



Mariana Neves Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Cristina Pacheco, Dra. Liliana Teles e do Professor Doutor Ricardo Esteves de Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Neves Almeida

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Cristina Pacheco, Dra. Líliana Teles e do Professor Doutor Ricardo Esteves de Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Neves Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012143607, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora” 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, 12 de setembro de 2017.

Mariana Almeida

## Agradecimentos

Na conclusão da última etapa do meu percurso académico, não posso deixar de agradecer a todos os que me acompanharam e que contribuíram para que cumprisse os meus objetivos.

Ao Professor Doutor Ricardo Castro, pela eximia orientação de monografia, pela ajuda e palavras de incentivo. À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus docentes, um enorme obrigado pela transmissão de valores, pela exigência e pela partilha de conhecimento.

À Dra. Liliana Teles e ao Dr. Daniel Ribeiro, pela oportunidade que me deram e os conhecimentos que me transmitiram. À equipa da Pharmilab, pelo companheirismo e acima de tudo pela amizade.

À Dra. Cristina Pacheco e à Dra. Adélia Leitão, pela ajuda e o carinho com que sempre me trataram. A incrível equipa da Farmácia Santos pela paciência, a disponibilidade e pela alegria no trabalho.

Às duas melhores coisas que a faculdade me deu. À minha Tertúlia, obrigado pelas gargalhadas e por me fazerem feliz todos dos dias, foram os melhores amigos que podia encontrar na faculdade. À minha caloira pelas conversas e pela partilha.

Às minhas amigas de uma vida e para a vida toda.

Ao João, o meu braço direito, obrigado pela paciência, pelo carinho, motivação e por me tornares uma pessoa melhor todos os dias.

À minha família, pelo sacrifício que fazem todos os dias por mim. São a principal razão de estar aqui hoje.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
RESUMO .....	7
ABSTRACT .....	8
RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	9
Lista de abreviaturas.....	10
1. Introdução .....	11
2. Farmácia Santos.....	12
2.1. Contextualização da Farmácia Santos .....	12
2.2. Organização física e funcional.....	12
2.3. Contexto socioeconómico.....	12
3. Análise Swot.....	13
3.1. Pontos Fortes .....	13
3.2. Pontos Fracos .....	18
3.3. Oportunidades .....	19
3.4. Ameaças .....	20
4. Casos Práticos .....	21
5. Considerações Finais .....	23
6. Bibliografia.....	24
7. Anexos.....	25
7.1. Anexo 1 .....	25
7.2. Anexo 2.....	25
RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA .....	26
Lista de abreviaturas.....	27
1. Introdução .....	28
2. Análise SWOT .....	29
2.1. Pontos Fortes .....	30
2.2. Pontos Fracos .....	35
2.3. Oportunidades .....	35
2.4. Ameaças .....	37
3. Considerações Finais .....	38
4. Bibliografia.....	39

CO-CRISTAIS FARMACÊUTICOS: UMA ESTRATÉGIA PROMISSORA .....	40
Lista de abreviaturas.....	41
1. Introdução .....	42
2. Sistema de classificação biofarmacêutico (BCS) – influência no desenvolvimento de formulações.....	43
2.1. Formulação dos API de classe II e Classe IV:.....	43
3. Diversidade de formas cristalinas .....	44
3.1. Polimorfos .....	45
3.2. Hidratos e solvatos.....	45
3.3. Sais .....	45
3.4. Co-cristais.....	46
4. Co-cristais Farmacêuticos.....	46
4.1. Vantagens dos Co-cristais Farmacêuticos: .....	47
4.1.1. Propriedades mecânicas .....	47
4.1.2. Solubilidade do co-cristal.....	48
4.1.3. Biodisponibilidade de fármacos.....	49
5. Design de co-cristais farmacêuticos .....	50
5.1. Engenharia de cristais .....	50
5.2. Ligações de hidrogénio .....	50
5.3. Sintões supramoleculares e Cambridge Structural Database (CSD) .....	50
5.4. Influência do pKa .....	51
5.5. Screening através de simulação computacional .....	52
6. Associação de API na mesma formulação.....	52
6.1. Associações de fármaco de dose fixa.....	52
6.2. Co-cristais farmacêuticos com mais de um API .....	53
7. Casos Concretos.....	54
7.1. Co-cristal iónico solvato de sacubitril/valsartan- Entresto.....	54
7.2. Co-cristal iónico de cloridrato de tramadol e celecoxib (CICTC) .....	56
7.3. Co-cristal molecular de meloxicam-aspirina.....	59
8. Considerações Finais.....	61
9. Bibliografia.....	62

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Hierarquia dos documentos do SGQ. ....	33
Figura 2: Diversidade de formas sólidas de acordo com a EMA. ....	44
Figura 3: Representação esquemática das diferentes formas cristalinas: a) e b) polimorfos; c) solvato/hidrato; d) sal; e) co-cristal molecular; f) co-cristal iónico .....	44
Figura 4: Gráfico representativo da influência da solubilidade do co-formador na solubilidade do co-cristal. ....	48
Figura 5: Gráfico representativo da solubilidade da neviripina e dos seus co-cristais formados por co-formadores ácidos .....	49
Figura 6: Correlação da taxa de dissolução in vitro e a taxa de absorção in vivo do Meloxicam forma I e dos co-cristais (I-II) .....	49
Figura 7: Homosintões supramoleculares: a) dímero de ácido carboxílico, b) dímero de amida. Heterosintões supramoleculares: c) ácido carboxílico- amida, d) ácido carboxílico-piridina.....	51
Figura 8: Representação da estrutura molecular do LCZ 696. ....	55
Figura 9: Estrutura molecular do cloridrato de tramadol (1) e do celecoxib (2). ....	56
Figura 10: Estrutura cristalina do CHTC com representação dos 3 sintões moleculares	57
Figura 11: Sintões supramoleculares do CHTC .....	57
Figura 12: Dissolução do celecoxib em CHTC vs dissolução de uma mistura celecoxib-tramadol.....	58
Figura 13: Estrutura molecular do meloxicam-aspirina.....	59
Figura 14: Perfil farmacocinético ao longo de 24h após administração de 1mg/kg de meloxicam vs co-cristal aspirina-meloxicam (I).....	60

## RESUMO

Os relatórios de estágio pretendem analisar a minha experiência pessoal e profissional no estágio de Indústria Farmacêutica e Farmácia Comunitária, tendo por base a análise SWOT. Desta forma, encontram-se enumerados os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças ao longo do presente documento, sendo referenciados fatores como a frequência do estágio, a integração da aprendizagem teórica à prática profissional e a adequação do curso às perspectivas profissionais futuras.

O estágio na Farmácia Santos permitiu obter experiência nas atividades de gestão e organização da farmácia e no ato de dispensa do medicamento com toda a sua envolvente.

O estágio na Pharmilab focou-se na área regulamentar de produtos cosméticos e na implementação de sistemas de gestão da qualidade para dispositivos médicos.

A co-cristalização de fármacos é uma prática recente e tem-se revelado como uma estratégia promissora, por apresentar vantagens em relação as técnicas já estabelecidas para obter formas sólidas. Permite assim melhorar as propriedades dos fármacos, nomeadamente a solubilidade, biodisponibilidade e propriedades mecânicas.

O *design* de co-cristais é uma etapa importante, sobretudo a seleção do co-formador correto, recorrendo-se a abordagens experimentais e computacionais. Assim, é possível criar co-cristais com mais de uma molécula ativa na mesma rede cristalina, existindo já co-cristais patenteados. O reconhecimento por parte das autoridades regulamentares e a recente comercialização do primeiro co-cristal, Entresto, evidenciam a importância que a co-cristalização poderá representar no futuro.

Este documento pretende demonstrar estes aspetos, apresentando também casos concretos de co-cristalização de fármacos.

**Palavras chave:** Análise SWOT, Farmácia Santos, Pharmilab, Co-cristal, *Design* de cristais, Solubilidade, Co-formador.



## ABSTRACT

The internship reports are intended to analyze my personal and professional experience in the Pharmaceutical Industry and Community Pharmacy, based on the SWOT analysis. In this way, the strengths, weaknesses, opportunities and threats are listed throughout this document. Factors such as the frequency of the internship, the integration of theoretical learning with professional practice and the adequacy of the course are considered for future professional perspectives.

The internship at Farmácia Santos allowed to gain experience in the activities of management and organization of the pharmacy and in the act of dispensing medicines with all its surroundings.

The Pharmilab internship focused on the regulatory area of cosmetic products and the implementation of quality management systems for medical devices.

The co-crystallization of drugs is a recent practice and has proven to be a promising strategy because it presents advantages over already established techniques for obtaining solid forms. It allows to improve the properties of the drugs, namely the solubility, bioavailability and mechanical properties.

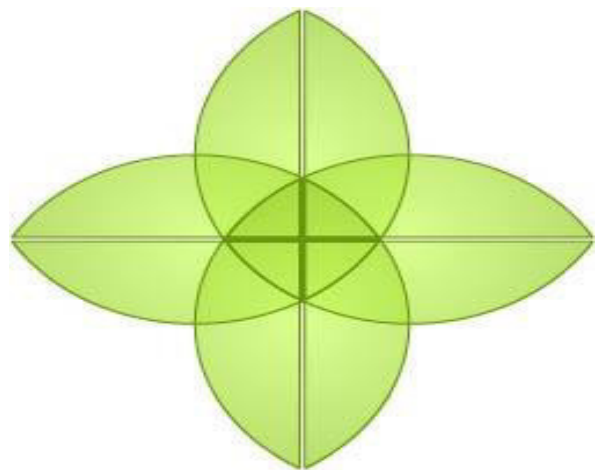
The design of co-crystals is an important step, especially the selection of the right co-former and there are several experimental and computational approaches used. Therefore, it is possible to create co-crystals with more than one active molecule in the same crystal lattice, and there are already patented co-crystals. The recognition by regulatory authorities and the recent commercialization of the first co-crystal, Entresto, highlights the importance that co-crystallization may represent in the future.

This document intends to demonstrate these aspects and also presents concrete cases of co-crystallization of drugs.

**Key words:** SWOT analysis, Farmácia Santos, Pharmilab, Co-crystal, Crystal Design, Solubility, Co-former.

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Orientado: Dra. Cristina Pacheco  
Diretora Técnica da Farmácia Santos



**FARMÁCIA**  
**SANTOS**

## Lista de abreviaturas

<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## I. Introdução

O estágio de aprendizagem é uma das etapas mais importantes de um curso, dado que, através do mesmo, é possível adquirir um conhecimento insubstituível e bastante precioso derivado da componente prática de cada profissão. Assim, uma das etapas essenciais dos 5 anos do Mestrado integrado em Ciências farmacêuticas (MICF) é a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária.

O estágio funciona como elo de ligação entre o conhecimento teórico adquirido ao longo do curso e a realidade da vida profissional. O fato de lidarmos com utentes e outros profissionais de saúde diretamente, exige não só bons conhecimentos teórico, mas também o desenvolvimento de uma vertente humana e de capacidades para comunicar de forma eficaz, tendo sempre presente os mais elevados padrões éticos e deontológicos.<sup>1</sup>

Tal como definido nas Normas Orientadoras de Estágio do MICF, o presente relatório diz respeito às diferentes atividades e conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, assim como aspetos que eu considero que o valorizaram, nomeadamente casos práticos em que a integração dos conhecimentos teóricos na prática farmacêutica foi evidente. Este relatório encontra-se organizado sob a forma de uma Análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*, que, em português significam, respetivamente, Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. Esta análise abrange duas dimensões - a interna (pontos fortes e pontos fracos) e a externa (oportunidades e ameaças).

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Santos, Ponte de Vagos, sob a Orientação da Diretora Técnica, a Dra. Alda Cristina Pacheco no período de 10 de abril a 31 de julho de 2017.

## 2. Farmácia Santos

### 2.1. Contextualização da Farmácia Santos

**Tabela 1:** Parâmetros de Contextualização da Farmácia Santos

Localização	Rua Principal, Ponte de Vagos, Aveiro
Horário de funcionamento	9:00H – 20:30H (Segunda a Sexta) 9:00H – 19:00H (Sábado) 9:00H-13:00H (Domingo)
Direção técnica	Dra. Alda Cristina Pacheco
Propriedade	Dra. Adélia Leitão Dra. Alda Cristina Pacheco
Farmacêuticos	Dr. Arménio Conceição
Diretor de Logística	Sr. Engenheiro António Viegas
Técnicos de diagnóstico e terapêutica	Dr. Joel Mariano
Técnicas indiferenciada	D. Patricia Silva e D. Fernanda Faneca.

### 2.2. Organização física e funcional

A farmácia possui uma extensa área, o que lhe permite ter diferentes divisões que serão enumeradas de seguida: zona de atendimento ao público, gabinete de apoio ao utente, laboratório, escritório, armazém de produtos excedentes, espaço animal, zona de vestiário, zona de receção de encomendas e informática e instalações sanitárias.

### 2.3. Contexto socioeconómico

A localidade onde a farmácia se insere pode ser considerada rural, onde existe um conjunto heterogéneo de utentes, desde adolescentes até idosos, mas com uma grande incidência de jovens adultos. O nível socioeconómico apresenta a mesma heterogeneidade, assim como o nível educacional. Devido à proximidade de uma Unidade de Saúde, e ao fato de não existir mais nenhuma farmácia nas proximidades, esta tem bastante afluência de pessoas, sendo a maior parte, utentes fixos, que já usufruem deste serviço há vários anos e, portanto, estão de certa forma já fidelizados a farmácia. No entanto, a zona geográfica onde se insere apresenta uma grande parte da população emigrada e, portanto, os utentes que frequentam a farmácia variam ao longo do ano, sendo um desafio adicional ao atendimento. A Farmácia Santos é associada da Associação Nacional de Farmácias.

### 3. Análise Swot

**Tabela 2:** Pontos relativos a análise SWOT.

<b>Pontos Fortes</b>	
<b>Dimensão interna</b>	Fácil integração na equipa da farmácia Remodelação da farmácia e da zona de atendimento ao público Sifarma 2000® Atividades de gestão do <i>stock</i> da farmácia Receitas sem papel Conferência do receituário e faturação das receitas Interação farmacêutico-utente: uma relação de confiança Cooperação com uma instituição de utentes portadores de deficiência
	<b>Pontos Fracos</b>
	Frequência de poucas formações Preparação de poucos manipulados Plano curricular MICF: algumas lacunas
<b>Dimensão externa</b>	<b>Oportunidades</b>
	Cartão saúde Plano curricular do MICF: da teoria à prática
	<b>Ameaças</b>
	Mitos associados aos genéricos Alteração da comparticipação dos medicamentos Elevado número de medicamentos esgotados

#### 3.1. Pontos Fortes

##### **Fácil integração na equipa da Farmácia**

Decidi estagiar nesta Farmácia, pois era perto da minha zona de residência e já tinha realizado um estágio extracurricular neste local em julho de 2014. Assim, já conhecia a equipa da farmácia e sabia ser uma equipa amável e disponível para ensinar e ajudar. Desde o primeiro dia de estágio que me senti totalmente integrada e que foi demonstrada inteira disponibilidade e vontade de me transmitir os conhecimentos necessários para o correto desempenho das minhas tarefas e de me esclarecer quaisquer dúvidas que pudessem surgir ao longo deste período.

De facto, aprendi que é fundamental para um bom funcionamento da farmácia, uma equipa que se entreajude e que no conjunto trabalhe para o sucesso comum, e, portanto, senti a responsabilidade de contribuir para esse sucesso desde o primeiro dia em que comecei.

## **Remodelação da farmácia e da zona de atendimento ao público**

Durante o meu estágio pude vivenciar a remodelação da farmácia e a alteração drástica da zona de atendimento. Sendo uma farmácia com cerca de 45 anos, o mobiliário da zona de atendimento era constituído maioritariamente por estantes de madeira e um único balcão.

Depois da remodelação, passaram a existir balcões de atendimento separados, os lineares foram alterados, criou-se uma zona de aconselhamento de produtos de dermofarmácia e cosmética, e posicionaram-se gôndolas de exposição de produtos. Estas alterações estéticas contribuem para modernizar o atendimento, geram uma maior sensação de bem-estar para o utente e a separação dos balcões permitem um atendimento mais personalizado e sigiloso.

### **O Sifarma 2000®**

O Sifarma 2000® é o *software* informático da Farmácia onde estagiei. Já tinha tido contacto com este sistema quando realizei estágio na farmácia e numa formação facultada pela faculdade. É de facto um sistema muito útil e intuitivo e o facto de já saber como usá-lo tornou desde início o meu estágio mais fácil. Com este *software*, foram várias as atividades que realizei, tais como: realização e receção de encomendas, devoluções, gestão de *stocks* e validades, organização e gestão do receituário e verificação do histórico medicamentoso de cada utente.

### **Atividades de gestão da farmácia**

Desde o início do estágio que tive contacto com diversas atividades que não sendo da exclusiva responsabilidade do farmacêutico, é importante que sejam conhecidas por todos para que também a farmácia funcione melhor e seja mais organizada. Assim, realizei as encomendas, a receção e o armazenamento dos produtos, tarefas importantes para que uma pessoa inexperiente na profissão possa conhecer os produtos existentes na farmácia.

As encomendas são efetuadas de três formas distintas: as compras diárias, realizadas através do Sifarma 2000® que assegura o *stock* mínimo e máximo da ficha do produto; através do telefone; através dos *gadgets* dos distribuidores durante o atendimento e as compras realizadas diretamente aos laboratórios, através de reunião com o delegado e análise das saídas dos produtos em meses anteriores. Felizmente, tive oportunidade de fazer ou assistir a cada uma das modalidades, o que considero um ponto positivo na realização do estágio e procedi, também, várias vezes à receção de encomendas.

O armazenamento era feito com o cuidado de cumprir a regra *first in first out* de modo a que o medicamento fosse entregue ao utente com um prazo de validade apropriado, visando sobretudo a qualidade, segurança e eficácia dos produtos.

Realizei também devoluções, que são necessárias fazer quando surgem problemas tais como a divergências entre produtos encomendados e os expedidos, proximidade do fim do prazo de validade, recolha ordenada pelo Infarmed ou erro no pedido.

Todas estas atividades foram uma componente relevante do meu estágio, na medida em que são importantes para a sustentabilidade da farmácia e para que o atendimento ao público corra da melhor forma, devendo ser realizadas de forma eficiente e responsável.

### **A Receita sem papel**

Através do Despacho de 25 de fevereiro de 2016<sup>2</sup>, a Receita sem Papel adquiriu carácter obrigatório a 01 de abril de 2016, para todas as entidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Apesar de existirem ainda receitas manuais em casos específicos (inadaptação do prescriptor, casos de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio, ou em situações de emissão de pouco receituário) a maior parte das receitas com que contactei foram as receitas desmaterializadas quer por via do guia de tratamento ou mensagem telefónica.

Este novo conceito abrange a prescrição, a dispensa e a faturação dos medicamentos facilitando e alterando em vários aspetos o atendimento e a conferência do receituário.

O novo formato permite prescrever um maior número de medicamentos, quer sejam comparticipados ou não comparticipados e é possível que o utente opte por aviar todos os medicamentos prescritos ou apenas parte deles, sendo possível levantar os restantes medicamentos em datas distintas, desde que o medicamento em questão se encontre dentro do prazo de validade da receita.<sup>3</sup>

Durante o ato de dispensa, permitiu diminuir bastante a probabilidade de erro por parte do farmacêutico, na medida em que não é possível dispensar outro princípio ativo que não o prescrito e indo ao detalhe do número de comprimidos ou o tipo de formulação (comprimidos revestidos por película ou comprimidos orodispersíveis). Para além disto, é possível confirmar se o utente a que foi prescrita a receita é o utente que está a ser atendido e também é possível confirmar a posologia do medicamento.

Durante o estágio estes detalhes foram muito importantes, pois aumentavam a minha confiança no atendimento e diminuiu bastante o medo de errar.



### **Conferência do receituário e faturação das receitas**

Nas receitas manuais e nas receitas não desmaterializadas é impresso no verso da receita um documento de faturação que identifica a receita quanto ao número de lote, ordem dentro do lote e respetivo plano de faturação.

As receitas são conferidas, carimbadas e rubricadas pelo farmacêutico responsável, no sentido de verificar a conformidade da receita com os parâmetros exigidos pela legislação em vigor, bem como a correspondência dos medicamentos cedidos com a prescrição, e agrupadas, por plano de participação, em lotes de 30 receitas. Se até ao ano passado esta era uma tarefa grandiosa e trabalhosa para os farmacêuticos, depois da entrada em vigor das receitas sem papel, o número de receitas a conferir reduziu drasticamente permitindo que o farmacêutico se foque noutras tarefas.

Atualmente, todas as receitas sem papel são processadas automaticamente e enviadas para o Centro de Conferência de Receitas, sendo o posterior reembolso feito pela Administração Regional de Saúde.

Existe ainda um menor número de receitas que usufruem do regime de complementaridade, e cuja entidade a que pertencem complementa a participação feita pela SNS. Também os programas de apoio especial dos laboratórios são faturados de uma forma distinta (Anexo 1 e 2). Todos os outros regimes que eram sujeitos a despacho, era necessário introduzir no sistema informático no ato do atendimento, são agora também feitos de forma automática e faturados em conjunto com as restantes receitas.

Estes procedimentos que ocupavam muito tempo aos farmacêuticos vão desaparecer gradualmente, o que já permite uma redução do risco de erro, a diminuição do número de receitas devolvidas e um enorme ganho de tempo para os farmacêuticos dedicarem aos utentes. Durante o meu estágio esta modernização das receitas foi uma mais-valia, sendo que o contacto com este novo formato foi uma vantagem.

### **Interação farmacêutico-utente: uma relação de confiança**

O atendimento ao público é a atividade mais importante, exigente e desafiante de um farmacêutico em farmácia comunitária. É fulcral que o farmacêutico domine as técnicas que permitem recolher e transmitir a informação necessária, de forma a que as necessidades do utente sejam preenchidas por completo.

A perceção acerca da importância da comunicação e da relação de confiança foi um dos pontos que mais destaque do meu estágio.

Comecei a atender ao balcão pouco depois de começar o estágio, inicialmente acompanhada pelos colaboradores da farmácia e gradualmente sozinha. Existem duas barreiras

no início de atendimento que necessitam de ser ultrapassadas. A primeira é a familiarização com o sistema informático, que no início nos impede que estejamos inteiramente focados no atendimento e aconselhamento do utente. A ajuda da equipa da farmácia foi essencial nesta etapa, até que eu me sentisse à vontade com os procedimentos. Uma outra barreira, é a comunicação com o utente e estabelecer uma relação de confiança com este. Sendo que a farmácia tinha um grande número de utentes fidelizados, existia sempre alguma resistência a serem atendidos por uma pessoa nova, principalmente os idosos. No entanto, isto não foi um fator desmotivante pois gradualmente senti-me mais à vontade com as tarefas que realizava, prestando um melhor aconselhamento.

É essencial que a informação que passe para o utente seja simples, clara, compreensível e adaptada a cada situação em específico, adequando o tipo de linguagem a cada pessoa que entra na farmácia. Várias foram as situações em que era necessário personalizar o atendimento, como por exemplo verificar o histórico de cada utente para evitar dar um medicamento genérico de um laboratório diferente ao que o utente usa e assim prevenir casos de duplicação da medicação ou então escrever os esquemas terapêuticos em cada a caixa, para garantir que era cumprido de forma correta. É de facto uma enorme responsabilidade o atendimento ao público, e este sentido de responsabilidade foi crucial para o meu estágio.

### **Cooperação com uma instituição de utentes portadores de deficiência**

A Farmácia Santos é responsável pela dispensa de toda a medicação para uma instituição de cuidados continuados de pessoas portadoras de deficiência. Assim, semanalmente era enviado um pedido de todos os medicamentos necessários, sendo que a venda é feita normalmente na forma de vendas suspensas que eram posteriormente regularizadas com as receitas médicas correspondentes. Esta é uma tarefa com uma enorme responsabilidade, pois era necessário dividir os medicamentos por cada utente e confirmar se era a terapêutica certa, e manter um registo atualizado do histórico medicamentoso de cada utente. Para além disto, pude fortalecer conhecimentos relativos a antiepiléticos, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, medicamentos para a obstipação e medicamentos de uso tópico.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **Frequência de poucas formações**

O setor farmacêutico, tal como as restantes áreas relacionadas com a saúde não é estático, encontrando-se em permanente evolução. Assim, é importantíssimo que um profissional de saúde se encontre atualizado e bem informado para que possa prestar o melhor aconselhamento. Ao longo do meu estágio presenciei apenas duas formações externas à farmácia. Apesar disso, pude presenciar formações que foram dadas na farmácia de novas linhas de cosmético (Caudalie e Bioderma), tendo sido muito importantes auxiliares para a venda e o aconselhamento de produtos de cosmética.

#### **Preparação de poucos Medicamentos Manipulados**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, o medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Fórmula magistral define-se como “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e o preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.<sup>4</sup>

No que diz respeito à preparação de medicamentos manipulados, considero que o contacto com esta atividade é muito importante, pois é essencial que o farmacêutico se encontre apto a realizar todas as tarefas comuns da farmácia comunitária. Apesar disso, eram raras as receitas que chegavam a farmácia para a preparação de medicamentos, não sendo possível pôr frequentemente em prática essa vertente da farmácia comunitária.

#### **Plano curricular MICEF- algumas lacunas**

Algumas das maiores dificuldades para o estagiário são o aconselhamento ao utente e a enorme panóplia de produtos que envolve. De facto, a realidade prática da profissão apresenta desafios que não são abordados durante o MICEF em extenso. Durante grande parte do estágio dependi das indicações da equipa da farmácia por ainda apresentar insegurança no aconselhamento ao utente. Neste sentido, tive algumas dificuldades iniciais no aconselhamento de produtos de DermoFarmácia e Cosmética e em Produtos Veterinários. Considero que seria útil a apresentação de casos práticos nestas unidades curriculares, ajustados a realidade da farmácia comunitária. Outra matéria que surge sistematicamente na farmácia é a dos

fármacos para uso ocular, do ouvido e da boca, aspetos pouco abordados ao longo do plano curricular. Refiro-me a situações de indicação farmacêutica que aparecem recorrentemente na farmácia, e para as quais os utentes confiam no farmacêutico, sendo que o maior medo é de não resolver a situação do utente ou agravar essa mesma situação.

### **3.3. Oportunidades**

#### **Cartão Saúde**

O novo cartão Saúde e a sua utilização por parte dos utentes da farmácia foi uma realidade permanente durante o meu estágio. Com este novo cartão, todas as compras que o utente realiza em produtos de saúde e bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e serviços farmacêuticos valem pontos que podem ser trocados por produtos do catálogo ou vales em dinheiro.<sup>5</sup> A Farmácia Santos é aderente ao programa Farmácias Portuguesas, e, portanto, o uso do cartão foi uma componente de quase todos os atendimentos que realizei e permitiu-me conhecer como funciona todo o sistema de pontos para além do aconselhamento na venda de produtos do catálogo.

#### **Plano curricular MICF- da teoria à prática**

O MICF tem um plano curricular muito variado e enriquecedor que fornece uma ampla visão das Ciências Farmacêuticas. O ensino de excelência e qualidade da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) fornece ótimas bases para a prática profissional. Os desafios que vão surgindo ao longo do dia-a-dia numa farmácia e com os quais muitas vezes me deparei, demonstraram que uma formação multidisciplinar é importante, não só na área do medicamento, mas também conhecimentos de fisiopatologia, fitoterapia, marketing farmacêutico, tecnologia farmacêutica ou organização e gestão farmacêutica.

No entanto, tendo em conta as lacunas abordadas no relatório, é importante uma aproximação dos conteúdos programáticos abordados nas unidades curriculares à prática profissional, sendo esta uma oportunidade de melhoria para preparar os estudantes para o seu primeiro contato com o mercado de trabalho.

### 3.4. Ameaças

#### **Mitos associados aos medicamentos genéricos**

Apesar de existirem há vários anos medicamentos genéricos em Portugal, ainda existe por parte do utente dúvidas e desconfiança em relação ao uso dos genéricos, duvidando sobretudo da sua eficácia. Foram várias as situações em que fui questionada quanto ao uso do genérico, maioritariamente por parte da população idosa embora nos utentes mais jovens ainda existam incertezas quanto ao seu uso. Era também muito comum o utente dizer-me que o medicamento que usava ser de marca, para depois averiguar que afinal o que usava era o medicamento genérico. Era de facto importante existirem campanhas que desmitificassem o uso do genérico, não só junto da população idosa, mas também junto as camadas mais jovens, pois denotei uma grande falta de informação por parte destas faixas etárias.

Isto não só facilitaria o atendimento nas farmácias, como permitia diminuir a sobrecarga económica do SNS, garantido o acesso ao tratamento mais adequado com a máxima poupança para todos os utentes.

#### **Alteração da comparticipação dos medicamentos**

As contantes alterações nos preços dos medicamentos de referência ou a entrada de grupos homogêneos no mercado com respetiva alteração das comparticipações, geram uma certa desconfiança por parte dos utentes. Dado que, por vezes, as alterações de preços são grandes, relativamente ao preço que normalmente pagavam, os utentes responsabilizavam a Farmácia ou então, o profissional que a está a atender teria cometido um erro.

#### **Elevado número de medicamentos esgotados**

A crescente falta de medicamentos nas farmácias é uma infeliz realidade e um problema de saúde pública, que coloca em causa a terapêutica dos doentes constantemente. A exportação paralela<sup>6</sup> de produtos farmacêuticos que decorre das diferenças de preços entre os diferentes mercados do Espaço Economico Europeu, leva a que as companhias farmacêuticas racionem o abastecimento para países onde a margem de lucro de venda é maior. Ora, estes fatores externos à farmácia criam dificuldades na gestão do relacionamento com o utente, na medida em que estes acreditam que a farmácia não tem *stock* suficiente e são obrigados a interromper a terapêutica quando não existem outras alternativas ao medicamento que usavam.

## 4. Casos Práticos

### **Caso 1:** Sugestão da alteração da toma do medicamento de marca pelo genérico

Durante o estágio, o princípio ativo olmersartan medoxomilo perdeu a patente e, como consequência da criação do grupo homogêneo, houve uma atualização do valor de comparticipação do Olsar (nome comercial). Muitos dos utentes da farmácia estranharam a alteração brusca do preço do medicamento e, portanto, tive o cuidado de em todos os atendimentos alertar o utente para essa situação e sugerir a toma do medicamento genérico. Havendo algum ceticismo em relação a “troca” do medicamento, sugeri e disponibilizei-me para o controlo regular da tensão arterial dos utentes de forma a que estes se sentissem menos desconfiados em relação ao uso do genérico.

### **Caso 2:** Aconselhamento de Produtos Cosméticos

Uma utente, 30 anos, dirige-se a farmácia procurando uma solução para o seu problema de hiperpigmentação de pele na zona da face. Afirma que sempre teve tendência para ter manchas na pele, mas o problema agravou-se quando esteve grávida há 1 ano.

Questionei a utente sobre os seus cuidados de pele e constato que não usa proteção solar frequentemente e, portanto, expliquei-lhe que o principal fator para o envelhecimento cutâneo e as manchas na pele são a exposição aos raios ultra-violeta. Aconselhei-lhe um protetor solar de rosto com FPS 50+ para peles mistas a oleosas, que deverá ser utilizado todos os dias, inclusive no inverno. Para tratamento das manchas indiquei um sérum anti-pigmentação, à base de viniferina que deve aplicar de manhã e à noite depois da limpeza de pele, durante pelo menos dois meses.

### **Caso 3:** Cólica infantil

Uma utente dirige-se à farmácia afirmando que o seu filho de 2 meses sofre de muitas cólicas e quer um medicamento para aliviar a dor ao bebé. Disse-me também que está a amamentar o bebé e tem dúvidas se o leite materno não piora a situação.

Explico-lhe que a incidência da cólica infantil é semelhante quer em crianças amamentadas com leite materno ou alimentadas com as preparações em pó e, portanto, deverá continuar a amamentar. Para o alívio do desconforto e da dor aconselho a toma de Aero-OM, uma emulsão oral constituída por 105 mg/mL de simeticone, (7) devendo ser dadas ao bebé 5 gotas, 3 vezes por dia, apenas quando a criança apresentar cólicas.

Aconselhei também a toma de um suplemento alimentar probiótico rico em bactérias com efeitos benéficos na regularização da flora intestinal, neste caso o BioGaia Gotas.<sup>8</sup> A mãe deve

dar ao bebé 5 gotas por dia, numa toma única antes ou depois das refeições e isto ajudará a melhorar e a reduzir os próximos episódios de cólicas.

#### **Caso 4: Hipercolesterolemia**

Um senhor, de 50 anos, foi a farmácia para realizar uma medição aos níveis de glicose e colesterol. Afirmou que ainda estava em jejum. O nível de glicémia estava dentro dos valores normais, mas os valores de colesterol total encontravam-se elevados, a 215 mg/dL, apresentado já um risco aterogénico moderado.

Questionei o utente sobre já ter ido ao médico, ao que este respondeu que não tinha ido e não tinha tempo para ir. Aconselhei então o utente a fazer uma alimentação mais saudável e a realizar exercício físico (por exemplo: caminhadas). Por último, aconselhei a toma de manhã e à noite de um suplemento alimentar à base de ómega 3, ómega 6 e ómega 9 com benefícios na redução da colesterolemia e no normal funcionamento do coração. De forma a acompanhar o caso, pedi que o utente voltasse a medir os parâmetros bioquímicos dali a 15 dias.

Quinze dias depois o utente regressou à farmácia e na medição dos valores do colesterol verificou-se uma redução significativa (Valor de 190 mg/dL).

## **5. Considerações Finais**

Os 5 anos de MICF preparam-nos gradualmente para a atividade profissional e os conhecimentos que adquirimos ao longo destes anos são a base para um bom desempenho profissional. No entanto, a prática e a experiência são a nossa melhor escola.

A realização deste estágio curricular permiti-nos aprender de uma forma muito intensa e torna-nos mais confiantes para a entrada no mercado de trabalho. A vertente humana da profissão revela-se importantíssima pois ao lidarmos diariamente com os utentes e a suas questões de saúde e muitas vezes pessoais, temos não só o dever profissional, mas também social de prestar a melhor ajuda possível.

Assim, encarei esta experiência, com todos os seus pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades, como uma enorme aprendizagem, pois todos os momentos constituíram fonte de conhecimento e evolução pessoal.

Deixo o meu enorme agradecimento à equipa da Farmácia, por terem sido uma parte essencial do meu estágio, por me ajudarem a começar o meu percurso enquanto farmacêutica, com a ajuda, o apoio em todas as horas, a motivação e a confiança sempre presente.



## 6. Bibliografia

1. FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). **Conselho Nacional da Qualidade**. 3ª Edição (2009).
2. Despacho n.º 2935-B/2016 de 24 de fevereiro, Diário da Republica, nº39, 2º Série de 25 de fevereiro de 2016. [Acedido a 1 de agosto, 2017]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-AIA2\\_Desp\\_2935-B\\_2016\\_VF.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-AIA2_Desp_2935-B_2016_VF.pdf)
3. SERVIÇOS PARTILHADOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Receita Sem Papel**. [acedido a 1 de agosto, 2017]. Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
4. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril de 2004 do Ministério da Saúde, Diário da República, 1º Série, nº 95 de 22 de abril de 2004 - [Acedido a 1 de agosto, 2017]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf)
5. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Cartão Saúde** [Acedido a 4 de agosto, 2017]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/saуда>
6. EUROPEAN ASSOCIATION OF EURO-PHARMACEUTICAL COMPANIES - **Paralell Distribution** [Acedido a 2 de agosto, 2017]. Disponível em: <http://www.eaepc.org/parallel-distribution/what-is-it/>
7. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento Aero-Om** - [Acedido a 5 de agosto, 2017] Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=144&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=144&tipo_doc=rcm)
8. Jaba Recordatti - **Biogaia Gotas**- [Acedido a 5 de agosto, 2017]. Disponível em: <http://www.jaba-recordati.pt/biogaia/biogaia-gotas>

## 7. Anexos

### 7.1. Anexo 1



Documento para faturação do regime de complementaridade Medis-CTT

### 7.2. Anexo 2



Documento para faturação- Apoio especial de industria.

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**



## Lista de abreviaturas

<b>DM</b>	Dispositivos Médicos
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FIP</b>	Ficheiro Informação do Produto
<b>IF</b>	Indústria Farmacêutica
<b>IPN</b>	Instituto Pedro Nunes
<b>ISO</b>	Organização internacional de normalização ( <i>International Organization for Standardization</i> )
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>PC</b>	Produtos Cosméticos
<b>PHL</b>	Pharmilab
<b>RAS</b>	Relatório de Avaliação de Segurança
<b>SGQ</b>	Sistema de Gestão da Qualidade
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## I. Introdução

Durante o nosso percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) deparamo-nos gradualmente com as diferentes opções profissionais para as quais o curso nos capacita. Assim, de acordo com o descrito no Decreto-Lei nº 131/2015<sup>1</sup> relativo a alterações no Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, são reconhecidas as especialidades, e, portanto, podendo enveredar-se por tal, existem áreas como farmácia hospitalar, análises clínicas, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares ou farmácia comunitária.

Nesta fase essencial de término de curso destaco a realização de Estágios Curriculares, essenciais para promover o conhecimento, integração e adaptação ao funcionamento da atividade profissional, desconhecida até então, contribuindo para a construção de um futuro profissional de saúde de excelência.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), que trabalha todos os dias em prol da boa formação dos seus alunos, estabeleceu protocolos com diversas entidades de forma a oferecer a possibilidade da realização de um estágio em Indústria Farmacêutica (IF). Acoplado a isto, o meu crescente interesse em áreas farmacêuticas como os assuntos regulamentares, controlo de qualidade e garantia da qualidade fez com que decidisse aproveitar esta oportunidade de realizar um estágio curricular em IF, para além do estágio em Farmácia Comunitária. Desta forma, escolhi fazer estágio na Pharmilab (PHL) sob a orientação da Dra. Liliana Teles, pela sua localização em Coimbra e por ser uma consultora que atua numa área tão emergente como a dos dispositivos médicos (DM) e dos Produtos Cosméticos (PC).

A PHL é uma empresa dedicada à consultoria para a indústria de cosmética, DM, suplementos alimentares e biocidas. Dentro destes diversos produtos, a PHL presta serviços de apoio na elaboração de documentação regulamentar e técnica, controlo de qualidade em laboratório próprio e garantia de qualidade. Como empresa consultora trabalha todos os dias visando a satisfação do cliente e a qualidade final dos serviços prestados e garante ainda aos seus clientes o apoio a nível regulamentar para que se concentrem exclusivamente nos seus serviços.<sup>2</sup>

Durante o meu estágio curricular, trabalhei exclusivamente na área regulamentar, mais especificamente na área da cosmética e dos DM.

Tal como preconizado nas Normas Orientadoras de Estágio do MICF, neste relatório, farei uma reflexão crítica acerca do meu estágio na PHL, todos os conhecimentos que fui adquirindo, todas as funções executei e de que forma me ajudou a crescer enquanto profissional.

Este está organizado sob a forma de Análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*, que, em português significam, respetivamente, Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. Esta análise abrange duas dimensões - a interna (pontos fortes e pontos fracos) e a externa (oportunidades e ameaças).

Finalizando, exponho o presente relatório com o objetivo de apresentar as atividades por mim realizadas durante este estágio curricular, orientado pela Dra. Liliana Teles, no período de 09 de janeiro de 2017 a 07 de abril de 2017.

## 2. Análise SWOT

**Tabela I:** Pontos relativos à análise SWOT.

Dimensão interna	<b>Pontos Fortes</b>
	Inserção no Instituto Pedro Nunes Integração em equipa multidisciplinar Contato com diversas áreas: ✓ Área regulamentar dos Produtos de Cosmética ✓ Implementação de sistemas de gestão da qualidade de DM Desenvolvimento de competências Gestão de tempo Elevada aceitabilidade da opinião e trabalho dos estagiários
Dimensão externa	<b>Pontos Fracos</b>
	Pouco contacto com o laboratório Falta de plano de estágio Não ter participado na diretamente na elaboração da documentação técnica
Dimensão externa	<b>Oportunidades</b>
	Expansão na área dos DM e solidificação dos serviços de consultadoria na área de cosmética Aumento constante das exigências regulamentares Plano curricular do MICF Papel do farmacêutico na indústria farmacêutica
Dimensão externa	<b>Ameaças</b>
	Pouco contacto com estas duas áreas na faculdade Profissionais de outras áreas científicas

## **2.1. Pontos Fortes**

### **Inserção no IPN**

A PHL encontra-se incubada no Instituto Pedro Nunes (IPN), fundado em 1991 pela Universidade de Coimbra. O IPN é uma instituição privada, sem fins lucrativos, que promove a inovação e estabelece a ligação entre o meio científico, tecnológico e o tecido produtivo. Associado ao IPN, foi criada a incubadora de empresas- Associação para o Desenvolvimento de Atividades de Incubação de Ideias e Empresa- uma instituição que presta apoio multidisciplinar no acesso ao sistema científico e tecnológico e ao ambiente indicado para a aquisição de conhecimentos em matérias como a qualidade, a gestão, marketing e o contato com mercados nacionais e internacionais, às empresas nos seus primeiros anos de vida.<sup>2</sup>Fazem ainda parte do IPN 6 laboratórios de Investigação e desenvolvimento tecnológico, ao qual a PHL tem acesso permitindo assim fornecer serviços de controlo de qualidade aos seus clientes Sendo a PHL uma empresa recente e a ainda em crescimento tem muitas vantagens em estar inserida neste instituto, uma vez que os recursos físicos e tecnológicos são mais facilmente adquiridos, e a empresa cresce mais rapidamente, proporcionando-me melhores condições de trabalho. Exemplo disto é a utilização de uma plataforma criada pela equipa informática do IPN que permite elaborar a documentação técnica da PHL de uma forma mais eficiente, organizada e intuitiva e com a qual trabalhei diariamente.

Para além destes aspetos, o IPN demarca-se por ser constituído por empresas jovens e empreendedoras, sendo que para uma primeira inserção na realidade profissional é motivador trabalhar num espaço dinâmico como este.

### **Integração em equipa multidisciplinar**

A Equipa da PHL é constituída por jovens profissionais de diversas áreas, da qual fazem parte 4 farmacêuticas, um químico e um gestor de negócio que desempenham diferentes funções de acordo com as suas competências. Desta forma, a área das Ciências Farmacêuticas e Química tem um trabalho relacionado com a garantia e controlo de qualidade e a elaboração de documentação técnica e regulamentar.

Tratando-se de uma empresa consultora de um conjunto variado de produtos, é crucial a pluralidade de competências profissionais e trabalho de equipa, características presentes nesta pequena empresa. Esta pluralidade de conhecimentos adequa-se também à enorme variedade de atividades que surgem na PHL, sendo necessários conhecimentos na área da toxicologia, regulamentar, química, fisiologia, botânica, farmacognosia, garantia e gestão da qualidade. A

integração nesta equipa e nas suas diferentes áreas de atuação permitiu-me aprender procedimentos e adquirir conhecimentos com os quais nunca tive contato. Para além disto e porque o meu estágio decorreu exclusivamente em ambiente de escritório, isto permitiu-me crescer enquanto postura profissional e ética de trabalho e por ser uma equipa jovem e acolhedora, sempre disposta a esclarecer qualquer dúvida, ajudou-me numa melhor adaptação ao ambiente da empresa.

### **Contato com diversas áreas**

A PHL fornece serviços nas diferentes áreas já referenciadas, e durante o meu estágio foi-me solicitado que ajudasse na elaboração do Ficheiro de Informação do Produto (FIP) de PC e na implementação de um sistema de gestão de qualidade (SGQ) de uma empresa de DM. Esporadicamente também elaborei procedimentos de garantia de qualidade para uma empresa de cosméticos. Isto exigiu uma extensa pesquisa e análise de documentos, nomeadamente artigos científicos, relatórios toxicológicos de ingredientes, diretivas europeias e normas da Organização Internacional de Normalização (ISO). Estas áreas distintas permitiram-me adquirir conhecimentos bastante diversos e profundos.

### **– Área regulamentar dos Produtos de Cosmética**

No âmbito dos PC, foi-me pedido que analisasse o Regulamento (CE) N° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009<sup>4</sup>, aplicável desde 2013 e que é a base para a elaboração de toda a documentação técnica para os PC. Este é um ato legislativo único adotado direta e simultaneamente em todo o território europeu essencial para uma melhor harmonização das regras aplicáveis aos cosméticos entre os 28 Estados-Membros. Esta diretiva permitiu melhorar o funcionamento do mercado interno da União Europeia, garantir um elevado nível de segurança e proteção da saúde humana, introduzir a notificação de efeitos adversos graves, a criação de um procedimento centralizado de notificação dos PC – *Cosmetic Products Notification Portal* e a introdução da Pessoa responsável. A PHL, na pessoa da Dra. Liliana Teles, atuava como avaliadora de segurança do PC e assumia a responsabilidade pela segurança do produto e conformidade com a legislação. Desta forma, era necessário elaborar o FIP para cada produto, da qual faz parte o Relatório de Avaliação de Segurança (RAS). Durante o MICF o contacto com esta área regulamentar é nulo, e foi bastante interessante perceber as exigências para comercialização de um produto em cosmética. Neste âmbito, umas das tarefas para as quais fui designada foi a elaboração do perfil toxicológico de ingredientes em cosmética.



O perfil de ingredientes é parte integrante do RAS e, portanto, tive que analisar através de pesquisa bibliográfica diferentes parâmetros, tais como: a fórmula química, absorção dérmica, irritação dérmica, sensibilização, mutagenicidade, carcinogenicidade e possíveis restrições legais. Segundo o regulamento europeu existem listas negativas de substâncias que são proibidas ou que podem ser utilizadas com restrições e listas positivas referentes a corantes, conservantes e filtros UV, respetivamente, que podem ser utilizados. Este era o ponto inicial da minha avaliação. Para os restantes parâmetros era necessário fazer uma extensa pesquisa bibliográfica, consultando fontes de informação como o *Scientific Committee on Consumer Safety*, o *Cosmetic Ingredient Review* ou a *European Chemical Agency*.

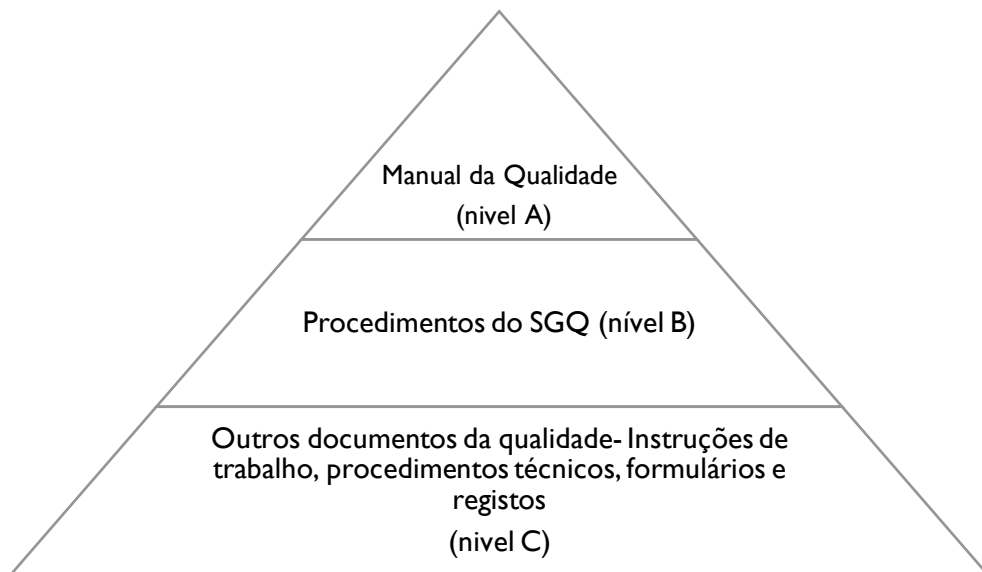
Estas informações eram partes essenciais da avaliação de segurança do cosmético, podendo determinar a utilização do ingrediente ou incluir indicações específicas na rotulagem do produto. Para além de colaborar diretamente na avaliação toxicológica do produto, esta tarefa permitiu-me compreender a importância de uma fundamentação detalhada para demonstrar a segurança de qualquer tipo de produto.

#### **– Implementação de SGQ de DM**

Algumas semanas depois de iniciar o estágio foi solicitado que ajudasse na implementação de um SGQ numa empresa em fase de início de vida, sob a orientação do Dr. Daniel Ribeiro. A área da garantia da qualidade implica vastos conhecimentos acerca dos diferentes departamentos de uma empresa. Assim, das várias exigências inerentes a certificação de uma empresa no âmbito da garantia da qualidade foi necessário interpretar e aplicar diversas normas e *guidelines* que irei mencionar.

Na base da implementação do SGQ encontra-se a ISO 9001 cujos requisitos são genéricos e pretende-se que sejam aplicáveis a todas as organizações, independentemente do tipo, dimensão e produto que proporcionam.<sup>5</sup> A ISO 13485 foi formulada de modo a harmonizar e facilitar a implementação dos requisitos regulamentares necessários durante ciclo de vida do DM.<sup>6</sup> O sistema de gestão da qualidade é um ponto fundamental numa empresa, assegurando ao consumidor final que desde o processo de conceção e desenvolvimento até a expedição do produto, todos os fatores foram devidamente ponderados garantindo a qualidade do produto final. O facto de ter realizado diversas tarefas nesta área deu-me a perceção da complexidade de todos os requisitos necessários para o desenvolvimento de um produto, assim como todos os procedimentos inerentes associados. Um outro procedimento importante na implementação do sistema de garantia da qualidade é a análise de risco, estipulada pela ISO 14971, quer seja inerente ao processo de produção e tudo o que envolve, quer seja a utilização do produto. Assim esta norma fornece indicações para estimar o risco

associado a cada procedimento, avaliando a sua probabilidade, gravidade e formas de controlo e tratamento.<sup>7</sup> A aplicação desta norma permitiu-me não só analisar todas as etapas de realização do produto, mas também de que forma é que essas etapas podiam falhar e representar um risco interno ou após a comercialização do produto. Por fim, foi necessário analisar as *guidelines* referentes ao *European Medical Device Vigilance System*: estas *guidelines* europeias promovem uma abordagem comum a todos os fabricantes de DM e organismos notificados envolvidos na avaliação de conformidade. A consulta e análise destas *guidelines* permitiram perceber que, tal como a área do medicamento, também a área dos DM apresenta bastantes requisitos a serem cumpridos e exigências por parte das autoridades reguladoras.



**Figura I:** Hierarquia dos documentos do SGQ.

Ao longo deste processo, foi-me dada orientação de como elaborar o manual da qualidade, os procedimentos do sistema de qualidade e documentos associados como impressos e instruções de trabalho (Figura I).

### **Desenvolvimento de competências**

Estagiar nesta área regulamentar da cosmética deu-me a sensibilidade e a capacidade crítica de avaliar as informações que encontrava. Muitas vezes, apesar de existirem dados bibliográficos para determinado ingrediente, era necessário ir ao detalhe de perceber de que forma decorreu cada estudo de forma a ter a certeza que aquela conclusão era a mais acertada. Por exemplo para a avaliação da irritação dérmica e sensibilização da pele, dava preferência ao uso de estudos que seguiam *guidelines* europeias a estudos que não indicavam de que forma tinham sido feitos. Uma outra situação bastante comum era existir escassa informação disponível para os ingredientes, não havendo por vezes dados referentes ao seu uso em cosmética. Nesta situação optava por procurar encontrar informação por exemplo sobre o

seu uso como aditivo alimentar e de uma forma crítica e ponderada analisava se essa mesma informação permitiu a sua avaliação como ingrediente em cosmética. Com este tipo de tarefas apercebi-me da importância que a atenção ao detalhe tem na área regulamentar e de uma análise crítica e rigorosa das informações disponíveis.

No decorrer do meu estágio, a maioria dos trabalhos que realizei requeriam conhecimento de inglês, quer fosse na análise de artigos e documentos ou na elaboração de documentos. Este fator salienta-se ainda mais, tendo em conta que a empresa trabalha com clientes nacionais e internacionais, sendo um requisito que os documentos sejam elaborados em inglês. Consequentemente, o contacto diário que me foi exigido com a língua inglesa permitiu o seu aperfeiçoamento e domínio.

A utilização constante do computador durante o tempo de estágio, devido às exigências do trabalho realizado, permitiu que tivesse contacto com inúmeras novas funcionalidades do Microsoft Office, nomeadamente do Microsoft Word® e Microsoft Excel®, e do Adobe Acrobat®.

Este é um dos pontos fortes que destaco, uma vez que, e tendo iniciado o estágio com conhecimentos básicos nas três vertentes referidas acima, terminei-o com um domínio muito maior e mais abrangente, o qual será necessário e me acompanhará durante todo o meu futuro percurso profissional.

### **Gestão de tempo**

Na PHL por norma o volume de trabalho era grande e era necessário cumprir prazos e metas de resultados para apresentar aos clientes. Assim, fui tendo o cuidado de perceber quando era necessário acabar a tarefa que me tinha sido designada de modo a ainda ser revista e corrigida. Por vezes era também necessário dividir-me entre as duas áreas acima referidas, tendo que criar métodos para gerir o meu tempo.

### **Elevada aceitabilidade da opinião dos estagiários e autonomia no trabalho**

Embora inicialmente me tenha sido dada formação antes de executar qualquer tarefa nova, rapidamente me tornei autónoma na realização das diferentes tarefas, tentando ao máximo fazer as coisas de uma forma independente. A forma como elaborava os documentos era sempre tida em conta, sendo-me sempre questionado porque tinha feito daquela forma e havendo sempre margem para ter uma discussão aberta e construtiva. Tentei sempre esta abordagem pois considero também que é uma forma de responsabilização pessoal o facto de delegarmos em nós próprios a responsabilidade de uma tarefa, com todas as consequências que dela advêm.

## 2.2. Pontos Fracos

### **Pouco contato com o laboratório**

Apesar da PHL apresentar serviços na área do controlo de qualidade, nunca foi possível realizar estágio no laboratório. Assim, não tive contacto com os diferentes testes realizados, alguns deles específicos na área da cosmética que tinham sido uma mais-valia da minha formação laboratorial. Embora considere que este seja um ponto fraco pois era uma área em que gostava de ter estagiado, por outro lado percebi que era importante estar mais tempo na área regulamentar de modo a aprofundar melhor essa componente.

### **Falta de Plano de Estágio**

O trabalho diário exercido numa consultora farmacêutica não é previsível, uma vez que depende dos serviços para os quais a empresa é contratada. Assim, e integrando a rotina diária da equipa da PHL, não me foi aplicado um estágio curricular com um programa definido, variando o tipo e quantidade de tarefas que me eram atribuídas.

Considero um aspeto negativo o facto de as tarefas me terem sido gradualmente atribuídas sem um fio condutor que me fizesse perceber o panorama geral.

### **Não ter participado diretamente na elaboração da documentação técnica**

Apesar de ser uma área que me interessava aprofundar não foi possível por falta de tempo e disponibilidade elaborar diretamente estes documentos. Considero que seja um ponto fraco na medida que estes são uns dos principais serviços da empresa e existiam outros documentos como a prova de efeitos alegados ou a avaliação da qualidade microbiológica do produto que gostaria de ter analisado e elaborado.

## 2.3. Oportunidades

### **Expansão na área dos DM e solidificação dos serviços de consultadoria na área de cosmética**

A PHL tem apontado o seu crescimento para a área dos DM, sendo que durante o meu estágio acompanhei o início deste processo. Assim esta área apresenta crescentes oportunidades para um início de carreira, e apesar de não ser uma área nova oferece novas oportunidade de emprego, sendo também uma vertente que me aliciou.

A solidificação da PHL na área da cosmética, quer seja pela angariação de clientes ou a melhoria dos serviços prestados leva a um aumento do volume de trabalho que representa também uma possibilidade de contratação na área, quer seja nesta empresa ou noutra semelhante.

### **Aumento constante das exigências regulamentares**

A necessidade de certificação de empresas relacionadas com a área da saúde e o aumento das exigências por parte das autoridades regulamentares leva a que surja a necessidade cada vez mais eminente deste tipo de serviços. Esta necessidade resulta na criação de novas empresas na qual o farmacêutico enquanto profissional multifacetado é uma escolha evidente para desempenhar funções nestas áreas estando preparado para qualquer desafio. Assim, a contratação de farmacêuticos para consultorias é um ponto que terei em forte consideração como plano futuro de emprego.

### **Plano curricular do MICF**

O plano de estudos variado que o MICF oferece aos seus alunos permite obter as bases para qualquer emprego na área da saúde, e de facto apesar de as áreas em que estagiei terem uma fraca abordagem ao longo dos 5 anos, a pluralidade de conhecimentos que o curso envolve desde a microbiologia ao marketing, da química à deontologia e assuntos regulamentares, permite-lhe enquadrar-se num enorme leque de atividades profissionais. Creio, sem dúvida, que na IF os farmacêuticos possam marcar a diferença mesmo concorrendo com profissionais de diversas áreas como químicos, biólogos, bioquímicos e outros profissionais de saúde.

### **Papel do farmacêutico em indústria**

A oportunidade facultada pela FFUC em permitir aos seus alunos que estagiem em IF é importante, já que permite aos seus alunos serem mais competitivos e um pouco mais experientes relativamente a outros cursos e faculdades que não permitem que tenham essa chance. Esta experiência pode acabar por ser uma vantagem competitiva que pode ser determinante para a escolha de uma carreira futura. A Indústria Farmacêutica (IF) apresenta-se então como uma excelente oportunidade para construção de carreira, e atendendo à variedade de desafios e cargos que um profissional farmacêutico pode abraçar, oferece excelentes perspetivas de carreira futura.

## **2.4. Ameaças**

### **Pouco contacto com estas 2 áreas na faculdade**

Apesar do conteúdo programático do MICF ser bastante extenso e abranger diversos conteúdos, em relação a área regulamentar existe apenas contacto com o medicamento. Percebo, contudo, que a área regulamentar por si só é uma área completa e abrangente, impossível de abordar toda a sua extensão em apenas um semestre, muito menos conseguir acrescentar-lhe conteúdos de cosmética ou de DM. No entanto, isto seria importante por apercebi-me durante o estágio que estas duas áreas irão no futuro desenvolver-se bastante e necessitar cada vez mais do farmacêutico.

### **Profissionais de outras áreas científicas**

Apesar de ser uma vantagem obter experiência com profissionais de outras áreas científicas, já que possuem conhecimentos que vão para além das ciências farmacêuticas, é necessário destacar que muitos destes têm habilitações e competências semelhantes aos farmacêuticos, e, portanto, esta competitividade constitui uma ameaça na empregabilidade dos farmacêuticos na indústria da consultadoria e análises laboratoriais. Torna-se assim evidente, a necessidade de formação e adaptação aos requisitos de cada área de forma a que o farmacêutico seja a primeira escolha.

### **3. Considerações Finais**

Com o fim do meu estágio, quero agradecer a FFUC, a oportunidade que me deu de realizar um estágio em IF, e a equipa da PHL pela receção, dedicação e acompanhamento prestado durante estes 3 meses. Sem a dedicação destas duas entidades, a minha primeira experiência em IF não seria tão enriquecedora como foi. É de facto importante depositar este tipo de responsabilidade e confiança em alunos finalistas de MICF, preparando-nos muito melhor para o futuro que se avizinha e o mercado de trabalho.

Foi bastante enriquecedor estagiar três meses numa área quase desconhecida pelos estudantes do MICF, não só para aprender com outros profissionais, mas também para demonstrar que apesar da pouca experiência, o farmacêutico é um profissional preparado para entrar em qualquer desafio no meio científico.

Todos os pontos acima mencionados permitiram-me crescer enquanto futura profissional de saúde, oferecendo-me uma visão mais clara do que poderão vir a ser os meus próximos objetivos profissionais.

A procura constante por saber e aprender mais deve ser intrínseco ao trajeto profissional do farmacêutico e estes 3 meses confirmaram a necessidade da busca de novas experiências, impelindo-me a ser uma profissional mais ambiciosa, responsável e competente.

#### 4. Bibliografia

1. Lei nº 131/2015 de 4 de setembro do Ministério da Saúde, Diário da República, 1ª série, nº 173 de 4 de Setembro de 2015
2. PHARMILAB, LDA - **Pharmilab** [Acedido a 28 maio, 2017]. Disponível em: <https://www.pharmilab.eu/>
3. IPN - **Instituto pedro nunes** [Acedido a 30 maio, 2017]. Disponível em: <https://www.ipn.pt/>
4. Regulamento (CE) Nº 1223/2009 de 30 de novembro de 2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, L342/59 de 22 de dezembro de 2009
5. NP EN ISO 9001. 2015, Sistemas de Gestão da qualidade - Requisitos.
6. ISO 13485. 2016, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.
7. ISO 14971. 2007, Medical devices - Application of risk management to medical devices.



# **Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora**

Orientado: Professor Doutor Ricardo Esteves de Castro



**Lista de abreviaturas**

<b>AINE</b>	Anti inflamatório não esteroide
<b>API</b>	Molécula ativa farmacêutica ( <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> )
<b>BCS</b>	Sistema de bioclassificação farmacêutico ( <i>Biopharmaceutics Classification System</i> )
<b>CCI</b>	Co-cristal iônico
<b>CICTC</b>	Co-cristal iônico de cloridrato de tramadol e celecoxib
<b>CSD</b>	Cambridge Structural Database
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Food and Drugs Administration
<b>IC</b>	Insuficiência crónica
<b>IF</b>	Indústria Farmacêutica
<b>PN</b>	Peptídios Natriuréticos
<b>TDI</b>	Teste de dissolução intrínseca

## I. Introdução

O desenvolvimento de formas farmacêuticas apresenta vários desafios que têm exigido à Indústria Farmacêutica (IF) o desenvolvimento de novas metodologias e técnicas. A co-cristalização de fármacos tem-se revelado uma estratégia promissora para a melhoria das propriedades das moléculas permitindo obter formas sólidas mais solúveis, com melhor biodisponibilidade e com maior segurança.

A combinação de múltiplos agentes terapêuticos numa única formulação é frequente na terapêutica, pois a monoterapia já não é eficaz em doenças complexas e aumenta consideravelmente a adesão do doente. Beneficiando das vantagens da co-cristalização é possível criar co-cristais farmacêuticos com mais de uma molécula ativa farmacêutica (API), sendo esta uma técnica inovadora que permite combinar diversos fármacos na mesma formulação. Desta forma, ao contrário das técnicas existentes, é possível juntar dois ou mais API na mesma rede cristalina, sem que haja uma separação física das moléculas.

A recente comercialização do primeiro co-cristal API-API, Entresto, e o reconhecimento por parte das autoridades regulamentares do medicamento demonstram a potencialidade que os co-cristais API-API podem apresentar no futuro.

## **2. Sistema de classificação biofarmacêutico (BCS) – influência no desenvolvimento de formulações**

A área da descoberta e desenvolvimento de novos fármacos tem crescido ao longo dos últimos anos. A investigação para a descoberta de novas moléculas tem, no entanto, enfrentado vários desafios, nomeadamente a pouca solubilidade dos fármacos. De facto, 70% dos candidatos a novos fármacos apresentam baixa solubilidade em água, sendo este um fator limitante para o seu uso, e 40% dos fármacos atualmente comercializados são pouco solúveis em água.<sup>1</sup>

O sistema de classificação biofarmacêutico, instituído pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2000 e posteriormente adotado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), tornou-se uma ferramenta útil na fase de investigação e desenvolvimento de novas moléculas. Este sistema classifica os fármacos em 4 classes de acordo com a sua solubilidade/permeabilidade. As quatro classes são definidas da seguinte forma: alta permeabilidade/alta solubilidade (Classe I), alta permeabilidade/baixa solubilidade (Classe II), baixa permeabilidade/alta solubilidade (Classe III), baixa permeabilidade/baixa solubilidade (Classe IV). Esta classificação considera que: uma substância é altamente solúvel quando a maior dosagem existente for solúvel em <250 mL de água, a pH de 1 a 7.5; é altamente permeável quando a extensão de absorção em humanos é superior a 90% da dose administrada; apresenta uma rápida dissolução quando 85% da dose de fármaco se dissolve num período inferior a 30 minutos em volume de solução tampão inferior a 900 mL.<sup>2</sup> Inicialmente utilizado para estabelecer a bioequivalência *in vivo*, recorrendo a teste de dissolução *in vitro*, este sistema é atualmente usado desde a fase de descoberta até a fase clínica do fármaco. Esta classificação permite prever as dificuldades que irão ser encontradas no *design* de novas formulações, especialmente para fármacos de classe II e classe IV.<sup>3</sup>

### **2.1. Formulação dos API de classe II e Classe IV:**

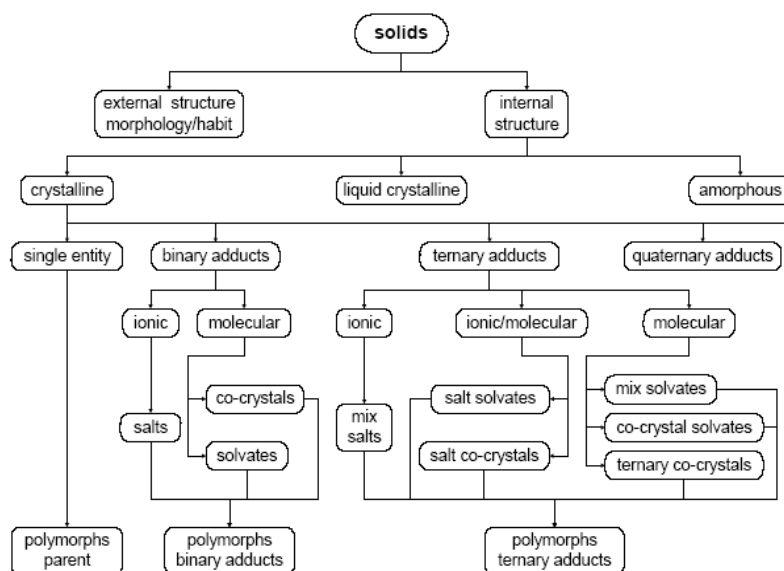
A taxa de dissolução do API é limitada pela sua baixa solubilidade. Compostos que apresentem uma solubilidade inferior a 100 µg/mL têm a sua absorção limitada pela dissolução e consequentemente a sua biodisponibilidade oral.<sup>4</sup>

A taxa de dissolução é afetada por fatores como: a área de superfície, o coeficiente de difusão, a espessura da camada de difusão, a concentração de saturação do fármaco em solução, o volume em solução e a quantidade de fármaco. Estes parâmetros encontram-se relacionados pela equação de *Noyes-Whitney*.<sup>4</sup>

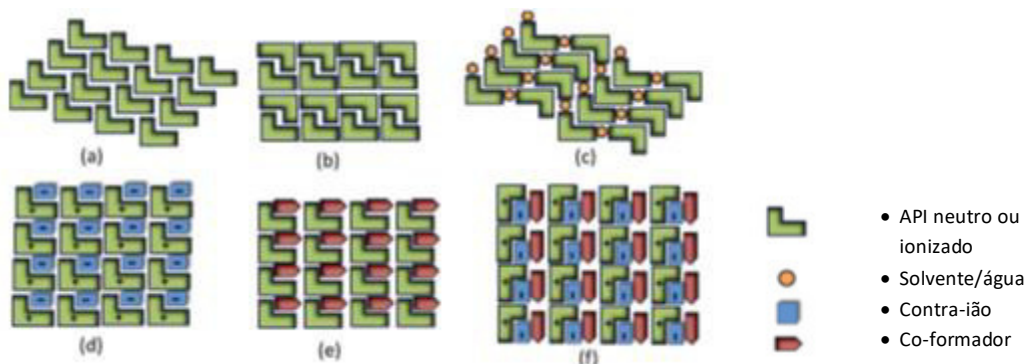
Assim, um aumento na concentração de saturação do fármaco em solução e da área de superfície tem um impacto positivo na taxa de dissolução do fármaco e estes podem ser modificados durante os estudos de pré-formulação e no *design* da formulação. A cristalização dos API é uma das técnicas utilizadas para a melhoria dessas propriedades.

### 3. Diversidade de formas cristalinas

Atualmente, a esmagadora maioria dos API comercializados encontram-se sob a forma sólida, preferencialmente em formas cristalinas, principalmente devido à sua pureza, estabilidade e facilidade de produção. Desta forma, o *design* e síntese de novas formas cristalinas (Figuras 2 e 3) oferecem uma forma eficaz de aumentar a solubilidade, velocidade de dissolução, estabilidade térmica, biodisponibilidade e farmacocinética.<sup>5</sup>



**Figura 2:** Diversidade de formas sólidas de acordo com a EMA. Reproduzido da referência [14].



**Figura 3:** Representação esquemática das diferentes formas cristalinas: a) e b) polimorfos; c) solvato/hidrato; d) sal; e) co-cristal molecular; f) co-cristal iônico. Adaptado da referência [15].

### 3.1. Polimorfos

Polimorfismo define-se como a capacidade de um composto cristalizar em duas ou mais fases cristalinas com diferentes arranjos ou conformações das moléculas na sua estrutura cristalina, sem que ocorram alterações na sua composição molecular. Estes diferentes arranjos resultam em diferenças significativas nas propriedades físico-químicas do composto, tais como a sua estabilidade e solubilidade.

Na formulação dos API, a forma metastável é a mais desejada, apresentando por norma melhor biodisponibilidade, melhor comportamento durante a moagem e compressão e menor higroscopicidade. No entanto, apresenta a tendência de reduzir a sua energia livre, transformando-se numa forma termodinamicamente mais estável, mas sem as mesmas propriedades da forma metastável, prejudicando a formulação.<sup>6</sup>

### 3.2. Hidratos e solvatos

São definidos como uma estrutura cristalina em que se inserem moléculas de água (hidrato) ou moléculas de solvente (solvato). Podem encontrar-se organizados estequiometricamente ou não, e as suas propriedades físico-químicas são melhoradas pela presença destes componentes.<sup>7</sup>

A propensão de um API para formar hidratos ou solvatos relaciona-se com a sua estrutura molecular, rede cristalina e padrões de ligações de hidrogénio.<sup>8</sup> Por outro lado, os solventes a serem incorporados dependem da sua habilidade para participar em ligações de hidrogénio e da sua capacidade de complementaridade.<sup>9</sup>

Os principais problemas associados a este tipo de estrutura são a variabilidade estequiométrica que apresentam e a baixa estabilidade em condições de elevada temperatura e humidade.<sup>10</sup>

### 3.3. Sais

A formação de sais é uma das técnicas mais comuns para modular o perfil de solubilidade dos fármacos. Nos sais, os componentes encontram-se organizados na rede cristalina por ligações iónicas, nas quais há transferência de protões ( $H^+$ ) do ácido para a base. O contra-íão do sal altera o pH da camada de superfície do composto, resultando numa taxa de dissolução superior.

No entanto é necessário manter um equilíbrio entre solubilidade e estabilidade, podendo ocorrer problemas como hidrólise aumentada, que é uma forma comum de degradação da formulação.<sup>11</sup> É também necessária a presença de grupos funcionais ionizáveis para a formulação do sal, sendo este outro dos fatores limitantes para o uso desta técnica

### 3.4. Co-cristais

Durante muito tempo, o reconhecimento e a classificação de co-cristais esteve em debate na comunidade científica. O primeiro registo da identificação de um co-cristal data de 1844, por Friedrich Wohler. No entanto, o termo co-cristal surge apenas nos anos 90 em estudos de Margaret Etter e Gautam Desiraju, que estabelecem as bases para o que é hoje a Engenharia de Cristais e o estudo da Química Supramolecular.<sup>12</sup> Materiais cristalinos sólidos são formados por uma rede cristalina, na qual os componentes se encontram organizados e criam um padrão tridimensional. A formulação de co-cristais através da engenharia de cristais surgiu como uma abordagem promissora à formulação de compostos pouco solúveis em água.

## 4. Co-cristais Farmacêuticos

O crescente interesse da IF na co-cristalização de fármacos e a necessidade de classificação destes compostos levou a que as autoridades regulamentares emitissem dois documentos de apoio à indústria. Assim, em 2013, a FDA emitiu o “*Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals*”<sup>13</sup> e posteriormente, em 2015, a EMA emite o “*Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products*”<sup>14</sup>. Apesar de ainda existir debate na comunidade científica acerca da definição de co-cristais, a EMA definiu os co-cristais como sendo “estruturas cristalinas homogêneas, de fase única, formadas por dois ou mais componentes que se apresentam numa razão estequiométrica definida e cujo arranjo da rede cristalina não é formado por ligações iónicas”. Os componentes de um co-cristal podem ser neutros ou ionizados.

Na área das ciências farmacêuticas, se um dos componentes da rede cristalina for uma substância ativa designada então estamos perante um co-cristal farmacêutico. Os componentes neutros da rede cristalina são designados como co-formadores.<sup>14</sup>

Partindo desta definição, a EMA restringe o que não deverá ser considerado co-cristal. Assim, o co-formador deve ser sólido à temperatura ambiente e isolado do co-cristal e as interações intermoleculares são feitas por ligações fracas, tais como ligações de hidrogénio, emparelhamento  $\pi$ - $\pi$  e interações Van der Waals.

Os co-formadores selecionados devem apresentar resultados que assegurem a sua qualidade e segurança, tal como qualquer componente de um medicamento. Quando não usados previamente noutro produto farmacêutico dentro do União Europeia ou Espaço Económico Europeu, devem ser justificados.<sup>14</sup>

A maioria dos co-cristais referenciado na literatura é constituído por co-formadores neutros, podendo classificar-se como co-cristais moleculares.<sup>15</sup> No entanto, as formas

Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora cristalinas e a sua respetiva classificação não são restritas ao estado de ionização dos componentes individuais. De facto, é possível que existam moléculas ionizadas, quer seja em co-cristais, sais ou no componente puro.<sup>14</sup> Surge assim um subtipo de co-cristal, os co-cristais iónicos (CCI). São compostos formados por um sal e um composto iónico ou molecular. Podem ser representados pela fórmula  $[A^+B^-N]$ , onde A é o catião, B é o anião e N é uma molécula neutra, tal como representado na Figura 2. Os CCI apresentam ainda um maior potencial em relação aos sistemas de 2 componentes pois, sendo constituídos por 3 componentes, torna-se possível variar os compostos iónicos presentes em solução sem que haja alteração da estrutura química do composto farmacêutico.<sup>5</sup> São vários os exemplos na literatura que comprovam a existência desta classe de co-cristais<sup>16</sup>.

#### **4.1. Vantagens dos Co-cristais Farmacêuticos:**

As principais vantagens da co-cristalização são: a) não há necessidade de criar ou desfazer ligações iónicas; b) teoricamente, é possível utilizar todo o tipo de API, não sendo necessário um grupo funcional ionizável; c) permite obter uma forma cristalina estável; d) elevado número de co-formadores possíveis (aditivos alimentares, excipientes farmacêuticos ou API); e) melhoria das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do API sem alteração da sua atividade farmacológica.<sup>17</sup>

Assim, serão descritas algumas dessas propriedades melhoradas pela co-cristalização.

##### **4.1.1. Propriedades mecânicas**

As propriedades mecânicas da formulação são importantes na fase de produção de comprimidos, nomeadamente na compressão de pós. São várias as deformações mecânicas que podem ocorrer (elásticas, plásticas, viscoelásticas e fragmentação) e podem ser prevenidas na fase de pré-formulação do fármaco pela co-cristalização. A presença de interações moleculares fracas e de *slip planes* na estrutura do co-cristal reduzem a dureza do composto, tornando-o mais suscetível à modulação sem que ocorra deformação ou fragmentação.<sup>12</sup>

Por exemplo, o paracetamol apresenta problemas de compressibilidade e compactabilidade de pós. Assim, recorreu-se a co-cristalização do API com ácido 5-nitroisoftálico, tendo o co-cristal apresentado uma melhoria significativa nas suas propriedades mecânicas.<sup>18</sup>

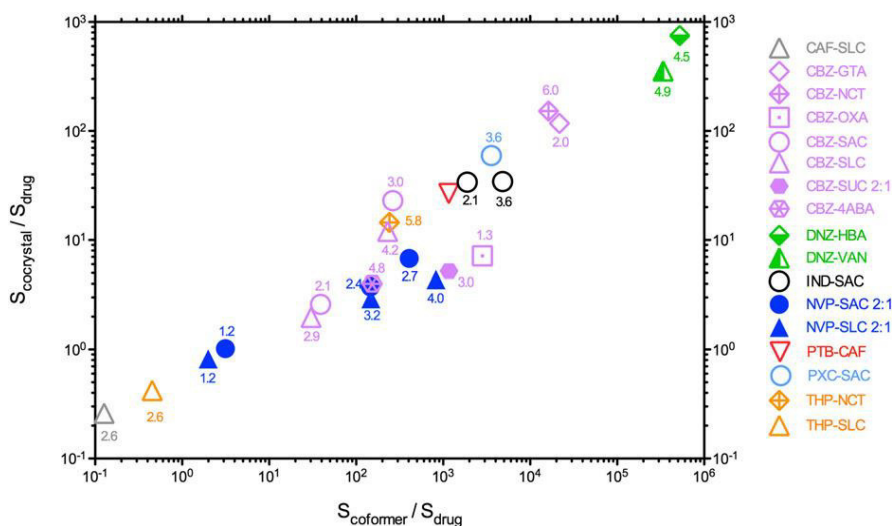


#### 4.1.2. Solubilidade do co-cristal

Apesar dos co-cristais terem surgido como uma potencial solução para a melhoria da solubilidade dos API e de serem muitos os casos reportados na literatura, pouco ainda se sabe sobre a razão da melhor solubilidade destes compostos.<sup>19</sup> Assim, irão ser enumeradas algumas teorias que explicam este aumento de solubilidade.

Os co-cristais farmacêuticos são geralmente formados por um API hidrofóbico e um co-formador hidrofílico. O mecanismo pelos quais os co-cristais se solubilizam envolve 3 etapas: a) a quebra de ligações intermoleculares do co-cristal; b) a quebra de ligações intermoleculares entre o solvente; c) formação de ligações intermoleculares entre os co-cristais e o solvente. A etapa limitante neste processo é a solvatação das moléculas hidrofóbicas que impede a sua dissolução. Os co-formadores utilizados diminuem esta barreira e quanto mais solúvel é o co-formador, maior é a solubilidade do co-cristal.

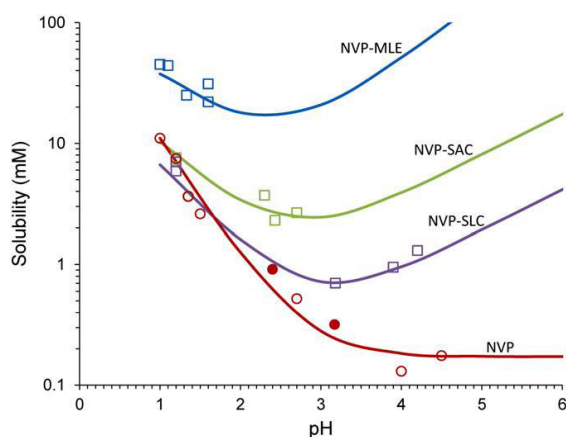
Tal como demonstrado na Figura 4, uma razão de solubilidade co-formador/solubilidade do API superior a 10, aumenta a solubilidade do co-cristal em relação ao API isolado.<sup>20</sup>



**Figura 4:** Gráfico representativo da influência da solubilidade do co-formador na solubilidade do co-cristal. Os valores de solubilidade referem-se ao pH representado no esquema, a temperatura de 25°C. Reproduzido da referência [20]

Outro importante parâmetro que determina a solubilidade do co-cristal é o pH da solução. Quando os componentes do co-cristal ionizam em solução (normalmente o co-formador), a solubilidade do co-cristal vai ser moldada pela extensão dessa ionização. Um desses exemplos é a solubilidade dependente de pH da nevirapina, um antiretroviral, e dos co-cristais nevirapina-ácido maleico, nevirapina-ácido salicílico e nevirapina-sacarina. Neste caso, o API é solúvel a  $\text{pH} < 3$ , mas a sua solubilidade diminui consideravelmente até atingir o  $\text{pH} = 4$ . Em contraste, a solubilidade dos co-cristais diminui ( $\text{pH} 1-3$ ) e aumenta a  $\text{pH} > 3$ . Para além disto, alguns dos cristais apresentam um ponto de intersecção (ou  $\text{pH}_{\text{máx}}$ ) com a curva de solubilidade

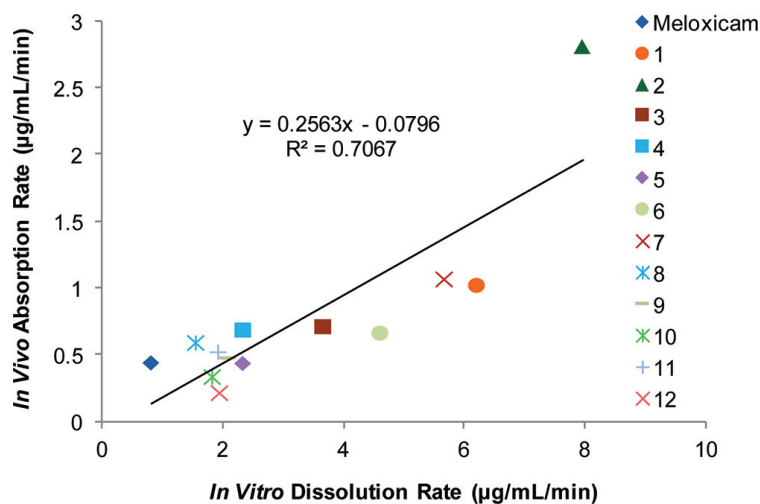
do API isolado, o que demonstra que acima desse  $pH_{m\acute{a}x}$  a solubilidade dos co-cristais será maior que a do API (Figura 5).<sup>21</sup>



**Figura 5:** Gráfico representativo da solubilidade da neviripina e dos seus co-cristais formados por co-formadores ácidos a diferentes valores de pH, à temperatura de 25°C. Reproduzido da referência. [21]

#### 4.1.3. Biodisponibilidade de fármacos

Tal como referido anteriormente, a engenharia de cristais representa um enorme potencial para o *design* e síntese de co-cristais farmacêuticos que exibam uma maior solubilidade aquosa e biodisponibilidade oral. São vários os exemplos disponíveis na literatura deste potencial. Um desses exemplos é a co-cristalização do meloxicam, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), que exibe baixa solubilidade em meio aquoso ácido e elevado tempo para atingir a concentração terapêutica. Este API foi co-cristalizado com ácidos carboxílicos e foi realizado um estudo de dissolução e avaliado o seu perfil farmacocinético em ratos, partindo da administração oral de 10 mg/kg. A maioria dos 12 co-cristais avaliados apresentaram concentrações de dissolução superiores e melhor absorção oral em relação ao API isolado (Figura 6).<sup>22</sup>



**Figura 6:** Correlação da taxa de dissolução *in vitro* e a taxa de absorção *in vivo* do Meloxicam forma I e dos co-cristais (1-12). Reproduzido da referência. [22]

## 5. Design de co-cristais farmacêuticos

### 5.1. Engenharia de cristais

Em 1989, a engenharia de cristais foi definida por Desiraju como “a compreensão das interações intermoleculares na rede cristalina e a utilização dessas interações no *design* de novos sólidos com as propriedades físicas e químicas desejadas”.<sup>23</sup> Para co-cristais, a engenharia de cristais pode ser entendida como uma parte do estudo da Química Supramolecular, a área que aborda a química dos agregados moleculares reunidos por ligações não covalentes. A possibilidade de modificar sistemas multicomponentes, recorrendo a engenharia de cristais é uma das principais atrações à co-cristalização de fármacos.

A seleção do co-formador apropriado tem em conta vários fatores e ao longo do tempo têm-se desenvolvido formas de previsão das possíveis ligações que se estabelecem na estrutura cristalina.

### 5.2. Ligações de hidrogénio

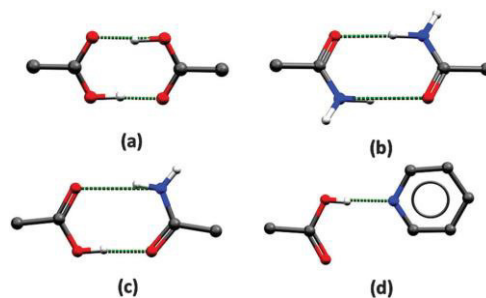
Para a rede cristalina do co-cristal, as ligações de hidrogénio entre o API e o co-formador e o reconhecimento dessas ligações são um aspeto crucial para a formação do composto. Os estudos de ETTER *et al.* relativos às ligações de hidrogénio permitem prever como se criam essas interações e estabelece uma série de regras que são hoje utilizadas no *design* de cristais.

Estes estudos determinam que: a) todos os hidrogénios ácidos da molécula são utilizados em ligações de hidrogénio na estrutura cristalina do composto; b) todos os bons aceitadores são usados em ligações de hidrogénio enquanto existirem bons doadores disponíveis; c) preferencialmente, as ligações intermoleculares de hidrogénio surgem entre o melhor dador e o melhor aceitador depois de formadas todas as ligações intramoleculares.<sup>24</sup>

### 5.3. Sintões supramoleculares e Cambridge Structural Database (CSD)

A seleção do co-formador é frequentemente baseada na abordagem por sintões. Esta abordagem baseia-se na identificação de grupos funcionais presentes no API que permitam estabelecer ligações de complementaridade.

As ligações não covalentes entre os grupos funcionais complementares das moléculas são designadas de sintões supramoleculares. Estes dividem-se em duas classes: homosintões supramoleculares entre dois grupos funcionais iguais e complementares e heterosintões supramoleculares entre dois grupos funcionais diferentes mas complementares.<sup>25</sup> Na Figura 7, são apresentados exemplos de sintões mais frequentemente observados.



**Figura 7:** Homosintões supramoleculares: a) dímero de ácido carboxílico, b) dímero de amida. Heterosintões supramoleculares: c) ácido carboxílico- amida, d) ácido carboxílico- piridina. Reproduzido da referência [15]

Criado em 1965, o CSD é um repositório de moléculas, com mais de 900000 estruturas identificadas, em permanente atualização e devidamente validadas.<sup>26</sup>

A engenharia de cristais permite encontrar grupos funcionais com maior probabilidade de interação. Assim, depois de analisado o API, esta é comparada com as moléculas existentes no CSD de modo a identificar os sintões supramoleculares complementares que permitam formar interações intermoleculares. Os potenciais co-formadores são posteriormente identificados e hierarquizados de acordo com a sua maior afinidade e probabilidade para formar ligações<sup>27</sup>. Por exemplo, certos grupos funcionais como o ácido carboxílico, o grupo amida ou o grupo hidroxilo são mais suscetíveis a formarem ligações intermoleculares com outras moléculas.

Apesar desta abordagem resultar com moléculas simples, num ambiente competitivo com múltiplos doadores e aceptadores de hidrogénio é difícil de prever o comportamento das interações.

#### 5.4. Influência do pKa

Na pesquisa pelo melhores co-formadores também se entra em linha de conta com a diferença de pKa ( $\Delta pKa = [pKa(\text{base protonada}) - pKa(\text{ácido})]$ ). Quando esta diferença é superior a 3, é expectável a formação de um sal. Para  $\Delta pKa$  inferiores a 0 irá formar-se um co-cristal. No entanto, se o  $\Delta pKa$  estiver entre 0 e 3, iremos obter complexos transitórios com partilha de protões e/ou estados de ionização intermediários.<sup>14, 28</sup>

No entanto, em um estudo de CRUZ-CABEZA, *et al.*<sup>29</sup> que utilizou 6465 complexos cristalinos do CSD conclui-se que para valores de  $\Delta pKa$  superiores a 4 formam-se complexos ionizados, mas para valores inferiores a -1 irão surgir co-cristais, estabelecendo assim uma relação linear entre o  $\Delta pKa$  e a probabilidade de ocorrer transferência de protões. No intervalo destes valores não é previsível o tipo de estrutura cristalina que irá originar. Esta relação é uma das ferramentas utilizadas para prever a formação do co-cristal.

### **5.5. Screening através de simulação computacional**

Apesar das teorias e técnicas já abordadas, continuam a existir problemas no *screening* do co-formador adequado. De forma a solucionar estes problemas existem já duas empresas que comercializam soluções informáticas que permitem selecionar os co-formadores adequados.

Assim, o COSMOquick comercializa um *software* que usa uma base de dados com mais de 100.000 moléculas e calcula a sua propensão para co-cristalizar com o API definido. Não é um método completamente eficaz, mas permite de uma forma rápida selecionar co-formadores mais prováveis.<sup>30</sup>

Uma outra empresa, o CIRCE, não comercializa o *software* mas oferece serviços de consultadoria de *screening* nas suas instalações e usando uma lista de 2500 co-formadores seguros para uso humano, reduz para 1% o número de co-formadores possíveis, apresentando 80% de probabilidade para a formação de um co-cristal.<sup>31</sup>

## **6. Associação de API na mesma formulação**

### **6.1. Associações de fármaco de dose fixa**

Nos últimos anos, verificou-se um aumento significativo de autorizações de introdução no mercado de novos medicamentos resultantes da associação em dose fixa de medicamentos já existentes. Áreas terapêuticas tais como: cardiovascular, hormonal, doenças infecciosas ou dor são aquelas em que é mais evidente o aparecimento de combinação de fármacos de dose fixa.<sup>32</sup>

A combinação dos API numa única formulação apresenta vantagens terapêuticas. Assim, a associação de fármacos permite obter efeitos farmacológicos sinérgicos, aumentar a efetividade de um fármaco pela associação de outro (exemplo: amoxicilina + ácido clavulânico)<sup>33</sup> ou aumentar a sua segurança e tolerabilidade (exemplo: diclofenac + misoprostolol), minimizar a resistência de microrganismos ao medicamento (exemplo: tratamento do HIV e Tuberculose)<sup>34</sup> pela atuação em múltiplos alvos terapêutico, aumento da adesão do doente por redução do número de tomas e uma mais conveniente prescrição e administração. A produção destes medicamentos é mais barata para a IF, o preço é inferior ao dos fármacos individuais e apresentam vantagens logísticas no aprovisionamento e distribuição.

Por norma, estas formulações apresentam-se sob a forma de sistemas monolíticos, sistemas multicamadas ou sistemas multiparticulados. Tecnicamente, a formulação destas associações apresenta vantagens, mas também desafios a serem superados pois, existem ainda problemas com a estabilidade, diferenças de solubilidade, incompatibilidade entre materiais ou

problemas durante o fabrico.<sup>35</sup>

Uma alternativa a estas técnicas é o recurso a sólidos de estrutura cristalina constituídos por multicomponentes, tais como os co-cristais, sendo este um método inovador que permite incorporar dois ou mais API's na mesma rede cristalina.

## **6.2. Co-cristais farmacêuticos com mais de um API**

A EMA reconhece a existência de co-cristais com mais de uma substância ativa, sendo considerados medicamentos de combinação de dose fixa. Estes devem ser caracterizados quimicamente e de um ponto de vista farmacêutico. Deve ser devidamente justificada a razão da dose de cada substância ativa, uma vez que é determinada e limitada pela razão estequiométrica dos componentes na rede cristalina. A influência da co-cristalização na biodisponibilidade das substâncias ativas isoladas deve ser também analisada.<sup>14</sup>

Uma outra definição atribuída a estes co-cristais afirma serem “complexos supramoleculares sólidos, cristalinos e dissociáveis constituídos por dois ou mais princípios ativos, numa razão estequiométrica definida na mesma rede cristalina, em que os componentes interagem por ligações não iónicas e raramente através de interações híbridas (uma combinação de interações iónicas e não iónicas, envolvendo transferência parcial de prótons e ligações de hidrogénio) com ou sem a presença de moléculas de solvato”.<sup>35</sup>

Assim, tendo em conta as técnicas de engenharia de cristais supramencionadas, é possível identificar moléculas terapêuticas com estrutura semelhante e interações complementares e associá-las na mesma estrutura.

O potencial para melhoria das propriedades de cada API é também enorme pois a co-cristalização permite melhorar a solubilidade, a biodisponibilidade, a estabilidade de componentes instáveis através de interações intermoleculares.

O crescente interesse por parte da IF reflete-se no aumento gradual do número de patentes requeridas para co-cristais farmacêuticos com mais de um API. Co-cristais API-API preenchem os requisitos de elegibilidade para uma nova patente, tais como: novidade, utilidade e possuir carácter inventivo.<sup>36</sup>

São já várias as patentes existentes para co-cristais API-API e alguns desses exemplos são:

- Co-cristal de Duloxetina-Naproxeno e Venlafaxina-Celecoxib, a associação de um anti-depressivo com um AINE, que apresentaram melhor solubilidade, velocidade de dissolução intrínseca, melhor biodisponibilidade, redução da higroscopicidade e aumento da estabilidade.<sup>37</sup>
- Co-cristal de metformina-quercetina, com melhoria da solubilidade, estabilidade e maior potencial terapêutico.<sup>38</sup>

- Co-cristal de Tramadol-paracetamol, altamente solúvel com melhoria da biodisponibilidade, estabilidade e ação terapêutica sinérgica.<sup>39</sup>

## 7. Casos Concretos

De forma a ilustrar o potencial da co-cristalização de duas ou mais moléculas terapêuticas serão descritos alguns exemplos de uma forma mais detalhada.

### 7.1. Co-cristal iônico solvato de sacubitril/valsartan- Entresto

A insuficiência cardíaca(IC) crónica apresenta uma prevalência de 1-2 % de adultos doentes nos países desenvolvidos, sendo que em 50 % dos casos apresenta uma taxa de sobrevivência de 5 anos<sup>40</sup>. Apesar do desenvolvimento científico nesta área, nas últimas 2 décadas a descoberta de novas moléculas para o tratamento tem sido escassa. A insuficiência cardíaca desencadeia uma série de mecanismos compensatórios, libertando substâncias benéficas, mas também prejudiciais ao organismo e que posteriormente se manifestam nos sintomas da doença.

Um dos mecanismos neurohormonais desencadeados pela IC é a libertação de peptídios natriuréticos (PN) aquando um aumento da tensão nas cavidades cardíacas.

Os PN ativam os receptores da membrana guanilil ciclase, resultando no aumento de concentrações de GMPcíclico que resultam em vasodilatação, natriurese, diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina e redução da atividade simpática, e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos. O aumento destas proteínas tem portanto propriedades terapêuticas importantes no controlo da IC.<sup>41</sup>

Sacubitril é o primeiro inibidor da neprililina, enzima que atua na degradação de PN. É um pró-fármaco, que quando metabolizado pelo citocromo P450 dá origem ao sacubitrilat. Apesar dos efeitos benéficos acima mencionados, a neprililina é também responsável pela degradação de angiotensina II, e a sua inibição provoca um aumento da mesma.

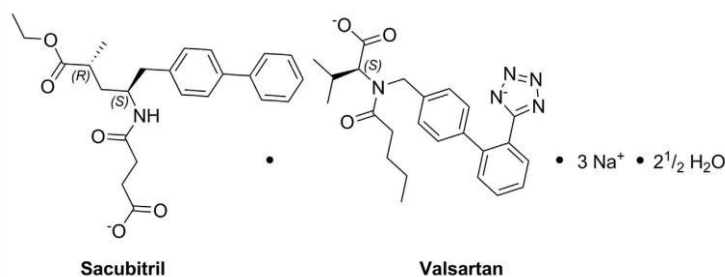
Relativamente à sua farmacocinética, sacubitril é altamente permeável, apresentando uma biodisponibilidade superior a 60%.

Valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais na angiotensina II por bloqueio seletivo do recetor AT1 e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona dependente da Angiotensina II. Isto impede a ativação do Sistema renina angiotensina aldosterona que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares e conseqüente remodelação cardiovascular.<sup>42</sup>

## Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora

Valsartan é um fármaco de classe III, apresentando baixa permeabilidade e alta solubilidade. É atualmente comercializado em dosagem de 40 mg, 80 mg, 160 mg e 320 mg, estando frequentemente em associações de dose fixa combinada.

De forma a melhorar o perfil de segurança e eficácia do sacubitril surge o LCZ696, o primeiro co-cristal aprovado pela FDA e a EMA. É atualmente comercializado em dosagem de 50 mg, 100 mg e 200 mg correspondentes a: 24 mg sacubitril/26 mg valsartan; 49 mg sacubitril/51 mg valsartan; 97 mg sacubitril/103 mg de valsartan. Está indicado para o tratamento de doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.



**Figura 8:** Representação da estrutura molecular do LCZ 696. Adaptado da referência. [43]

Representado na Figura 8, LCZ696 é formado por 6 moléculas de sacubitril e 6 moléculas de valsartan, ambos na forma aniónica, 18 catiões de sódio e 15 moléculas de água. A estrutura química é descrita como um complexo supramolecular de sódio, na qual os iões de sódio estão coordenados com grupos carboxilato (sacubitril) e grupos carbonil (valsartan). A estrutura é estabilizada por uma rede de ligações de hidrogénio. Os anéis tetrazole presentes na estrutura do valsartan formam ligações de hidrogénio com o grupo amida do sacubitril e com as moléculas de água.<sup>44</sup>

A solubilidade do cristal é muito alta ( $>100 \mu\text{g/mL}$ ), apresentando, no entanto, solubilidade reduzida a pH igual a 1.

Após a administração de uma dose única, a biodisponibilidade oral do sacubitril foi de 60% e a biodisponibilidade do valsartan foi 60% mais alta que outras formulações de valsartan existentes no mercado. De facto, a dosagem de 200 mg de sacubitril/valsartan (103 mg) apresenta a mesma exposição sistémica que 160 mg de valsartan.<sup>45</sup>

### Conclusão

A EMA autorizou a comercialização do Entresto em novembro de 2015, tendo-se revelado um fármaco promissor para o tratamento da IC. No ensaio clínico PARADIGM-HF, quando comparado com o enalapril, o sacubitril/valsartan reduziu em 20% as hospitalizações por complicações da IC, com uma redução de 16% da mortalidade. No entanto, de forma a garantir a segurança do fármaco era essencial uma associação com um bloqueador dos recetores da



Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora angiotensina.<sup>42</sup> A co-cristalização dos dois API foi o método escolhido para a associação destes fármacos, que permitiu também melhorar a biodisponibilidade do valsartan.

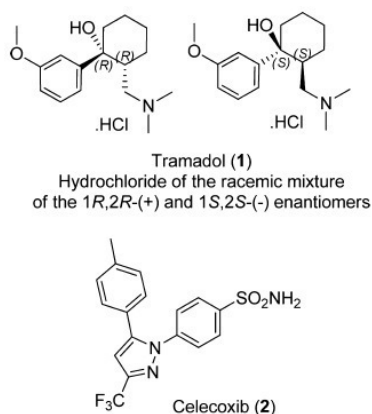
## 7.2. Co-cristal iônico de cloridrato de tramadol e celecoxib (CICTC)

O tratamento eficaz da dor tem sido difícil de alcançar, pois apenas 1 em 4 doentes afirmam ter um alívio significativo da dor após o uso de medicamentos.<sup>46</sup> Assim, recorre-se frequentemente ao uso de associações de fármacos, uma vez que a dor pode estar associada a diversos mediadores, recetores e mecanismos moleculares. Desta forma é possível atuar em diferentes alvos proporcionando um efeito analgésico melhorado, usando doses mais baixas e diminuindo a ocorrência e a severidade de efeitos secundários.

Celecoxib é um AINE, inibidor da cicloxigenase II. Está indicado para o tratamento da dor crónica associada a osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante e para o tratamento da dor aguda. Relativamente à segurança do seu uso, apresenta ter uma menor incidência de efeitos secundários e um menor risco de complicações cardiovasculares quando comparado a outros análogos.<sup>47</sup> É um API de classe II praticamente insolúvel em água (7 µg/mL), sem grupos ionizáveis a pH fisiológico.

O tramadol é um analgésico opiáceo que atua no sistema nervoso central sendo um agonista puro não seletivo dos recetores opiáceos  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ , com maior afinidade para os recetores  $\mu$ . Outros mecanismos que contribuem para o seu efeito analgésico são a inibição da recaptção neuronal da noradrenalina e aumento da libertação da serotonina. Este composto é uma mistura racémica, e, portanto, o enantiómero dextra rotatório tem maior afinidade para o recetor  $\mu$  e é um potente inibidor da recaptção de serotonina. O enantiómero levo rotatório é um potente inibidor da recaptção de noradrenalina

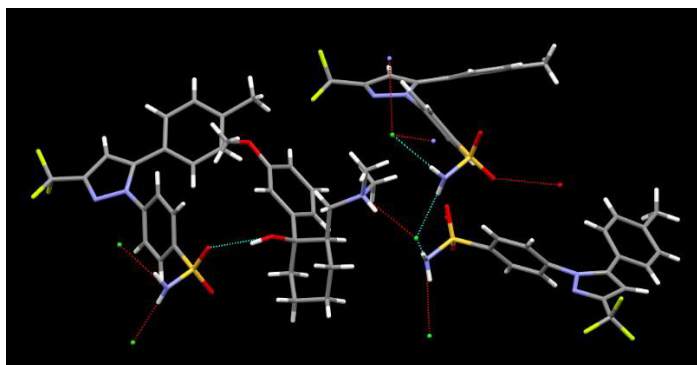
O cloridrato de tramadol é um sal altamente solúvel que apresenta um grupo funcional ionizável a pH fisiológico. As duas moléculas estão representadas na Figura 9.



**Figura 9:** Estrutura molecular do cloridrato de tramadol (1) e do celecoxib (2). Reproduzido da referência. [48]

De forma a melhorar o perfil farmacocinético do tramadol e do celecoxib, assim como a sua segurança e eficácia, considerou-se a co-cristalização destes dois compostos, dando origem ao CICTC. Este é o primeiro co-cristal envolvendo estes dois compostos e o primeiro fármaco a atuar em 4 mecanismos diferentes da dor. O co-cristal obtido encontra-se numa razão de 1:1, sendo constituído por 44 mg de rac-tramadol.HCl e 56 mg de celecoxib.<sup>48</sup>

A análise da estrutura cristalina revelou ser uma rede cristalina constituída por uma molécula de celecoxib e os dois enantiómeros de tramadol numa estequiometria de 1:1, correspondendo a uma rácio de massa de 1:1.27 (44 mg de rac-tramadol.HCl e 56 mg de celecoxib). A análise da estrutura revelou a presença de 3 sintões (Figuras 10 e 11).

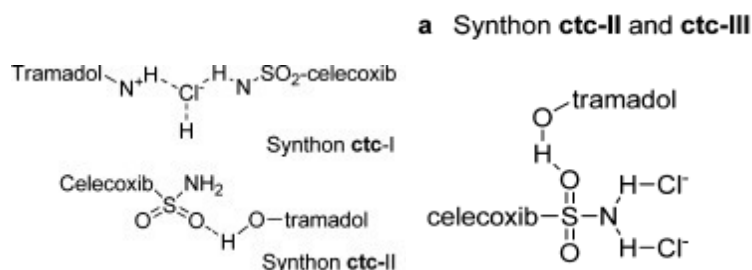


**Figura 10:** Estrutura cristalina do CICTC com representação dos 3 sintões moleculares.

CICTC I- Os iões cloreto que inicialmente formavam uma ligação com o tramadol, ligam-se ao grupo sulfonamida do celecoxib, especificamente aos 2 hidrogénios presentes no grupo NH<sub>2</sub> e estabelecem uma interação com a molécula de tramadol.

CICTC II- Já descrito na literatura, forma uma interação entre um grupo hidroxilo do tramadol e um grupo sulfonamida do celecoxib.

CICTC III- Entre os iões cloreto e o grupo sulfonamida do celecoxib.



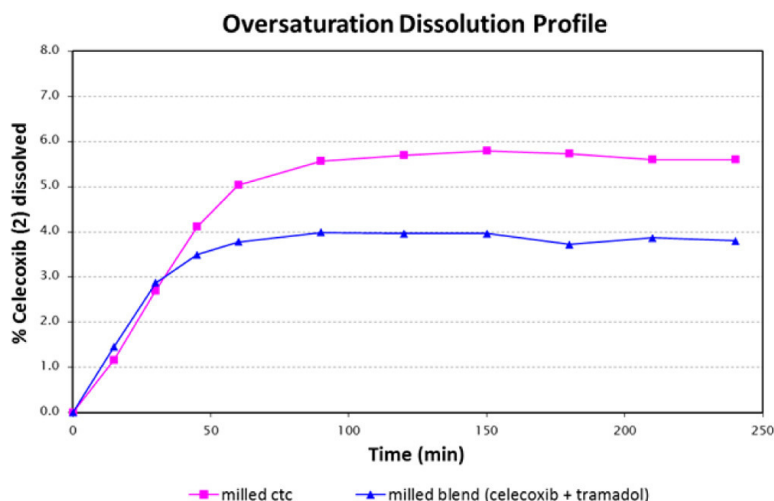
**Figura 11:** Sintões supramoleculares do CICTC. Reproduzido da referência [48]

O teste de dissolução intrínseca (TDI) foi utilizado para comparar as propriedades de dissolução do CICTC *versus* API's individuais. O TDI permite avaliar a velocidade de dissolução de uma substância pura quando parâmetros como a área de superfície, a velocidade de

Co-cristais farmacêuticos: uma estratégia promissora  
agitação, o pH e a força iônica do meio são mantidos constantes e é um bom indicador da performance *in vivo* do API.<sup>19</sup>

A taxa de dissolução do celecoxib quando inserido na estrutura do co-cristal comparativamente ao API individual foi 3 vezes mais rápida, demonstrando um potencial de aumento de absorção e, conseqüentemente, de biodisponibilidade. Em contraste, o tramadol presente no CICTC revelou ter uma taxa de dissolução 7 vezes inferior ao API isolado, sendo também uma vantagem pois permite reduzir a incidência das concentrações de pico na corrente sanguínea (associados aos efeitos adversos do tramadol). Esta diminuição pode dever-se à baixa solubilidade do celecoxib, formando uma camada insolúvel na superfície do co-cristal que diminui o acesso das moléculas de solvente ao tramadol. Por outro lado, a alta solubilidade do tramadol expõe o celecoxib às moléculas de solvente, aumentando a solubilidade.

Os estudos de supersaturação revelaram que o celecoxib atingiu a saturação em solução em concentrações maiores que quando isolado, sendo esta concentração 48% superior. (Figura 12)



**Figura 12:** Dissolução do celecoxib em CICTC vs dissolução de uma mistura celecoxib-tramadol, em água a 37°C. Reproduzido da referência. [48]

#### Conclusão

Pode concluir-se que a co-cristalização destas duas substâncias melhorou 2 características que não eram alcançadas quando administrada em separado. Verificou-se um aumento da segurança do tramadol e uma melhoria da biodisponibilidade do celecoxib.

Em ensaios clínicos de fase II, CICTC mostrou ser mais eficaz no alívio da dor em menores doses, quando comparada com o tramadol, com uma melhoria na tolerabilidade do fármaco.<sup>49</sup> Encontra-se em ensaios clínicos de fase III.<sup>50</sup>

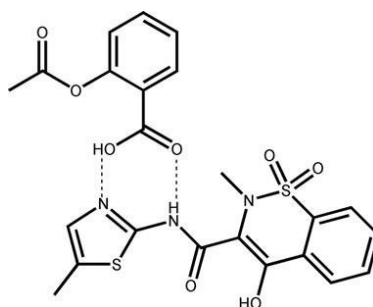
### 7.3. Co-cristal molecular de meloxicam-aspirina

Tal como mencionado acima, Meloxicam é um AINE indicado no alívio da dor relacionada com a osteoartrite e a artrite reumatóide. É um API que pertence a classe II. Devido a sua baixa solubilidade, o tempo para atingir a concentração máxima na circulação sanguínea é de 4 a 6 horas, e tempo para atingir uma concentração terapêutica é de 2 a 3 horas, impedindo que seja utilizado para o alívio da dor moderada a mediana, que requer que a concentração terapêutica seja atingida em 30 minutos. Neste caso, era emergente a melhoria do perfil de solubilidade do meloxicam e não tanto a necessidade de associar um outro API pelo seu efeito terapêutico.

A seleção do co-formador foi baseada na abordagem por sintões supramoleculares. A análise da estrutura do meloxicam revelou a presença de cadeias supramoleculares entre as moléculas, sustentadas por heterosintões de sulfonilo-amida e sulfatiazole-álcool. Para a co-cristalização do API é necessário interromper umas destas interações. A análise recorrendo CSD avaliou a probabilidade de se formar um homosintão entre o grupo azole ou de se formar um heterosintão entre o grupo azol e um ácido carboxílico/amida primária/álcool. A pesquisa resultou em 450 resultados, dos quais 102 resultados eram para a presença do heterosintão, sendo mais provável ocorrer com o ácido carboxílico.<sup>51</sup>

Tendo em conta isto, era já conhecido que a administração concomitante de aspirina (um ácido carboxílico aromático) e meloxicam originava um aumento da concentração plasmática de meloxicam, apesar não estarem registados efeitos adversos do uso dos dois fármacos. De forma a evitar possíveis reações adversas, foram utilizados apenas 7.7 mg de aspirina, o equivalente a 2% da dose normal em humanos.

Desta forma foi feita a co-cristalização dos dois API (Figura 13).

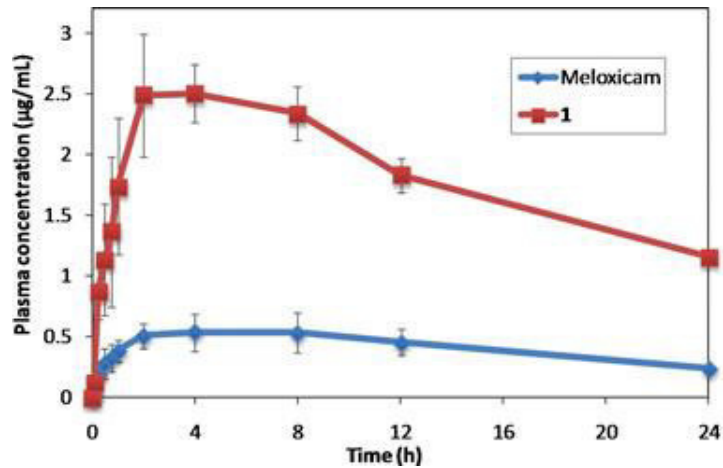


**Figura 13:** Estrutura molecular do meloxicam-aspirina. Reproduzido da referência. [51]

Em solução tampão de fosfato a pH 7,4, a solubilidade do meloxicam foi de 0,005 mg/mL enquanto que a solubilidade do co-cristal foi de 0,22 mg/mL, resultando num aumento significativo da solubilidade do API.

Verificou-se um aumento significativo da absorção meloxicam em co-cristal, que demonstrou ter uma biodisponibilidade de 69% em comparação com a biodisponibilidade de

16% do API isolado. O tempo para atingir a concentração terapêutica ( $0,51 \mu\text{g/mL}$ ) foi de 10 min, como demonstrado na Figura 14.



**Figura 14:** Perfil farmacocinético ao longo de 24h após administração de 1mg/kg de meloxicam vs co-cristal aspirina-meloxicam(1). Reproduzido da referência. [51]

#### Conclusão

A co-cristalização do meloxicam e da aspirina permitiu diminuir o tempo necessário para atingir a concentração terapêutica, permitindo um alívio da dor mais rápido. Denota-se neste estudo a importância da abordagem por síntese supramoleculares e a informação toxicológica e farmacológica do co-formador selecionado que pode ser incorporada no design de co-cristais.

## **8. Considerações Finais**

Este trabalho pretende ilustrar a importância da co-cristalização de fármacos na melhoria das propriedades físico-químicas dos API e de que forma são uma alternativa viável à produção de associações de fármacos de dose fixa. Os estudos na área revelam que esta é uma abordagem inovadora para melhorar a biodisponibilidade de fármacos e aliando isto ao recente reconhecimento por parte das Autoridades Regulamentares, torna-se apelativo para a IF recorrer a co-cristalização. Recorrendo aos avanços na engenharia de cristais e à necessidade emergente de associar fármacos na mesma formulação, é possível criar combinações de API já comercializados com melhores propriedades e conseqüentemente elevado valor comercial, para além de reduzir o tempo em ensaios clínicos.

O crescimento nesta área e a potencialidade da co-cristalização será proporcional ao tempo e dinheiro que a IF investir, mas os últimos desenvolvimentos supramencionados permitem prever uma evolução positiva nos próximos anos.

## 9. Bibliografia

1. LIPINSKI, Christopher A. *et al.* - **Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46 (2001) 3-26
2. CDER/FDA - **Guidance for Industry, Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.** Center for Drug Evaluation and Research. (2015) 1-2.
3. KAWABATA, Yohei *et al.* - **Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications.** *International Journal of Pharmaceutics*, 420 (2011) 1-10.
4. HÖRTER, D.; DRESSMAN, J. B. - **Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract.** *Advanced drug delivery reviews*, 46 (2001) 75-87.
5. DOMINGOS, Sofia *et al.* - **New forms of old drugs: Improving without changing.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67 (2015) 830-846.
6. BECKMANN, Wolfgang - **Seeding the Desired Polymorph: Background, Possibilities, Limitations, and Case Studies.** *Organic Process Research & Development*. ISSN 1083-6160. 4:5 (2000) 372-383. doi: 10.1021/op0000778.
7. BECHTLOFF, B.; NORDHOFF, S.; ULRICH, J. - **Pseudopolymorphs in industrial use.** *Crystal Research and Technology*, 36 (2001) 1315-1328.
8. GILLON, Amy L. *et al.* - **Hydration in molecular crystals - A Cambridge Structural Database analysis.** *Crystal Growth and Design*, 3 (2003) 663-673.
9. NANGIA, Ashwini; DESIRAJU, Gautam R. - **Pseudopolymorphism: occurrences of hydrogen bonding organic solvents in molecular crystals.** *Chemical Communications*. (1999) 605-606.
10. PINA, M.Fátima *et al.* - **Identification and characterization of stoichiometric and nonstoichiometric hydrate forms of paroxetine HCl: Reversible changes in crystal dimensions as a function of water absorption.** *Molecular Pharmaceutics*, 9 (2012) 3515-3525.
11. WATERMAN, Kenneth C. *et al.* - **Hydrolysis in pharmaceutical formulations.** *Pharmaceutical development and technology*, 7 (2002) 113-46.
12. BOLLA, Geetha; NANGIA, Ashwini - **Pharmaceutical cocrystals: walking the talk.** *Chemical communications*, 52 (2016) 8342-60.

13. FDA - **Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals**, 2013. [Consult. 24 agosto de 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products. (2014) 1–10.
15. DUGGIRALA, Naga K. *et al.* - Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. **Chem. Commun**, 52 (2016) 640–655.
16. BRAGA, Dario *et al.* - **From unexpected reactions to a new family of ionic co-crystals: the case of barbituric acid with alkali bromides and caesium iodide**. *Chemical communications*, 46 (2010) 7715–7717.
17. BAVISHI, Dhara D.; BORKHATARIA, Chetan H. - **Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility**. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62 (2016) 1–8.
18. HIENDRAWAN, Stevanus *et al.* - **Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid**. *International Journal of Pharmaceutics*, 497 (2016) 106–113.
19. QIAO, Ning *et al.* - **Pharmaceutical cocrystals: An overview**. *International Journal of Pharmaceutics*, 419 (2011) 1–11.
20. KUMINEK, Gislaine *et al.* - **Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101 (2016) 143–166.
21. KUMINEK, G; Rodriguez-Hornedo *et al.* - **How cocrystals of weakly basic drugs and acidic cofomers might modulate solubility and stability**. *Chemical Communications*, 52 (2016) 5832–5835.
22. WEYNA, David R. *et al.* - **Improving Solubility and Pharmacokinetics of Meloxicam via Multiple-Component Crystal Formation**. *Molecular Pharmaceutics*, 9 (2012) 2094–2102
23. G. R. Desiraju - **Crystal Engineering: The Design of Organic Solids**. *Material Science Monographs* 54, Amsterdam and New York: Elsevier, 1989. ISBN 04448745724.
24. ETTER, Margaret C. - **Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds**. *Accounts of Chemical Research*, 23 (1990) 120–126. ISBN
25. R. D. B. WALSH, M. W. BRADNER, S. FLEISCHMAN, L. A. Morales; B. MOULTON, N. Rodriguez-Hornedo And M. J. Zaworotko - **Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients**- *Chem. Commun*, (2005) 4601-4603.



26. THE CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE - **The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)** - [Acedido a 25 agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.ccdc.cam.ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/>>.
27. MIROSHNYK, Inna; MIRZA, Sabiruddin; SANDLER, Niklas - Pharmaceutical co-crystals-an opportunity for drug product enhancement. **Expert opinion on drug delivery**. ISSN 1742-5247. 6:2009) 333–341. doi: 10.1517/17425240902828304.
28. CHILDS, Scott L.; STAHLY, G.Patrick; PARK, Aeri - **The salt-cocrystal continuum: The influence of crystal structure on ionization state**. *Molecular Pharmaceutics*, 4 (2007) 323–338.
29. CRUZ-CABEZA, Aurora J. - Acid–base crystalline complexes and the pKa rule. **CrystEngComm**, 14 (2012) 6362.
30. COSMOQUICK - **COSMOlogic GmbH & Co KG** [Acedido a 1 setembro de 2017]. Disponível em: <http://www.cosmologic.de/products/cosmoquick.html>>.
31. **CIRCE Crystal Engineering** - [Acedido a 1 setembro de 2017]. Disponível em: <http://www.circecrystal.com/>>.
32. DESAI, D. *et al.* - **Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms**. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7450 (2012) 1–12.
33. EASTON, Jane; NOBLE, Stuart; PERRY, Caroline M. - **Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its use in the management of paediatric patients with acute otitis media**. *Drugs*, 63 (2003) 311–40.
34. **The use of essential drugs. Eighth report of the WHO Expert Committee (including the revised Model List of Essential Drugs)**. - World Health Organization technical report series. (1998) 1–77.
35. THIPPARABOINA, Rajesh *et al.* - **Multidrug co-crystals: Towards the development of effective therapeutic hybrids**. *Drug Discovery Today*, 21 (2016) 481–490.
36. SEKHON, Bhupinder - **Drug-drug co-crystals** - *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (2012) 45.
37. **Co-crystals of venlafaxine and celecoxib**. PLATA SALAMAN, Carlos Ramon *et al.* . 1 jul. 2009, 1–22 [Acedido a 27 agosto 2017]. Disponível em: [https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011076420&recNum=240&docAn=EP2010007914&queryString=\(\(serotonin\)%2520OR%2520\(HT2C\)%2520OR%2520\(&>](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011076420&recNum=240&docAn=EP2010007914&queryString=((serotonin)%2520OR%2520(HT2C)%2520OR%2520(&>).
38. **Pharmaceutical co-crystals of quercetin**. KRUTHIVENTI, AK; JAVED, I. 30 out. 2009, [Consult. 27 agosto 2017]. Disponível em:

<https://www.google.com/patents/EP2432320A1?cl=en>>.

39. **Co-crystals of tramadol and paracetamol.** BUSCHMANN HELMUT HEINRICH DR., JOAN FARRAN, Nicolas Tesson. patente EP200803840132010, Disponível em: <https://patents.google.com/patent/EP2199274A1/en>>.

40. PONIKOWSKI, Piotr *et al.* - **Heart failure: preventing disease and death worldwide.** ESC Heart Failure, 1 (2014) 4–25.

41. VOLPE, Massimo - **Natriuretic peptides and cardio-renal disease.** International Journal of Cardiology, 176 (2014) 630–639.

42. HAVAKUK, Ofer; ELKAYAM, Uri - **Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition.** Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 22 (2017) 356–364.

43. SCHIERING, Nikolaus *et al.* - Structure of neprilysin in complex with the active metabolite of sacubitril. **Scientific reports**, 6 (2016).

44. FENG, Lili *et al.* - **LCZ696: A dual-acting sodium supramolecular complex.** Tetrahedron Letters, 53 (2012) 275–276.

45. AYALASOMAYAJULA, Surya *et al.* - **Erratum to: Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor.** Clinical Pharmacokinetics, (2017) 1–19.

46. TURK, Dennis C.; WILSON, Hilary D.; CAHANA, Alex - **Treatment of chronic non-cancer pain.** The Lancet, 377 (2011) 2226–2235.

47. MCCORMACK ADIS, Paul L.; LANAS, A. - **Celecoxib A Review of its Use for Symptomatic Relief in the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis.** Drugs, 71(2011) 2457–2489.

48. ALMANSA, Carmen *et al.* - Co-crystal of Tramadol Hydrochloride-Celecoxib (ctc): A Novel API-API Co-crystal for the Treatment of Pain. **Crystal Growth and Design**, 17 (2017) 1884–1892.

49. **New data highlight potential advantages of ctc (co-crystal of tramadol-celecoxib) over tramadol alone** - [Acedido a 22 agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.esteve.es/en/press-room/news/new-data-highlight-potential-advantages-of-ctc-co-crystal--of-tramadol-celecoxib-over-tramadol-alone>>

50. **Co-crystal E-58425 vs Tramadol and Celecoxib for Moderate to Severe Acute Pain After Bunionectomy. Phase III Clinical Trial.** - [Acedido a 22 agosto de 2017]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108482>>.

51. CHENEY, Miranda L. *et al.* - **Cofomer selection in pharmaceutical cocrystal development: A case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics.** Journal of Pharmaceutical Sciences, 100

(2011) 2172–2181.

**Imagem de capa:** <https://www.thermofisher.com/blog/polymers2plastics/simultaneous-rheology-and-raman-spectroscopy-part-3-tracking-polymer-crystallization/>