das metodologias de fase sólida empregue é a síntese por mecanoquímica, através de um moinho de bolas, que pode ser realizada de duas formas: método co-moagem seca ou co-moagem com gota de solvente. Nesta metodologia o aumento da área superficial das partículas e a energia cinética promovem o aumento da reatividade dos componentes de

partida no recipiente. Na co-moagem seca o API e COF são misturados estequiometricamente num recipiente onde serão submetidos a forças de cisalhamento e vibratórias, sem adição de solvente, de forma a obter um CCF, muito aconselhada quando o CCF é passível de formar solvatos na presença de solvente. <sup>4;14</sup>

Porém, na co-moagem com gota de solvente, já existe a adição de uma pequena gota de solvente que tem a função de catalisador, permitindo que a reação de formação de CCFs com maior rendimento/eficiência/seletividade, bem como produtos que a co-moagem seca e a evaporação em muitos casos não permitem obter, sendo, por isso, uma metodologia muito adotada em *screening*. <sup>4;14</sup>

### Extrusão a quente

Outra metodologia de fase sólida é a extrusão a quente que se baseia na fusão/solidificação num processo contínuo. Na Figura 4, as matérias a serem extrudadas que se encontram nos funis de alimentação são misturadas e transportadas até à zona de fusão, onde são submetidas a pressões e temperaturas acima dos pontos de fusão, e homogeneização. Seguidamente, são transportadas para a zona de arrefecimento, onde ocorre a solidificação do produto e, adiante, este produto será forçado a atravessar um orifício onde, posteriormente, ocorrerá o corte e recolha do produto. <sup>14</sup>

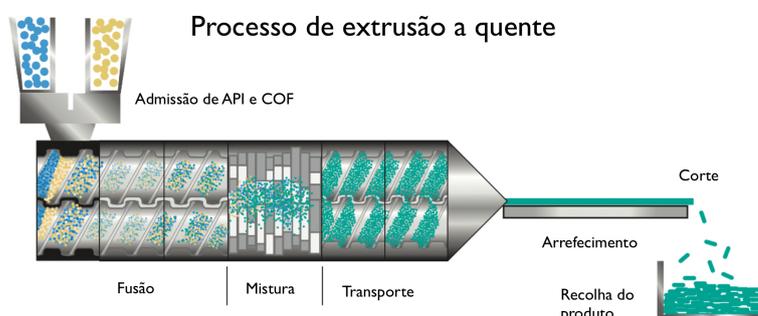


Figura 4 – Ilustração do processo de extrusão a quente. <sup>15</sup>

A mistura simultânea do API e COF a pressões e temperaturas, normalmente acima do ponto de fusão eutético, é feita de forma a obter um fundido que permitirá de tal forma aumentar a liberdade de movimentos das partículas que o aumento da área superficial e a reatividade/interação das partículas será perfeito, isto é, não há a restrição de mobilidade que se observa no estado sólido, nem o excesso da mesma que se observa no estado gasoso, sendo a interação dos reagentes ótima. <sup>14</sup> Neste método, a escolha de extrusoras é muito importante, isto porque, as extrusoras de parafuso sem fim duplo (Figura 5) permitem uma homogeneização maior e o emprego de velocidades de rotação baixas de forma a evitar a

degradação que as velocidades elevadas provocam comparativamente às de parafuso único (Figura 5), obtendo assim produtos de maior qualidade. <sup>14</sup>

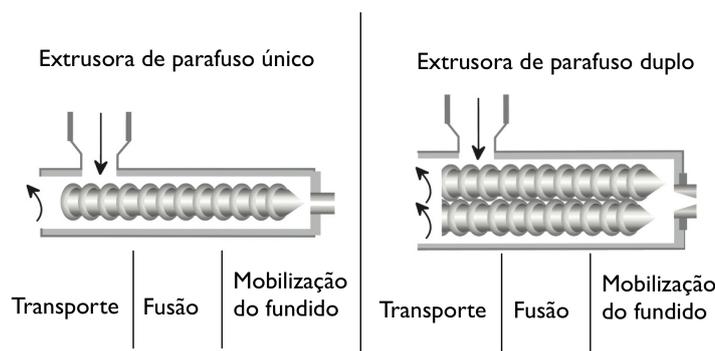


Figura 5 – Ilustração dos tipos de parafusos para extrusão. <sup>15</sup>

## Fase líquida

### Conversão de pasta “slurry”

Nas metodologias de fase líquida, tem-se, por exemplo, a conversão de pasta. Usada como método de triagem e de produção, a técnica é uma abordagem alternativa para co-formadores que apresentem solubilidade incongruente e o CCF esperado é termodinamicamente o mais estável quando existe mais do que um CCF. A metodologia inicia com a criação de uma suspensão com os componentes únicos (API e COF) em uma pequena quantidade de solvente que serão submetidos a agitação e, se aplicável, calor. Isto irá criar um sistema suspensão com os componentes únicos dissolvidos e em suspensão. Os componentes dissolvidos, apresentam maior liberdade de movimento, ou seja, irão reagir entre si e precipitar sob a forma de CCF, permitindo dar vez aos componentes únicos em suspensão para se dissolverem no pouco solvente e reagirem do mesmo modo até se atingir o equilíbrio do sistema: conversão total ou conversão parcial. <sup>13;16</sup>

### Co-cristalização por evaporação

Na co-cristalização por evaporação os elementos são reunidos num solvente volátil e submetidos à evaporação lenta à temperatura ambiente, por forma a que a supersaturação seja atingida, e se dê início à nucleação e ao crescimento de redes cristalinas, que darão origem a cristais de maiores dimensões. Esta metodologia caracteriza-se como barata, simples, maior potencial durante o *screening*, embora seja limitada para a implementação em transposição de escala, e poder levar à obtenção de solvatos e ainda gerar um grande consumo de solventes orgânicos. <sup>14;17</sup>

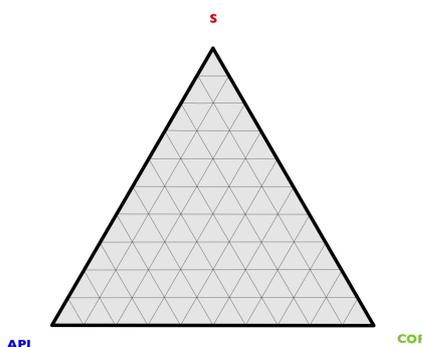
## Co-cristalização por arrefecimento

Outra metodologia de fase líquida é a cristalização por arrefecimento que se baseia na variação da temperatura. Em vários sistemas solução verifica-se que o aumento da temperatura gera o aumento da solubilidade do soluto no solvente. Recorrendo a este facto, efetuar numa solução supersaturada, a uma dada temperatura, e proceder à descida da mesma, permite gerar a formação de cristais por precipitação. Esta metodologia permite obter cristais uniformes com eficiência energética.<sup>14</sup>

A indústria apresenta uma preferência maior em utilizar as metodologias de co-cristalização em fase líquida dado que são adequadas para escalas industriais e permitem a utilização das infraestruturas de cristalização de componente único pré-existentes.<sup>18</sup>

## Diagramas ternários

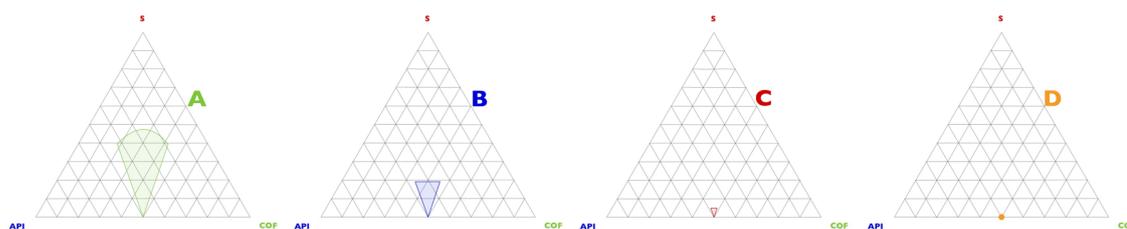
A utilização de metodologias de co-cristalização em fase líquida, que são dependentes do solvente e da sua interação com as subunidades do futuro CCF, requer a sistematização deste conhecimento e a integração dos seus dados numa forma mais racional e reprodutível. Os diagramas ternários vieram, desta forma, solucionar esta necessidade de providenciar a integração de conhecimentos numa única representação, por exemplo: dedução das áreas representadas da razão dos componentes para obtenção de CCFs puros estáveis, congruência de dissolução e estequiometria padrão da solução inicial para obtenção de CCFs.<sup>19</sup>



**Figura 6** – Representação de um sistema ternário composto por API, S e COF sob a forma de um diagrama ternário.

O DT, representado na Figura 6, mostra ser uma ferramenta que permite representar o comportamento de um sistema constituído por 3 compostos a temperatura e pressão constantes em que cada vértice representa um componente puro do sistema ternário: S (Solvente), API (Fármaco) e COF (co-formador). Graças ao DT torna-se possível descobrir as condições de produção de CCFs recorrendo a baixas quantidades de matérias-primas durante o seu processo de construção, e, mais tarde, aplicar o diagrama diretamente na transposição de escala com grandes quantidades de matérias-primas de forma a obter sistematicamente

grandes quantidades de CCFs. Na Figura 7 é possível visualizar o alcance experimental que os métodos de obtenção de CCF têm num DT.

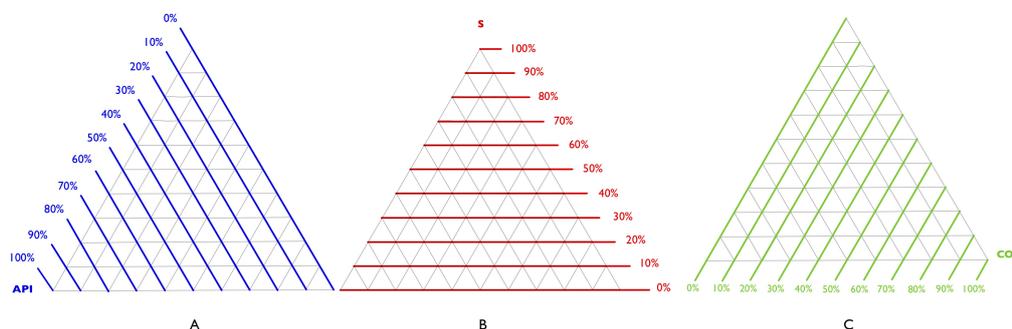


**Figura 7** – Localização dos métodos de obtenção de co-cristais num diagrama ternário. A – Cocristalização por evaporação e arrefecimento; B – Conversão de pasta “slurry”; C – Comoagem com gota de solvente; D – Comoagem seca e extrusão a quente.

## Leitura de um diagrama Ternário

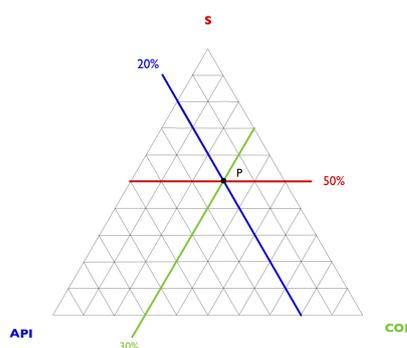
### Forma direta

Na forma direta parte-se de um diagrama com uma escala atribuída e faz-se a leitura direta dos valores seguindo as linhas estabelecidas na área do triângulo. O fundamento da escala é: No vértice S encontra-se 100% de S e na aresta oposta 0% de S. Assim à medida que se vai progredindo da aresta para o vértice a % de S vai aumentando como é visível na Figura 8 diagrama B.



**Figura 8** – Leitura da escala dos constituintes representados nos 3 vértices de um diagrama ternário recorrendo às linhas de percentagem (%) estabelecidas no diagrama.

Quando se pretende fazer a leitura de um ponto recorre-se às linhas de percentagem estabelecidas no DT que tornam a leitura simples e direta.

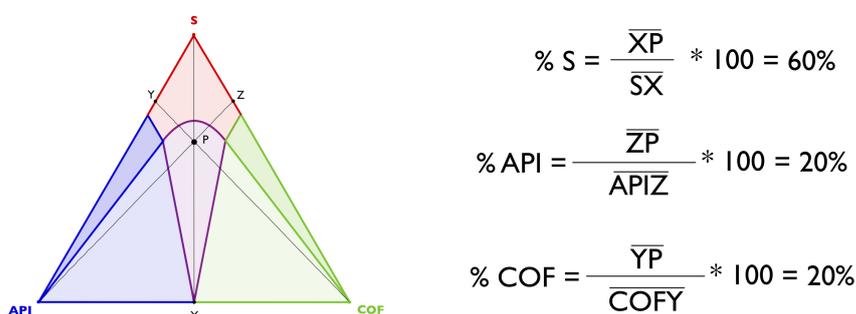


**Figura 9** – Leitura de um ponto P recorrendo às linhas de % estabelecidas no diagrama ternário que tornam a leitura simples e direta.

Na Figura 9 o Ponto P representa um sistema ternário constituído por 50% de solvente, 20% de fármaco e 30% de co-formador.

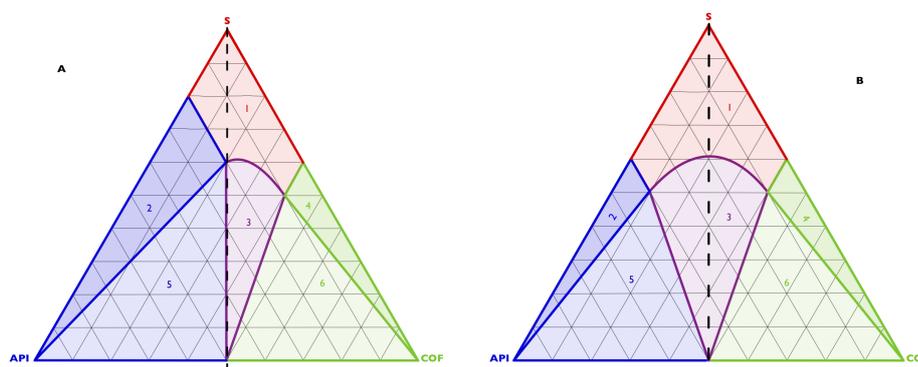
### Regra da alavanca

Normalmente, a regra da alavanca é usada quando a leitura de um dos pontos da matriz não é de leitura direta. Para realizar a leitura do DT da Figura 10 através da regra da alavanca é traçado um segmento de reta do vértice de cada composto do sistema ternário até à sua aresta oposta, passando no ponto P (ponto a descobrir composição). A % é dada pela distância da aresta ao ponto P, a dividir pela distância total do vértice ao ponto de cruzamento na aresta oposta ao vértice, e multiplicado por 100 para se obter uma percentagem.



**Figura 10** – Leitura da constituição do sistema do ponto P de um diagrama ternário recorrendo à regra da alavanca e respetivos cálculos.

Na Figura 11 estão representados dois diagramas ternários que exemplificam o que se pode esperar num caso onde se observa congruência na dissolução entre componentes (B) e um caso onde não há congruência na dissolução entre componentes (A). Os vértices representam: S (Solvente), API (Fármaco) e COF (Co-formador).



**Figura 11** – Representação de exemplos de diagramas de fases ternários, com formação de um composto de adição a temperatura e pressão constante: (A) Incongruente; (B) Congruente. As regiões são representativas de: 1, região insaturada; 2, API + solução; 3, co-cristal de API-COF + solução; 4, COF + solução; 5, co-cristal de API-COF + API + solução (saturada com co-cristal e API); 6, co-cristal de API-COF + COF + solução (saturada com co-cristal e COF).<sup>20</sup>

Em (B) os dois pontos da matriz do triângulo representam os pontos eutéticos ternários onde se encontram precipitadas duas fases sólidas em equilíbrio a uma determinada temperatura e pressão. O tracejado preto vertical representado faz alusão a uma composição

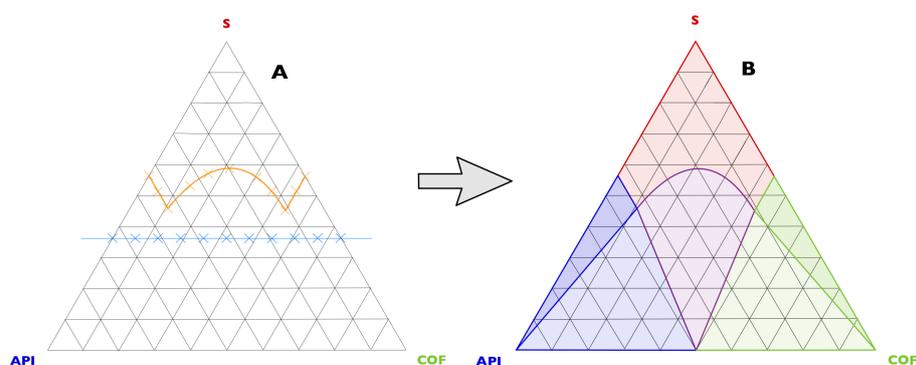
estequiométrica 1:1, evidenciando uma característica de um diagrama congruente: a sua simetria. Já em (A) a simetria não se verifica dado que o domínio do CCF se encontrar inteiramente na metade direita do diagrama, ou seja, a interação solvente – co-formador resulta numa maior dissolução em comparação com o fármaco.

## Métodos de desenvolvimento de um diagrama ternário

### Screening

Antes de dar início ao processo de investigação dos diagramas ternários que serão a base para a transposição de escala da produção de co-cristais farmacêuticos deve-se proceder às devidas diligências de forma a confirmar a obtenção de um CCF com os componentes selecionados. Assim sendo, uma das formas mais rápidas, económicas e simples de rastrear co-cristais é recorrendo a métodos mecanoquímicos: co-moagem a seco e/ou co-moagem com gota de solvente. Nesta etapa, a moagem é realizada com diferentes rácios molares de API:COF e servirá de base para a representação do diagrama binário que representa o equilíbrio sólido-líquido. Após a validação positiva da obtenção de co-cristais recorre-se à execução dos métodos experimentais para construção dos diagramas ternários de interesse (ou diagramação).

### Método de equilíbrio da suspensão



**Figura 12** – A – Esquema de um rascunho de um diagrama ternário usado na determinação do diagrama ternário pelo método de equilíbrio da suspensão com as linhas e pontos azuis a representar os pontos usados para preparação das amostras e as linhas e pontos laranja como representação dos resultados obtidos no final do método. B – Diagrama ternário obtido de A. <sup>21</sup>

A técnica baseia-se na determinação da solubilidade e identidade dos componentes sob as condições da matriz do DT de forma a delinear as linhas de solubilidade. <sup>21</sup>

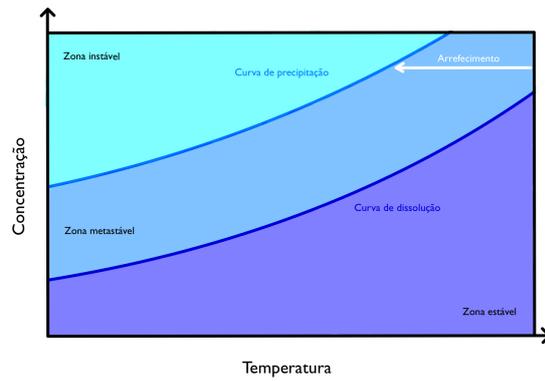
Assim sendo, por meio de um DT intacto é traçado um segmento de reta perpendicular ao eixo de composição estequiométrica, representado a azul na Figura 12A, que vai ser a linha de base para selecionar pontos de estudo que determinaram as condições de composição estequiométrica do estudo (neste caso irá determinar a quantidade de solvente no sistema).

De seguida são selecionados 9 pontos do segmento de reta traçado que incorporem a matriz do diagrama e mais dois pontos extra que simultaneamente pertencem ao segmento de reta e às arestas do diagrama, representado a azul na Figura 12A.<sup>21</sup>

Com base nos pontos que determinam as quantidades relativas variáveis das suspensões em estudo, inicia-se a preparação das amostras sob as condições de temperatura, agitação, e tempo determinado, de forma a atingir o equilíbrio termodinâmico. Em seguida, dá-se o processo de separação física do da fase sólida e líquida através de um filtro de vidro sinterizado, com posterior análise. A análise do precipitado será realizada através de difração de raios-X de pó o que permite a sua identificação e a análise quantitativa do sobrenadante permite determinar as linhas de solubilidade, representado a laranja na Figura 12A. Através do esboço obtido na Figura 12A, é possível construir o DT representado em 12B. Alternativamente, pode-se determinar as linhas de solubilidade através da preparação de amostras idênticas às mencionadas anteriormente e sob as mesmas condições. Ao contrário das amostras anteriores, o processo de filtração é substituído pelo processo de diluição gradual com volumes pequenos de solvente (por exemplo 30 µL) com periodicidade suficiente para garantir a dissolução do precipitado (por exemplo a cada 30 minutos) até atingir a sua dissolução total. A variação da abordagem é uma forma de evitar processos de separação e purificação complexos que casos como: fármaco orgânico e co-formador sal poderiam exigir para poderem serem quantificados.<sup>21</sup>

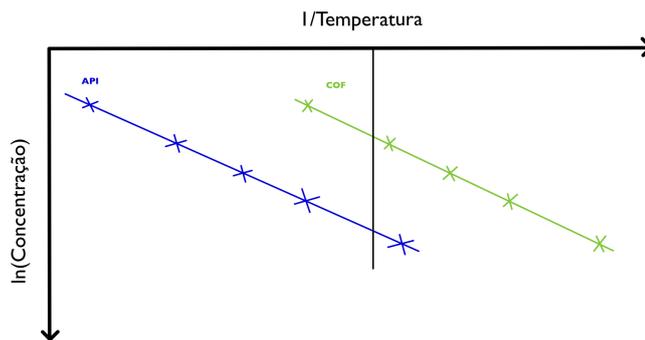
### **Via Crystal 6**

A técnica baseia-se na compreensão dos fatores termodinâmicos que influenciam a formação de CCF, permitindo fazer a triagem de forma sistemática e eficaz. Neste método a determinação das solubilidades dos componentes puros é fundamental para fixar as regiões de concentração para a síntese do CCF de interesse. Para isso são preparadas algumas amostras de solvente-API com diferentes concentrações de API e repete-se o mesmo para as amostras de COF. Estas são analisadas no Crystal 6 num intervalo de temperaturas onde se possa determinar no aquecimento, através da turbidimetria, as temperaturas de dissolução (solução límpida) e no arrefecimento as temperaturas de precipitação (solução turva). Após o processamento dos dados obter-se-á um gráfico com as representações das curvas de dissolução e de precipitação, bem como, a zona metastável que fica compreendida entre as curvas como está representado na Figura 13.



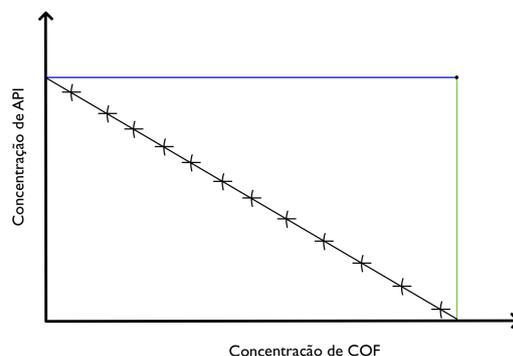
**Figura 13** – Curva de dissolução e precipitação de um API.

Os pontos experimentais obtidos podem ser ajustados pela equação de van't Hoff, Figura 14. Obtém-se, assim, as regressões lineares que permitem estimar a solubilidade a várias temperaturas e que servirão de base para a escolha da temperatura de trabalho. Recorrendo a um segmento de reta que cruza as duas retas ajustadas (API e COF), como demonstrado na Figura 14, é possível selecionar uma temperatura de trabalho adequada que consiga garantir a solubilização de ambos os compostos no sistema ternário.<sup>22,23</sup>



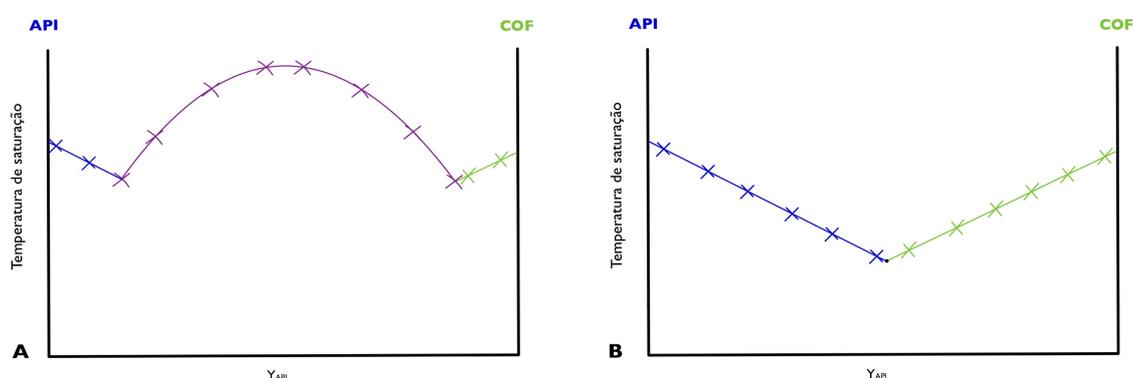
**Figura 14** – Gráfico resultante da regressão linear das curvas de solubilidade de API e COF.<sup>22</sup>

Escolhida a temperatura de trabalho, inicia-se a atribuição das condições estequiométricas de estudo dos pontos como está representado na Figura 15. Aqui é traçado em y a solubilidade do API e em x a solubilidade do COF à temperatura eleita. De seguida, traça-se uma reta que passe no y e no x marcados anteriormente e segmenta-se em vários pontos de estudo que irão traduzir os valores estequiométricos a estudar.<sup>22,23</sup>



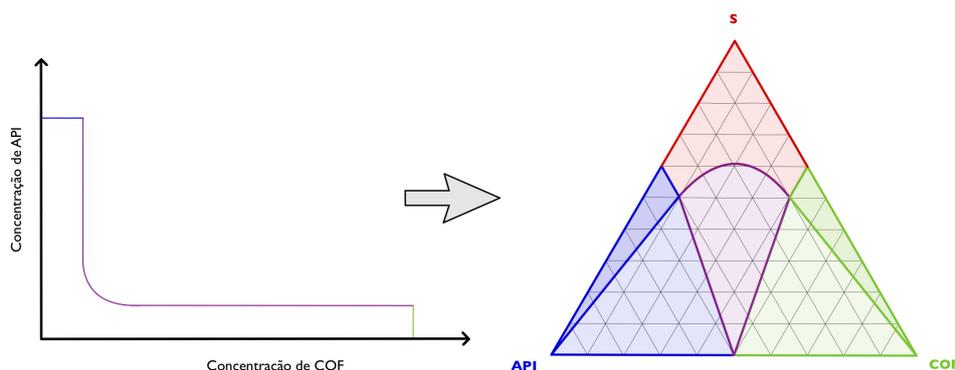
**Figura 15** – Ilustração do esboço usado para a escolha das estequiometrias das amostras a preparar.<sup>22</sup>

Recolhidos os dados experimentais resultantes do estudo destas misturas no Crystal16, inicia-se a construção da Figura 16 que correlaciona  $Y_{API} = x_{API}/(x_{API} + x_{COF})$  e a temperatura de solubilização sem a presença do efeito do solvente. Na Figura 16A o comportamento espectável (fornecer maior calor para a solubilização do precipitado – linha roxa) é um indício de que um CCF foi formado. O facto de o CCF apresentar uma maior estabilidade em comparação aos seus componentes puros neste sistema, gera menor solubilidade no solvente e precipita.<sup>22,23</sup> A linha azul e verde representam o comportamento de uma mistura eutética com abaixamento das temperaturas de solubilização, não havendo a formação de co-cristal (linha a roxo) estas duas linhas cruzam-se, como está retratado na Figura 16B.



**Figura 16** – A – Ilustração da temperatura de saturação obtida em função da fração  $Y_{API}$  não considerando o solvente ao medir os pontos da linha preta da Figura 15 com obtenção de co-cristal. B – Ilustração da temperatura de saturação obtida em função da fração  $Y_{API}$  não considerando o solvente ao medir os pontos da linha preta da Figura 15 sem obtenção de co-cristal.<sup>22</sup>

Com os dados da Figura 16A e fazendo uso de um ajuste empírico de uma equação teórica de 3 membros que consegue descrever este comportamento descrito no gráfico da Figura 17 é possível simular o respetivo DT para as diferentes temperaturas.<sup>22,23</sup>



**Figura 17** – Ilustração de um diagrama de fases API-COF a uma dada temperatura e pressão e seu respetivo diagrama ternário.<sup>22</sup>

## Otimização de um diagrama

### Efeito de solvente

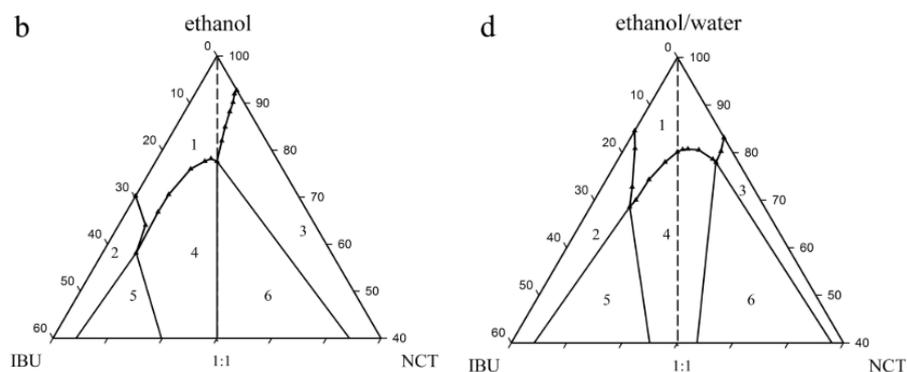
A obtenção de diagramas ternários congruentes é o ideal dado que permite tornar o processo de obtenção de CCFs robusta e possível de realizar em transposição de escala com fácil reprodução. A escolha de um solvente é um ponto crítico que deve ser muito bem estudado. O solvente deve ser eleito de acordo com as características finais pretendidas como: dureza do CCF, solvatação, boa solubilidade dos solutos eleitos e os seus declives, não degrade o sistema, o tipo de processo de cristalização, operacionalização, rendimento, barato, obtenção de CCF puro, e o menor desperdício de API e COF. <sup>24</sup>

### Efeito da mistura de solventes

A escolha de um único solvente que reúna as condições de solubilidade pretendidas para a co-cristalização nem sempre é possível e, no sentido de contornar este problema, foi sugerida a combinação de solventes.

Com este método é possível criar um solvente que consiga aproximar os valores de solubilidade dos componentes do sistema e obter diagramas ternários menos assimétricos e, portanto, um processo de co-cristalização mais robusto e congruente.

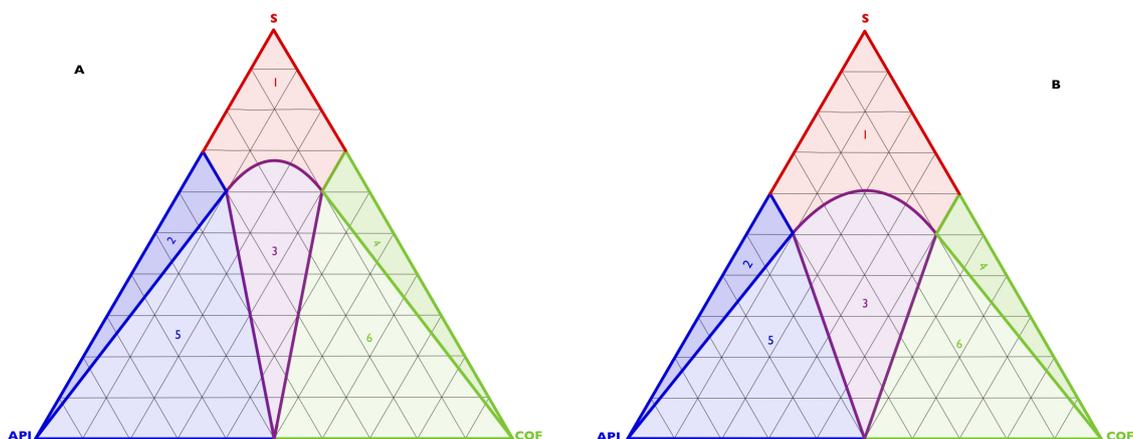
Xiaowei Sun *et. al.*, demonstraram que o ibuprofeno (IBU) e nicotinamida (NCT) apresentam, dissolvidos tanto na água ( $7,54 \times 10^{-4}$  mol/L e 4,06 mol/L, respetivamente) como no etanol (2,56 mol/L e 0,80 mol/L, respetivamente), solubilidades bastante incongruentes sendo a menor diferença observada no etanol. Todavia, quando dissolvidos na solução etanol/água os valores de solubilidade do IBU (1,76 mol/L) e NCT (2,75 mol/L) ficam bastante próximos, tornando possível obter uma redução na assimetria do DT em comparação ao etanol. De acordo com a Figura 18, este efeito tornou mais ampla a região de co-cristalização e a possibilidade de trabalhar com menos quantidade de IBU que é mais caro, reduzindo os custos elevados para obtenção do mesmo CCF. Porém, este efeito só é exequível em metodologias onde não há necessidade de controlar a composição dos solventes como por exemplo: co-cristalização por suspensão ou arrefecimento, ou seja, a co-cristalização por evaporação já não é possível. <sup>17</sup>



**Figura 18** – Diagramas ternários de Ibuprofeno (IBU) e Nicotinamida (NCT) a 313,15 K que demonstram o efeito da mistura de solventes(etanol/água) versus solvente puro (etanol) que torna possível o aumento da congruência do diagrama ternário com centralização da área 4 que diz respeito ao co-cristal IBU-NCT + solução. Reproduzido da referência 17.

### Efeito da temperatura

Além da escolha do COF e solvente mais apropriado para a obtenção de um CCF com o API de interesse, a temperatura é outra variável que permite redesenhar o DT, visto que, a solubilidade também depende da temperatura em que o sistema se encontra. O aumento da temperatura propõe aumentar a solubilidade dos componentes do sistema, proporcionando, em muitos casos, um aumento da área insaturada bem como o alargamento bilateral da área de CCF. Este efeito é dependente da variação e comportamento da solubilidade dos solutos no sistema, se ambos variarem na mesma proporção o alargamento da área CCF será congruente, como está exemplificado na Figura 19.<sup>17</sup>



**Figura 19** – Efeito do aumento da temperatura no diagrama ternário. A - Diagrama congruente à Temperatura 1 (T1). B - Diagrama ternário congruente à Temperatura 2 (T2). Sendo  $T_1 < T_2$ . As regiões são representativas de: 1, região insaturada; 2, API + solução; 3, co-cristal de API-COF + solução; 4, COF + solução; 5, co-cristal de API-COF + API + solução (saturada com co-cristal e API); 6, co-cristal de API-COF + COF + solução (saturada com co-cristal e COF).<sup>17</sup>

## Diagramas ternários presentes na literatura

Foram reunidos na Tabela 2 alguns exemplos publicados na literatura nos últimos anos. Esta sumula dá desde logo uma ideia de que apenas em 2007 começam a ser publicados os primeiros diagramas, altura em que os co-cristais também começam a ganhar alguma relevância na comunidade científica em termos de números de publicações como se apresenta na Figura 1. Entretanto têm surgido mais alguns estudos e sem dúvida que muitos mais devem ter sido realizados pela indústria e que não estão publicados, mas que são fundamentais para a produção em larga escala.

**Tabela 2** – Alguns exemplos de diagramas ternários publicados, com indicação do ativo farmacêutico, do co-formador, do solvente ou mistura de solventes utilizados para a sua construção e a temperatura a que foi determinado em Kelvin.

Ano	Fármaco	Co-formador	Solvente	Temperatura (K)	Ref.
2022	Isonicotinamida	Ácido benzóico	Etanol	298,15	25
2020	Carbamazepina	Nicotinamida	Etanol	298,15; 313,15	24
2020	Carbamazepina	Nicotinamida	Etanol/Acetato etílico	298,15; 313,15	24
2019	Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico	Ácido glutarico	Acetonitrilo	275,15; 293,15; 313,15	26
2019	Lamotrigina	Ftalimida	Isobutanol	298,15; 303,15	27
2019	Lamotrigina	Ftalimida	Propionato etílico	298,15; 303,15	27
2019	Ureia	Ácido succínico	Água	253,15	28
2019	Benzamida	Ácido benzóico	Etanol	298,15	29
2018	Piracetam	Cloreto de cálcio	Água	298,15	21
2016	Etenzamida	Sacarina	Etanol; isopropanol; acetato de etilo	298,15; 308,15	30
2015	Cafeína	Ácido Glutárico	Acetonitrilo	298,15; 308,15	31
2015	Carbamazepina	Nicotinamida	Etanol; 2-propanol; acetato etílico	298,15	31
2015	(+)-Ácido mandelico	(-)-Ácido mandelico	Água	288,15; 298,15; 308,15	31
2015	Carbamazepina	Nicotinamida	Metanol	278,15; 298,15; 323,15;	31
2015	Ibuprofeno	Nicotinamida	Etanol	298,15; 313,15	17
2015	Ibuprofeno	Nicotinamida	Etanol/água	298,15; 313,15	17
2014	Adefovir dipivoxil	Sacarina	Etanol	277; 293; 303; 313	32

2014	Adefovir dipivoxil	Sacarina	Isopropanol	277; 293; 303; 313	32
2014	Adefovir dipivoxil	Sacarina	Acetato de etila	277; 293; 303; 313	32
2011	Óxido de trifenilfosfina	<i>p</i> -toluenosulfonamida	Acetonitrila	293,15	33
2011	Óxido de trifenilfosfina	<i>p</i> -toluenosulfonamida	Diclorometano	293,15	33
2011	Adefovir dipivoxil	Sacarina	Etanol	255; 277; 290; 303; 318	34
2007	Ácido trans-cinâmico	Nicotinamida	Metanol	293,15; 323,15	19
2007	Ácido trans-cinâmico	Nicotinamida	Água	323,15	19

## Conclusão

Os co-cristais farmacêuticos têm vindo a provar ser uma boa via alternativa para a melhoria de algumas propriedades como: a solubilidade, estabilidade, hidratação, biodisponibilidade, ponto de fusão, escoamento, compressibilidade, *dual drug*, fotoestabilidade, permeabilidade e polimorfismo.

Geetha Bolla *et. al.* estudou a comparação de alguns APIs na forma de sais e CCFs e concluiu que em alguns casos o CCF apresentava uma taxa de dissolução e uma estabilidade associada maior que o sal correspondente. Desta forma, questiona-se se a formação de sais continuará a ser a abordagem tradicional para melhorar a taxa de dissolução de API num futuro próximo ou se a co-cristalização será a próxima abordagem de primeira linha.<sup>7</sup>

Assim sendo, é importante desenvolver métodos de construção de sistemas ternários e métodos de construção de diagramas ternários que permitam tornar a produção de co-cristais farmacêuticos em grande escala mais acessível, racional, robusta, económica e célere.

Os diagramas ternários (especialmente os congruentes) são excelentes ferramentas para a implementação de produções de CCF à escala industrial, dado que, através de pequenas quantidades de matéria-prima se consegue obter um DT que servirá de base para a transposição de escala. Através da leitura do DT é possível reunir as condições necessárias do sistema ternário para produzir CCF em qualquer quantidade de forma sistemática, visto que, o DT compreende informações completas sobre os estados termodinamicamente estáveis de um sistema e possibilita a preparação de CCF de maneira mais direcionada.

Com o crescimento do conhecimento tecnológico e científico, acredita-se que os métodos de obtenção de co-cristais farmacêuticos serão cada vez mais direcionados e menos empíricos, tornando possível impulsionar o investimento na investigação e a disponibilidade de medicamentos à base de co-cristais farmacêuticos mais fácil e acessível, cooperando desta forma para uma expansão do arsenal terapêutico. Ademais, permitirá contribuir para o aumento da vida útil do medicamento (maior prazo e estabilidade), promovendo a otimização dos recursos em saúde (custo, desperdício, dosagens).

## Bibliografia

1. KAVANAGH, Oisín N. *et al.* - Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 24:3 (2019) 796–804. doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.023.
2. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals, guidance for industry. **U.S. Department of Health and Human Services**. February (2018) 1–4.
3. EMA - Reflection paper on the use of cocrystals and other solid state forms of active substances in medicinal products. **European Medical Agency**. 44:May (2015) 1–10.
4. MIROSHNYK, Inna; MIRZA, Sabiruddin; SANDLER, Niklas - Pharmaceutical co-crystals - An opportunity for drug product enhancement. **Expert Opinion on Drug Delivery**. ISSN 17425247. 6:4 (2009) 333–341. doi: 10.1517/17425240902828304.
5. DUGGIRALA, Naga K. *et al.* - Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines. **Chemical Communications**. ISSN 1364548X. 52:4 (2016) 640–655. doi: 10.1039/c5cc08216a.
6. HANEEF, Jamshed; CHADHA, Renu - Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach. **AAPS PharmSciTech**. ISSN 15309932. 18:6 (2017) 2279–2290. doi: 10.1208/s12249-016-0701-1.
7. BOLLA, Geetha; NANGIA, Ashwini - Pharmaceutical cocrystals: Walking the talk. **Chemical Communications**. ISSN 1364548X. 52:54 (2016) 8342–8360. doi: 10.1039/c6cc02943d.
8. SANPHUI, Palash *et al.* - Cocrystals of hydrochlorothiazide: Solubility and diffusion/permeability enhancements through drug-coformer interactions. **Molecular Pharmaceutics**. ISSN 15438392. 12:5 (2015) 1615–1622. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00020.
9. ARAFA, Mona F. *et al.* - Sucralose as co-crystal co-former for hydrochlorothiazide: Development of oral disintegrating tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. ISSN 15205762. 42:8 (2015) 1225–1233. doi: 10.3109/03639045.2015.11118495.
10. MAENO, Yusuke *et al.* - Novel pharmaceutical cocrystal consisting of paracetamol and trimethylglycine, a new promising cocrystal former. **International Journal of**

**Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 473:1–2 (2014) 179–186. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.07.008.

11. AITIPAMULA, Srinivasulu; WONG, Annie B. H.; KANAUIA, Parijat - Evaluating Suspension Formulations of Theophylline Cocrystals With Artificial Sweeteners. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. ISSN 15206017. 107:2 (2018) 604–611. doi: 10.1016/j.xphs.2017.09.013.

12. KARIMI-JAFARI, Maryam *et al.* - Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 18:10 (2018) 6370–6387. doi: 10.1021/acs.cgd.8b00933.

13. PAWAR, Nitin *et al.* - Solution cocrystallization: A scalable approach for cocrystal production. **Crystals**. ISSN 20734352. 11:3 (2021). doi: 10.3390/cryst11030303.

14. KUMAR BANDARU, Ravi *et al.* - Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: From Bench to Market. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 16639812. 12:November (2021) 1–16. doi: 10.3389/fphar.2021.780582.

15. THE LUBRIZOL CORPORATION - **Hot Melt Extrusion** [Acedido a 29 de julho 2022], Disponível em: <https://lubrizolcdmo.com/technical-briefs/hot-melt-extrusion/> .

16. ZHANG, Shuo; CHEN, Hong; RASMUSON, Åke C. - Thermodynamics and crystallization of a theophylline-salicylic acid cocrystal. **CrystEngComm**. ISSN 14668033. 17:22 (2015) 4125–4135. doi: 10.1039/c5ce00240k.

17. SUN, Xiaowei *et al.* - Solid-liquid phase equilibrium and ternary phase diagrams of ibuprofen-nicotinamide cocrystals in ethanol and ethanol/water mixtures at (298.15 and 313.15) K. **Journal of Chemical and Engineering Data**. ISSN 15205134. 60:4 (2015) 1166–1172. doi: 10.1021/je5011455.

18. AAKERÖY, Christer B.; SINHA, Abhijeet S. - **Co-crystals** [Acedido a 29 de julho 2022] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/9781788012874>. ISBN 978-1-78801-115-0.

19. CHIARELLA, Renato A.; DAVEY, Roger J.; PETERSON, Matthew L. - Making co-crystals - The utility of ternary phase diagrams. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287483. 7:7 (2007) 1223–1226. doi: 10.1021/cg070218y.

20. MALAMATARI, Maria *et al.* - Experimental cocrystal screening and solution based scale-up cocrystallization methods. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 18728294. 117:2017) 162–177. doi: 10.1016/j.addr.2017.08.006.

21. SONG, Lixing; ROBEYNS, Koen; LEYSSENS, Tom - Crystallizing Ionic Cocrystals: Structural Characteristics, Thermal Behavior, and Crystallization Development of a Piracetam-CaCl<sub>2</sub> Cocrystallization Process. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 18:5 (2018) 3215–3221. doi: 10.1021/acs.cgd.8b00352.
22. HORST, J H; DEJI M A; CAINS, P. W. - Discovering New Co-Crystals. **Crystal Growth & Design**. 9:2009) 1531–1537. doi: 10.1021/cg801200h.
23. MAERE D'AERTRYCKE, J. B. DE *et al.* - Enabling Cocrystallization of Challenging Systems: Passing through a Stable Cocrystal Solvate as a Pathway to Strenuous Cocrystal Forms. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 20:3 (2020) 2035–2043. doi: 10.1021/acs.cgd.9b01691.
24. HUANG, Yaohui *et al.* - Investigation of Ternary Phase Diagrams of Carbamazepine–Nicotinamide Cocrystal in Ethanol and Ethanol/Ethyl Acetate Mixtures at 298.15 K and 313.15 K. **Journal of Solution Chemistry**. ISSN 15728927. 49:1 (2020) 117–132. doi: 10.1007/s10953-019-00944-5.
25. SVOBODA, Vaclav *et al.* - Co-crystal Phase Diagram Determination by the Solution Addition Method. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 22:5 (2022) 3376–3384. doi: 10.1021/acs.cgd.2c00169.
26. YANG, Jinyue *et al.* - Thermodynamics and molecular mechanism of the formation of the cocrystals of: P-hydroxybenzoic acid and glutaric acid. **CrystEngComm**. ISSN 14668033. 21:42 (2019) 6374–6381. doi: 10.1039/c9ce01092k.
27. KUANG, Wen Jie *et al.* - Thermodynamic and Crystallization of Lamotrigine Cocrystal. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 19:11 (2019) 6603–6610. doi: 10.1021/acs.cgd.9b01028.
28. YU, Qiushuo *et al.* - Jumping into Metastable 1:1 Urea-Succinic Acid Cocrystal Zone by Freeze-Drying. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 19:3 (2019) 1505–1508. doi: 10.1021/acs.cgd.8b01778.
29. OUYANG, Jinbo *et al.* - Solubility determination and modelling of benzamide in organic solvents at temperatures from 283.15 K and 323.15 K, and ternary phase diagrams of benzamide-benzoic acid cocrystals in ethanol at 298.15 K. **Journal of Molecular Liquids**. ISSN 01677322. 286:2019) 110885. doi: 10.1016/j.molliq.2019.110885.

30. TONG, Yao *et al.* - Solid-liquid phase equilibrium and ternary phase diagrams of ethenzamide-saccharin cocrystals in different solvents. **Fluid Phase Equilibria**. ISSN 03783812. 419:2016) 24–30. doi: 10.1016/j.fluid.2016.02.047.
31. LANGE, Linda; SADOWSKI, Gabriele - Thermodynamic Modeling for Efficient Cocrystal Formation. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 15:9 (2015) 4406–4416. doi: 10.1021/acs.cgd.5b00735.
32. MA, Kun *et al.* - Thermodynamic and kinetic investigation on the crucial factors affecting adefovir dipivoxil-saccharin cocrystallization. **Pharmaceutical Research**. ISSN 1573904X. 31:7 (2014) 1766–1778. doi: 10.1007/s11095-013-1281-3.
33. CROKER, Denise M. *et al.* - Understanding the p-toluenesulfonamide/triphenylphosphine oxide crystal chemistry: A new 1:1 cocrystal and ternary phase diagram. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287483. 12:2 (2012) 869–875. doi: 10.1021/cg201300e.
34. ZHANG, Jian Jun; ZU, Hui; GAO, Yuan - Formation thermodynamics of adefovir dipivoxil-saccharin co-crystals. **Wuli Huaxue Xuebao/ Acta Physico - Chimica Sinica**. ISSN 10006818. 27:3 (2011) 547–552. doi: 10.3866/pku.whxb20110330.