



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Luís Miguel Carapinha Bastos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-Cristais Farmacêuticos em Quimioterapia Oral” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Professor Doutor João Carlos Lage Canotilho, da Doutora Maria José Coelho e da Doutora Raquel Gomes Sequeira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Luís Miguel Carapinha Bastos

Co-Cristais Farmacêuticos

Em Quimioterapia Oral

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-Cristais Farmacêuticos em Quimioterapia Oral” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Professor Doutor João Carlos Lage Canotilho, da Doutora Maria José Coelho e da Doutora Raquel Gomes Sequeira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Luís Miguel Carapinha Bastos, estudante do Mestrado em Ciências Farmacêuticas com o nº 2014191218, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Co-Cristais Farmacêuticos em Quimioterapia Oral” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 02 de setembro de 2019.



(Luís Miguel Carapinha Bastos)

“One must keep working continuously otherside one thinks of death”

Enzo Ferrari

“Memento Mori”

“Não há problema que possa aguentar o ataque persistente do pensamento”

Voltaire

“O caos é uma ordem por decifrar”

José Saramago

“*Esse quam videri*”

Agradecimentos

Para quem me conhece sabe que não sou bom com agradecimentos mas aqui vai...

O meu obrigado para com o meu orientador, Professor Doutor João Canotilho, por ter-me orientado com os seus conselhos e ter-me acolhido durante 2 semestres num estágio extracurricular na área dos polimorfos e co-cristais.

Uma palavra de apreço por todas as pessoas, amigos, professores e funcionários, que conheci em Coimbra, principalmente aquelas que durante 5 anos vivenciaram proximamente comigo.

A todos os meus amigos e familiares que acompanharam o meu percurso académico.

Aos meus avós.

Para as 3 pessoas mais importantes do meu mundo: Mãe, Pai e Irmão, o meu muito obrigado!

Mãe, Pai e Irmão

Isto é para vocês!

Índice

Capítulo I

Índice de figuras e tabelas.....	8
Abreviaturas.....	9
Resumo	10
Abstract	11
Introdução	12
Breves notas sobre o cancro	17
Cancro	17
Quimioterapia.....	18
Administração oral de fármacos antineoplásicos	20
Co-cristais de fármacos antineoplásicos	23
Curcumina.....	23
5-Fluorouracilo, 5-Fluorocitosina e Tegafur.....	25
Ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico.....	28
Gefitinib	29
Erlotinib.....	30
6-Mercaptopurina	30
Quercetina	31
Baicaleína	33
Quadro resumo de co-cristais farmacêuticos de fármacos antineoplásicos.....	35
Co-cristais ternários e quaternários em poliquimioterapia	38
Conclusões e perspectivas Futuras	39
Bibliografia.....	41

Capítulo II

Resumo	53
Introdução	54
Análise SWOT – Farmácia Comunitária.....	55
Pontos Fortes	55
Plano de estágio	55
Preparação de Medicamentos Manipulados.....	55
Determinação e medição de marcadores bioquímicos.....	56
Listagens das diferenças de medicamentos de <i>stock</i>	57
Tolerância e à-vontade dos utentes no atendimento.....	57
Formações internas constantes e conceito kaizen.....	58

Pontos Fracos.....	58
Excessivo número de horas	58
Enorme quantidade de produtos existentes na farmácia	58
Oportunidades	59
Elaboração de fichas no <i>excel</i> do movimento de matérias-primas	59
Elaboração de uma ficha de preparação de um medicamento manipulado.....	59
Contacto com os novos medicamentos com código bidimensional.....	60
Reserva e encomenda dos medicamentos no SIFARMA 2000®	60
Sistema de gestão de qualidade e auditorias internas e externas	61
Ameaças.....	61
Novo módulo de atendimento do SIFARMA 2000®	61
Uso <i>off-label</i> de medicamentos	62
Caso clínico.....	62
Análise SWOT – Industria Farmacêutica	63
Pontos Fortes	63
Trabalho contínuo diário e contacto com laboratório, os reagentes, os instrumentos e os equipamentos.....	63
Análises de produtos acabados, estabilidades e validação de processos de fabrico ..	63
Utilização do diário de laboratório pessoal e do logbook dos equipamentos	64
Pontos Fracos.....	64
Duração de estágio curto	64
Ausência de contacto com outras áreas da indústria farmacêutica	65
Papel do farmacêutico num laboratório de controlo de qualidade.....	65
Contacto com outros instrumentos e métodos de análise	65
Oportunidades	65
Contacto e manuseamento com equipamentos de ponta e sofisticados.....	65
Conteúdo programático do MICF.....	66
Ameaças.....	66
Presença elevada de funcionários a trabalhar no laboratório de controlo de qualidade e noutros departamentos que não são farmacêutico	66
Conclusão	67
Bibliografia.....	68
Anexos	69

Capítulo I

Co-cristais Farmacêuticos em Quimioterapia Oral

Índice de figuras

Figura 1 - Um princípio ativo e um co-formador estabelecem interações moleculares fracas formando um co-cristal farmacêutico. Um co-cristal também pode ser constituído por mais que um princípio ativo e/ou mais que um co-formador.....	13
Figura 2 - Diferença entre um co-cristal fármaco-fármaco e uma combinação convencional fármaco-fármaco	17
Figura 3 - Estrutura molecular da curcumina	24
Figura 4 - Estrutura molecular do 5-fluorouracilo	25
Figura 5 - Estrutura molecular do 5-fluorocitosina.....	26
Figura 6 - Estrutura molecular do tegafur.....	27
Figura 7 - Estrutura molecular do ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico	28
Figura 8 - Estrutura molecular do gefitinib	29
Figura 9 - Estrutura molecular do erlotinib	30
Figura 10 - Estrutura molecular do 6-mercaptopurina	31
Figura 11 - Estrutura molecular da quercetina.....	32
Figura 12 - Estrutura molecular da baicaleína	33
Figura 13 - Possível co-cristal quaternário com gefitinib, curcumina, erlonitib e baicaleína.	38

Índice de tabelas

Tabela 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) com a percentagem de fármacos no mercado correspondente a cada classe.....	14
Tabela 2 - Exemplos de fármacos com propriedades antineoplásicas em que é possível a formação de co-cristais, os respectivos co-formadores, as relações estequiométricas estabelecidas, as propriedades alteradas (nomeadamente a solubilidade), as referências e o número CCDC	35-37

Abreviaturas

5-FC - 5-Fluorocitosina

5-FU - 5-Fluorouracilo

6-MP - 6-Mercaptopurina

AINE - Anti-inflamatório não esteróide

API - Princípio ativo farmacêutico

BCS - Sistema de classificação biofarmacêutica

CSD - Cambridge Structural Database

DSC - Calorimetria diferencial de varrimento

EGFR - Recetor do fator de crescimento epidérmico

FDA - Food and Drug Administration

FTIR - Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

GRAS - Substância geralmente reconhecida como segura

IR - Espectroscopia de infravermelho

IV - Administração IV

LAG - Moagem assistida por líquido

NCEs - Novas entidades químicas

PXRD - Difração de raios-X de pó

SCXRD – Difração de raios-X de mono-cristal

SNMR - Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

XRD - Difração de raios-X

Resumo

Atualmente com o aumento da esperança média de vida verifica-se um aumento acentuado das taxas de incidência de cancro em populações de todo o mundo. Uma das terapêuticas mais comuns no tratamento do cancro é a quimioterapia, frequentemente realizada com recurso a fármacos citostáticos ou citotóxicos por via IV, maioritariamente acessíveis nos hospitais.

Constata-se que os doentes oncológicos sofrem e desgostam da terapêutica por via IV pois causa muitas complicações físicas e traumas psicológicos. Surge a necessidade de descobrir novos fármacos antineoplásicos orais e/ou desenvolver os que já são administrados por via IV para formulações farmacêuticas orais, de modo a satisfazer o aumento das necessidades dos pacientes com cancro. Além disso, a via oral acrescenta algumas vantagens que não seriam possíveis por outras vias de administração.

A grande parte dos fármacos usados em quimioterapia apresenta uma baixa solubilidade em água, resultando numa fraca absorção e baixa biodisponibilidade oral limitando a eficácia terapêutica. Pelo que coloca-se a seguinte hipótese em estudo de que os co-cristais farmacêuticos poderão tornar-se uma alternativa viável e potencial na conceção de fármacos antineoplásicos, para que possam ser administrados por via oral.

Os co-cristais farmacêuticos conseguem melhorar a solubilidade aquosa dos fármacos e consequentemente podem aumentar a biodisponibilidade. Os co-cristais além de melhorarem a solubilidade, poderão ser úteis no tratamento de cancros resistentes, uma vez que é possível a obtenção de co-cristais com múltiplos fármacos antineoplásicos.

A obtenção de novos co-cristais é bastante complexa e difícil, mas quando conseguida apresenta, normalmente, excelentes resultados. Assim sendo, espera-se no futuro um aumento dos estudos e o desenvolvimento desta área.

Palavras-chaves: Co-cristais farmacêuticos; Cancro; Oncologia; Quimioterapia Oral; Fármacos Antineoplásicos; Solubilidade.

Abstract

Today with the average life expectancy increasing, cancer rates increase among victims worldwide. One of the most common therapies in cancer treatment is chemotherapy, often performed using intravenous administrations of cytotoxic drugs, mostly used in hospitals.

It turns out the cancer patients dislike and suffer with the intravenous therapy because they cause many psychological complications and traumas. There is a need to discover new antineoplastic drugs and/or develop those already intravenously administered for pharmaceutical formulations to benefit the increase of needs from patients with cancer. In addition the oral route adds some advantages that are not possible by other routes.

A large proportion of chemotherapy drugs have low solubility, resulting in low absorption and low bioavailability, limiting their therapeutic efficacy. Therefore the following hypothesis is placed in study that pharmaceutical co-crystals may turn a viable and potential creator of antineoplastic drugs so that can be administered orally.

Pharmaceutical co-crystals can improve the solubility of drugs and therefore may increase bioavailability. Co-crystals, in addition to improving solubility, may be useful in the treatment of resistant cancers, is possible co-crystals with multiple antineoplastic drugs.

Obtaining new co-crystals is quite complex and difficult, but when achieved usually yields excellent results. Therefore, an increase in studies and development of this area is expected in the future.

Keywords: Farmaceutical Co-crystals; Cancer; Oncology; Oral Chemotherapy; Antineoplastic Drugs; Solubility.

I - Introdução

O primeiro co-cristal foi obtido em 1844 pelo químico alemão Friedrich Wöhler, consistia numa relação estequiometria de 1:1 entre a benzoquinona e a hidroquinona, porém a primeira patente de um co-cristal só surge em 1937, e o termo apenas é utilizado pela primeira vez em 1967 [1].

Os co-cristais segundo Aakeroy e Salmon (2015) são “materiais cristalinos estruturalmente homogêneos contendo dois ou mais componentes presentes em quantidades estequiométricas, os componentes são reagentes moleculares neutros sólidos à temperatura ambiente” [4]. Já os co-cristais farmacêuticos contêm um (API) e uma ou mais moléculas na rede cristalina [2]. Diversos autores e entidades definem-os de maneiras diversas, não existindo nenhuma definição absoluta. A Food and Drug Administration (FDA, 2018) define da seguinte forma os co-cristais farmacêuticos: “são materiais cristalinos compostos por duas ou mais moléculas diferentes, tipicamente por o princípio ativo farmacêutico (API) e por os formadores de co-cristais (“co-formadores”), na mesma rede cristalina” [3]. Outros investigadores, como Almarsson e Zaworotko (2004), definem os co-cristais farmacêuticos como “um subconjunto de um grupo muito alargado de cristais multicomponentes que incluem sais, solvatos, clatratos, cristais de inclusão e hidratos” [5]. De todos dentro desse grupo são os co-cristais que têm mais tendência para o *design* racional [102].

A definição de co-cristal não se limita só a dois únicos componentes pois o co-cristal poderá ser um multicomponente [5], ou seja, significa que um co-cristal poderá ter mais que um princípio ativo e/ou mais que um co-formador.

Dentro da rede cristalina dos co-cristais as moléculas estabelecem interações moleculares fracas, mais concretamente por forças não-covalentes, tais como ligações Van der Waals, ligações hidrogénio, ligações π - π e ligações halogéneo [20]. A interação mais comum entre os componentes de um co-cristal é pelas ligações de hidrogénio [1] pois são altamente direcionais e podem ser moduladas pelo meio envolvente [35]. Os compostos que têm predisposição para formar ligações hidrogénio entre si terão maior probabilidade de formar co-cristais.

Os co-formadores de co-cristais são moléculas que devem ser farmacologicamente aceitáveis, não devem ser tóxicos nem provocar efeitos secundários, não devendo também alterar ou interferir com a actividade farmacológica do API [7], têm que ter a capacidade de permanecerem na forma neutra dentro do co-cristal [8]. Os co-formadores poderão ser constituídos por APIs, conservantes, excipientes, vitaminas, minerais, aminoácidos,

biomoléculas, substâncias da lista GRAS “substâncias reconhecidas como seguras) que são geralmente as mais utilizadas na formação de co-cristais farmacêuticos [3, 8], nutracêuticos e flavonóides [101]. Os polifenóis são muito utilizados como co-formadores devido à sua facilidade em estabelecer ligações hidrogénio com outras moléculas [51].

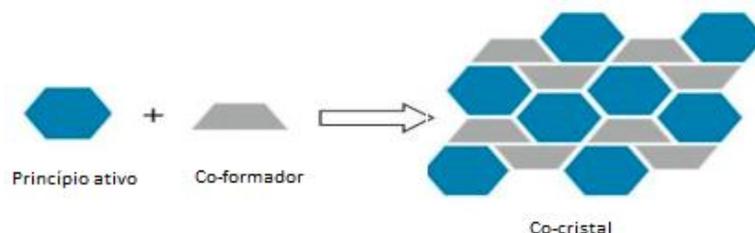


Figura 1 - Um princípio ativo e um co-formador estabelecem interações moleculares fracas formando um co-cristal farmacêutico. Um co-cristal também pode ser constituído por mais que um princípio ativo e/ou mais que um co-formador. (Adaptado de [51])

Uma das tarefas mais difíceis e complexas na co-cristalização é a seleção do “co-formador” e prever como irá interagir com o API [8]. A formação dos co-cristais pode ser conseguida através do *design* racional, sendo importante o estudo dos grupos funcionais do API e dos potenciais co-formadores que podem estabelecer interações intermoleculares [100]. Desta maneira é relevante conhecer bem o co-formador, a sua seleção será baseada pelos seguintes fatores: a probabilidade de reconhecimento molecular ao API, o perfil toxicológico do co-formador e o número de aceitadores e doadores capazes de estabelecer ligações hidrogénio [1].

A principal razão pela qual só menos de um por cento (1%) das novas entidades químicas (NCEs) chegam ao mercado é pelas fracas propriedades biofarmacêuticas [9], sendo que 40% dessas NCEs que chegaram ao mercado apresentam baixa solubilidade aquosa assim e 80% das NCEs em *pipeline* apresentam problemas de solubilidade [90]. A baixa solubilidade aquosa das moléculas farmacológicas é um problema, o maior e mais difícil de resolver na descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco, onde aproximadamente 60 a 70% das novas moléculas pertencem ao sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) de classe II ou classe IV [10].

A maior parte dos APIs são de classe BCS II, apresentam alta permeabilidade e baixa solubilidade aquosa, enquanto os de classe BCS IV exibem baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade [11]. Moléculas da classe II e da classe IV apresentam baixa solubilidade aquosa, o que pode resultar numa má absorção e, conseqüentemente, em reduzida biodisponibilidade, pois uma porção grande do fármaco não consegue entrar na corrente sanguínea [12, 13]. Os fármacos estão limitados na absorção oral pela sua solubilidade, sendo que um aumento da solubilidade é diretamente proporcional a um aumento da absorção oral

[11]. Considera-se que um fármaco apresenta absorção incompleta quando pertence à classe BCS II ou IV e/ou apresenta biodisponibilidade inferior a 85% [20].

Tabela 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) com a percentagem de fármacos no mercado correspondente a cada classe. (Adaptado de [90])

<p><u>Classe I</u></p> <p>Solubilidade alta Permeabilidade alta 35% fármacos no mercado</p>	<p><u>Classe II</u></p> <p>Solubilidade baixa Permeabilidade alta 30% fármacos no mercado</p>
<p><u>Classe III</u></p> <p>Solubilidade alta Permeabilidade baixa 25% fármacos no mercado</p>	<p><u>Classe IV</u></p> <p>Solubilidade baixa Permeabilidade baixa 10% fármacos no mercado</p>

A solubilidade é um dos parâmetros mais importantes a ter em conta na pré-formulação e desenvolvimento de um novo medicamento [98]. A solubilidade influencia diretamente a biodisponibilidade, pois um fármaco com solubilidade $<0,1$ mg/ml a pH 1-7 é um fármaco com biodisponibilidade limitada [60].

Os co-cristais conseguem melhorar as propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas dos APIs, como por exemplo, a taxa de dissolução, a solubilidade, a biodisponibilidade, o ponto de fusão, a compressibilidade, a densidade, a higroscopicidade e a friabilidade [10, 13], sem ocorrer modificações covalentes nas moléculas [10]. As principais modificações dos co-cristais são ao nível da solubilidade, dissolução e biodisponibilidade [13, 101], a grande vantagem reside no facto de não alterarem a actividade farmacológica e não afetarem as propriedades intrínsecas dos APIs [7].

Além dos co-cristais, as substâncias amorfas, sais, solvatos, hidratos e polimorfos podem ser usados para melhorar a solubilidade [7]. Em comparação às substâncias amorfas, os co-cristais são preferíveis de um ponto de vista regulamentar e de produção face à elevada pureza, reprodutibilidade, estabilidade [11] e facilidade em isolar [13].

Tem-se demonstrado que os co-cristais são uma potencial alternativa às formulações farmacêuticas convencionais pouco solúveis, uma vez que aumentam expressivamente a solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis em água [12] e conseguem também o aumento da taxa de dissolução [13]. Um co-cristal será tanto mais solúvel quanto mais alta for a solubilidade dos seus co-formadores [1]. Porém a formação do co-cristal nem sempre

é sinónimo de aumento de solubilidade [7] nem de aumento da taxa de dissolução. Por vezes, ocorre uma diminuição da solubilidade, o que em certos casos poderá ser vantajosa.

O mecanismo subjacente ao aumento da solubilidade por parte dos co-cristais deve-se à força da rede cristalina e à solvatação dos componentes, parâmetros fundamentais na determinação da solubilidade [101]. Para entender o aumento da solubilidade é necessário introduzir os conceitos “*spring and parachute effect*” [11]. “*Spring effect*” é a solubilização repentina do API no meio, conduzindo a um pico de concentração máximo em pouco tempo, superior à sua concentração no estado de equilíbrio [11], enquanto “*parachute effect*” corresponde à descida constante da concentração do co-cristal no meio [12]. David Good e Rodriguez-Hornedo (2010) explicam que através dos valores das constantes eutéticas dos co-cristais (K_{eu}) é possível prever a sua solubilidade [14]. Os pontos eutéticos são indicadores críticos da solubilidade dos co-cristais [101].

A solubilidade de um co-cristal será influenciada pela concentração dos seus co-formadores, as interações intermoleculares estabelecidas e a relação estequiométrica dos componentes do co-cristal [12]. Um co-cristal com menor número de moles do componente mais solúvel terá um menor aumento da solubilidade em comparação com o fármaco puro [12], a solubilidade de um co-cristal 2:1 não será a mesma de um co-cristal 1:1 e, vice-versa.

Como os estudos de biodisponibilidade *in vivo* de fármacos co-cristais são ainda muitos reduzidos [100], será de presumir que, para os co-cristais de fármacos antineoplásicos, estes sejam ainda inexistentes.

Para o fabrico de co-cristais farmacêuticos existem vários processos, o mais simples e óbvio consiste, à escala laboratorial, na cristalização do API na presença do co-formador através da evaporação do solvente [7]. Este método entra na categoria das cristalizações baseadas em solvente, compostas também por adição de anti-solvente, co-cristalização ativa e *slurring* [1]. A evaporação do solvente consiste na dissolução dos constituintes dos co-cristais num solvente, na relação estequiométrica apropriada, e posterior evaporação do solvente [101]. Para a produção de co-cristais de maneira mais eficiente e em grande escala, existe outra classe designada por métodos sólidos, constituída por métodos de moagem, na ausência de solvente denominado por moagem pura [101] ou por moagem em estado sólido [7, 15], e na presença de pequena quantidade de líquido designada por moagem assistida por líquido (LAG) [101], que segundo Steed (2013) provou ser o melhor método para a formação de co-cristais [7, 99]. Existem outros métodos como a cristalização por fusão [7,

[101], a tecnologia de fluidos supercríticos [61, 100, 101], cristalização assistida por ultrassom [100] e técnica *electrospray* [61].

A análise estrutural e das propriedades físico-químicas de co-cristais podem ser efetuadas recorrendo aos seguintes métodos: difração de raios-X de pó (PXRD), que fornecem informação estrutural dos co-cristais [60]; difração de raios-X de mono-cristal (SCXRD), que faz uma caracterização estrutural do co-cristal e representa-o a 3D [7]; espectroscopia de ressonância magnética nuclear (SNMR) [13]; espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), que é uma técnica não destrutiva que deteta vibrações estruturais indicando se houve estabelecimento de ligações não covalentes [60] e alterações na conformação da molécula em comparação com a pura [12]; espectroscopia de Raman, deteta mudanças vibracionais [12]; espectroscopia electrónica de varrimento; calorimetria diferencial de varrimento (DSC), que faz um *screening* rápido da formação do co-cristal [60] e permite a construção de diagramas de fase [1]; termogravimetria (TGA) [100]; entre outros. É impossível através de um único só método comprovar a formação dos co-cristais, é necessário a combinação de vários métodos [60].

O co-cristal farmacêutico também poderá ser constituído por duas moléculas com propriedades farmacológicas, sendo um co-cristal fármaco-fármaco [16], denominado por co-cristal binário, e por um fármaco e um nutracêutico, co-cristal fármaco-nutracêutico, [51], apresentando estes muitos benefícios adicionais. Tem havido um aumento crescente da formulação de medicamentos com vários fármacos. As razões para o desenvolvimento de co-cristais multi-fármacos são inúmeras: a realização de terapias combinadas (por exemplo a associação entre anti-hipertensores), o aumento sinérgico da ação dos fármacos (por exemplo entre anticonvulsionantes, anti-hipertensores com antidislipidémicos), a prevenção da resistência a múltiplos fármacos (por exemplo entre antibióticos, antivirais e antineoplásicos) [16] e a redução dos custos monetários [51]. A tendência crescente dos co-cristais multi-fármacos deve-se à sua utilidade no tratamento de doenças como o VIH, o cancro e a diabetes, é possível atingir diferentes recetores para uma resposta farmacológica eficaz, assim como os custos de produção destes medicamentos ao longo do tempo têm sido cada vez mais reduzidos [17]. Além disso, apresentam vantagens mais específicas como: a redução da dose dos medicamentos; capacidade de combinar diferentes perfis farmacocinéticos e efeitos secundários num único comprimido; os co-cristais são protegidos por patente, podendo prolongar a exclusividade dos APIs das empresas farmacêuticas [88]. Do ponto de vista regulamentar, um co-cristal composto por vários APIs é classificado como um produto de combinação de dose fixa e não um novo API [3].

Porém os co-cristais de multi-fármacos apresentam como grande desvantagem: a conciliação das diferentes doses usadas na terapêutica com a estequiometria dos princípios ativos e dos “co-formadores”, pois grande parte dos co-cristais apresenta uma relação estequiométrica de 1:1 [88], e a dificuldade de quando surge um efeito secundário descobrir qual a molécula responsável [53].

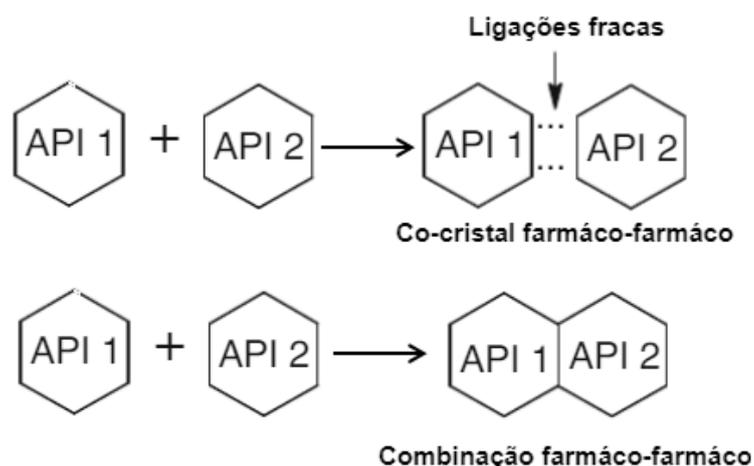


Figura 2 - Diferença entre um co-cristal fármaco-fármaco e uma combinação convencional fármaco-fármaco (Adaptado de [99]).

2 - Breves notas sobre o Cancro

2.1 - Cancro

O cancro corresponde ao crescimento descontrolado de células e a disseminação destas num organismo [18]. Desenvolve-se quando o organismo perde o auto-controlo da multiplicação e do crescimento celular, as células não morrem e crescem descontroladamente levando à formação do tumor [18]. Estas células têm a habilidade de invadir e destruir os tecidos circundantes, podendo também libertar-se do tumor original entrando no sistema linfático e/ou na circulação sanguínea, produzindo novas lesões tumorais noutras partes do corpo, designadas de metástases [19]. O crescimento anormal das células poderá afetar qualquer parte do organismo. Muitos tipos de cancro podem ser prevenidos, evitando a exposição a fatores comuns de risco, como por exemplo o fumo do tabaco, a melhoria de hábitos de vida pouco saudáveis, o meio-ambiente e a alimentação [20].

O cancro pode ser tratado por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia, especialmente se forem detetados precocemente [20]. Além destes tratamentos existem outros, como por exemplo: a imunoterapia, a terapia direcionada, a hormonoterapia e o transplante de células estaminais [21]. A descoberta de novos fármacos e tratamentos contra o cancro tem ganho

destaque nas investigações das últimas décadas [90]. Espera-se que o mercado dos fármacos oncológicos atinja até 2022 o valor de 200 biliões de dólares em todo o mundo [109].

O cancro é a segunda causa de morte em todo o mundo e segundo as previsões da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2018 houve 18 078 957 novos casos de cancro e 9 555 927 mortes devidas ao cancro [22]. Estima-se que o número de novos casos de cancro por ano atinja 23,6 milhões de casos em 2030 [22]. O cancro é definido como a doença do futuro [23], e também do presente, devido ao aumento da sua incidência na população ao longo do tempo, resultante de circunstâncias como o aumento de esperança média de vida, alterações dos estilos de vida e aumento de poluentes carcinogéneos.

Os cancros mais prevalentes em 2018 foram: o cancro do pulmão, o cancro da mama, o cancro colón-rectal, o cancro da próstata, o cancro da pele (sem melanoma) e o cancro do estômago [24]. Os que causaram mais mortes em 2018 foram: o cancro do pulmão, o cancro da mama, o cancro colón-rectal, o cancro do estômago e o cancro do fígado [24]. Nos países desenvolvidos os cancros que mais matam são o cancro do pulmão, no caso dos homens, e o cancro da mama, nas mulheres [24]. Nos países em vias de desenvolvimento o tipo de cancro mais prevalente depende de vários fatores, como a genética, e dos riscos subjacentes predominantes [24].

2.2 - Quimioterapia

Segundo a Sociedade de Pneumologia Portuguesa (2006), a quimioterapia “é o tratamento com medicamentos antineoplásicos, que destroem as células malignas, impedindo o seu crescimento ou a sua multiplicação, e que atuam em um ou mais pontos do seu ciclo de vida” [25]. Estes medicamentos antineoplásicos são fármacos que interferem na divisão e na proliferação celular das células tumorais, nomeadamente na síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e/ou na mitose [6].

Os principais objetivos da quimioterapia são: “a cura, o controlo e a palição” [26] da massa tumoral, biologicamente pretende-se a destruição das células tumorais, impedir a proliferação e a metastização. A quimioterapia é preferida à cirurgia e à radioterapia pois consegue combater os cancros localizados e metastáticos, também consegue eliminar as células tumorais microscópicas que poderiam originar metástases, que o cirurgião não consegue ver e/ou remover durante o processo cirúrgico [90].

A quimioterapia é maioritariamente realizada em meios hospitalares, na forma de internamento ou ambulatório, ou poderá ser realizado em domicílio, em algumas situações específicas [19]. A escolha de onde é efetuada depende do esquema de tratamento, do

estado do doente e do tipo de tumor. A quimioterapia pode ser realizada recorrendo às seguintes vias de administração: oral, endovenosa, subcutânea, intramuscular, intracavitária [19], intraperitoneal e intratecal [6].

As principais limitações da quimioterapia são a elevada toxicidade dos fármacos administrados, a ocorrência de possíveis resistências das células tumorais aos fármacos e os imensos efeitos secundários provocados ao organismo [19]. Os efeitos secundários que podem aparecer com mais frequência são: anemia, perda de apetite, fadiga, alopecia, infeções e neutropenia, neurotoxicidade, náuseas e vômitos, dor, problemas de sono, trombocitopenia, mucosites, diarreia, obstipação, alterações do paladar e olfacto, dispneia, petéquias, equimoses, hematuria, leucopenia, pancitopenia, estomatites, gastrites, entre outros. [6, 19, 21] Estes efeitos secundários dependem de vários fatores, nomeadamente, do tipo de fármaco e do regime terapêutico, variando a sua presença e frequência consoante a genética dos doentes.

De acordo com o Prontuário Terapêutico Português (2011), existem três subgrupos pertencentes ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores que são: fármacos “citotóxicos, hormonas e anti-hormonas e fármacos imunomoduladores” [28] definindo que os fármacos citotóxicos ou citostáticos, podem também ser denominados antineoplásicos ou anticancerígenos, e que “são utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou mostraram-se ineficazes, ou ainda como adjuvantes da cirurgia ou da radioterapia como tratamento inicial” [28]. Porém, fármacos citotóxicos e citostáticos diferem na sua definição e nas suas funções. Os citostáticos param o ciclo de divisão das células tumorais, enquanto os citotóxicos induzem toxicidade nas células tumorais provocando a sua morte [6].

Os fármacos citotóxicos normalmente são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, existindo as seguintes subclasses de fármacos:

- Agentes alquilantes como busulfano, ciclofosfamida, clorambucilo, estramustina, cisplatina e carboplatina [6, 28, 29];
- Antimetabolitos:
 - Análogos do ácido fólico como o metotrexato [28];
 - Análogos de purina como a 6-mercaptopurina (6-MP) [28];
 - Análogos da pirimidina como o 5-fluorouracilo (5-FU) [28].
- Citotóxicos que intercalam-se no ADN, a maioria são antibióticos antitumorais como doxorrubicina, daunorrubicina e epirrubicina [6, 28, 29];
- Inibidores da topoisomerase I como irinotecano e topotecano [6, 28];

- Inibidores da topoisomerase II como etoposido e teniposido [6, 28];
- Inibidores dos microtúbulos como alcalóides da Vinca, paclitaxel, docetaxel e eribulina [6, 28, 29];
- Inibidores das tirosinases como imatinib, lapatinib, gefitinib e erlonitib [28].

2.3 - Administração de Fármacos Antineoplásicos

Uma revisão sistemática realizada, afirma que os pacientes a realizar quimioterapia preferem a via oral face à via IV [87]. O desenvolvimento de fármacos antineoplásicos por via oral está a tornar-se cada vez mais comum [30], apesar de o tratamento oral não estar disponível em todos os tipos de cancro e/ou para todos os pacientes.

Em 2003 apenas 5% dos fármacos antineoplásicos estavam disponíveis em formulações orais [31]. Espera-se que num futuro próximo ocorra um incremento do número de fármacos citotóxicos que possam ser administrados por via oral, para que possa ocorrer uma troca gradual e racional da via de administração convencional (IV) para a via oral.

A administração de fármacos antineoplásicos mais comum é por via endovenosa devido à rápida ação terapêutica, pois é a via mais rápida de administração com uma biodisponibilidade de aproximadamente 100% [32]. Esta via de administração obriga a hospitalizações frequentes, sendo muitas vezes necessário realizar visitas longas a um hospital central longe do local de residência [90].

Na maior parte dos casos, a administração oral poderá ser a via preferível ou alternativa à via IV, uma vez que apresenta inúmeras vantagens para os pacientes. No entanto, uma das limitações para que não aconteça frequentemente, deve-se à baixa solubilidade aquosa dos fármacos antineoplásicos [32], que conduz a uma baixa biodisponibilidade, ou seja, a absorção do API pelo organismo é baixa, o que se traduz numa reduzida eficácia da terapêutica, devido às baixas concentrações de fármaco na corrente sanguínea.

A administração oral de APIs antineoplásicos é um desafio devido às suas propriedades físicas e químicas e às barreiras fisiológicas existentes [8]. A maior parte dos fármacos antineoplásicos orais são fracamente solúveis em água, cerca de 90% pertencem à classe BCS II e IV [20]. A baixa solubilidade dos fármacos oncológicos requerem um aumento das doses administradas, como consequência ocorre um aumento dos efeitos secundários. A solução passa por aumentar a solubilidade através de diversas estratégias, como a formulação de co-cristais.

A via oral apresenta as seguintes vantagens face à via IV:

- Eliminação do *stress* e do desconforto associados aos tratamentos por via IV, a toma de medicamentos por via oral torna o tratamento muito menos invasivo e doloroso [90];
- Permite uma maior flexibilidade do que os tratamentos intravenosos, uma vez que os pacientes podem tomar a medicação em casa (em domicílio) [20, 30, 90], provoca um efeito emocional positivo, uma vez que os doentes podem estar em casa e mantêm a sua autonomia no dia-a-dia;
- A administração oral é mais económica e as formulações farmacêuticas orais são mais fáceis de transportar e armazenar [90];
- Pode diminuir o esforço económico dos hospitais pois deixa de ser necessário haver tantos técnicos especializados para efetuarem as administrações IVs dos fármacos e a preparação das mesmas [90];
- Os fármacos orais melhoram a qualidade de vida, principalmente em doentes com cancro incuráveis, quando a eficácia e os efeitos secundários são semelhantes tanto por via oral como por via IV [30];
- Evita-se os problemas de colocação do cateter e do acesso às veias, eliminando a dor e o desconforto, as reações ao longo do trajeto da veia e as reações locais imediatas, resultantes de certos fármacos quando administrados por via IV [90];
- Evicção do extravasamento de medicamentos para o espaço extravascular que provocam necrose local [90];
- A administração oral evita tromboembolismos e infeções, resultantes dos tempos prolongados da administração IV [20, 30];
- Permite que o doente lide mentalmente melhor com a doença [30];
- Possibilita que a quimioterapia seja realizada em horários contínuos, o que é impossível por a via IV devido à elevada toxicidade dos citotóxicos. Na via IV é administrado a dose máxima tolerada do citotóxico para matar as células cancerígenas num curto período de tempo, não havendo durante algumas semanas administrações. Por outro lado os excipientes usados nas formulações IV podem contribuir para provocar toxicidade [20, 30];
- Mantém a concentração do fármaco constante nas células tumorais, por longos períodos [20].

A via oral apresenta também limitações e desvantagens, assim como a via IV mostra vantagens. A escolha da via de administração depende do tipo de cancro, do plano terapêutico, da pessoa em causa e do tipo de fármaco.

No entanto, existem inúmeros desafios e preocupações quanto à quimioterapia oral como:

- A adesão do paciente ao tratamento, a monitorização/avaliação da terapêutica e detecção de efeitos secundários/reações adversas [31];
- A variabilidade na absorção dos fármacos e conciliação do regime terapêutico [34];
- A responsabilidade da toma dos medicamentos passa a ser do paciente, dos seus cuidadores e/ou dos seus familiares, o hospital deixa de ser responsável [31];
- Perceção, por parte dos doentes, os profissionais de saúde e as empresas farmacêuticas, que a quimioterapia oral é menos eficaz que a IV [87]. Poderá haver a suposição que fármacos injetados por via IV sejam sempre a melhor opção;
- Interações do medicamento com outros medicamentos e com alimentos [34];
- A educação do doente é fundamental, dos seus cuidadores e dos profissionais de saúde, o farmacêutico poderá aqui ter um papel importante no aconselhamento farmacêutico e na dispensa de medicamentos antineoplásicos orais na farmácia [31];
- Os novos medicamentos antineoplásicos orais têm visto, por parte das autoridades regulamentares, a restrição das suas indicações terapêuticas para o uso pretendido [87];
- A maior parte dos novos medicamentos antineoplásicos orais são novas formulações farmacêuticas de fármacos já existentes, sendo considerados genéricos de baixo preço, para as empresas farmacêuticas não têm relevância nas vendas [31].

Em 2013, Bedell acreditava que os novos agentes antineoplásicos orais poderiam apresentar poucos efeitos secundários e tóxicos, podendo ser utilizados para administrações de longo prazo [31] e de acordo com Mazzaferro *et al.* (2013) “a maioria dos fármacos antineoplásicos orais não baseia-se em novas moléculas, mas sim em novas formulações dos fármacos já utilizados para administração IV” [87], por isso será de presumir que os fármacos antineoplásicos já utilizados por via IV possam ser convertidos em fármacos orais, por exemplo, através da descoberta de co-cristais desses APIs.

No entanto, é necessário frisar que os fármacos antineoplásicos apresentam margens terapêuticas estreitas e curvas dose-resposta elevadas [20], logo quando ocorre o desenvolvimento de formulações farmacêuticas é fundamental que estes tenham uma absorção bastante completa e estável.

Associado a isto, a administração de fármacos antineoplásicos não é só influenciada por limitações a nível farmacêutico como a solubilidade, a dissolução, a permeabilidade e a biodisponibilidade, existem várias outras barreiras, como por exemplo, limitações endógenas

fisiológicas e dos pacientes [108], às quais é necessário ter em atenção aquando da formulação. Estes obstáculos podem ser vários, os mais comuns são: inativação intracelular do fármaco por enzimas metabolizadoras; o genótipo dos pacientes; transportadores de proteínas e de efluxo dos fármacos, alguns são responsáveis pelas resistências aos fármacos antineoplásicos administrados oralmente como a glicoproteína P que aparece nos tumores e eliminam fármacos como inibidores das tirosinacinasas (erlonitib e gefitinib), paclitaxel, etoposido, doxorrubicina e irinotecano [108]; heterogeneidade das células tumorais; problemas de estabilidade e de toxicidade dos fármacos; condições e variabilidade do trato gastrointestinal [87]; efeito da alimentação e de bebidas [20]. A formulação de fármacos antineoplásicos é uma verdadeira dor de cabeça pois é necessário ter em conta uma infinidade de fatores.

3 - Co-cristais de fármacos antineoplásicos

Em seguida estão presentes alguns fármacos com propriedades antineoplásicos que devido às suas propriedades físico-químicas, fraca solubilidade e/ou fraca permeabilidade, tentou-se a pré-formulação destes em co-cristais com vista a melhorar as suas fraquezas. Realizou-se uma pesquisa na “Cambridge Structural Database” (CSD) de forma a averiguar se os co-cristais estão depositados. A CSD é um repositório de estruturas cristalinas de moléculas.

No fim da obtenção de um co-cristal é necessário realizar vários testes para avaliar as seguintes propriedades: moleculares (cristalinidade, polimorfismo, permeabilidade, solubilidade, etc.); biofarmacêuticas (farmacocinética, biodisponibilidade, farmacodinamia e estudos toxicológicos); intrínsecas (dissolução, higroscopicidade, estabilidade) [88]. Os exemplos a seguir enumerados focam-se somente nos testes de solubilidade e/ou dissolução.

3.1 - Curcumina

A curcumina (Figura 3) é um composto fenólico natural, o principal componente presente no rizoma da planta *Curcuma longa* [27]. Os seus efeitos foram estudados em múltiplos alvos com eficácia clínica e terapêutica comprovada em várias doenças como a SIDA, a malária, a doença de alzheimer, o cancro, a inflamação e no tratamento do mieloma múltiplo humano [37], tem propriedades anti-oxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias [38], resumidamente é dos compostos com propriedades imunomoduladores mais bem estudadas [71].

Por enquanto, não é um fármaco terapêutico aprovado devido à sua fraca solubilidade aquosa [101], que resulta numa baixa absorção oral e, conseqüentemente, numa baixa biodisponibilidade, que diminui o efeito terapêutico pretendido. A curcumina está classificada como fármaco da classe IV da BCS [38].

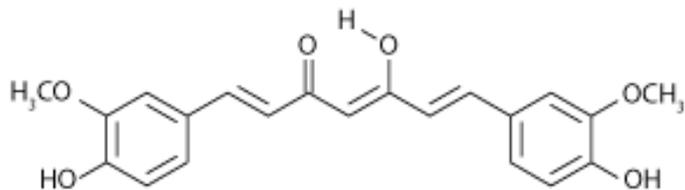


Figura 3 - Estrutura molecular da curcumina (Adaptado de [27]).

Chow *et al.* (2014) criaram um co-cristal de curcumina com floroglucinol na relação estequiométrica de 1:1, porém o co-cristal não apresentou melhorias nas taxas de dissolução, embora o floroglucinol seja muito solúvel em água [33]. Esta é a prova sustentada que os co-cristais também podem diminuir a taxa de dissolução, porém é menos comum. Este co-cristal foi produzido por evaporação do solvente [33].

Sathisaran e Dalvi (2017) produziram outros co-cristais com melhores taxas de dissolução nomeadamente curcumina com hidroxiquinol (1:1 e 1:2) [12, 107]. O co-cristal na proporção estequiométrica de 1:2 aumentou mais a dissolução em comparação com o co-cristal 1:1 e a curcumina pura. [107]

Sahphui *et al.* (2011) obtiveram co-cristais de curcumina com resorcinol (1:1) e de curcumina com pirogalhol (1:1), que apresentaram respetivamente cinco e doze vezes maior taxas de dissolução que a curcumina pura [12, 52], sendo estes obtidos por moagem assistida por líquido (LAG) [52]. O co-cristal de curcumina com pirogalhol tem um interesse adicional pois o pirogalhol apresenta atividade antineoplásica [70], poderá ser útil na potenciação da terapêutica devido à associação de dois compostos que poderão ter o mesmo efeito terapêutico, sendo um co-cristal fármaco-fármaco.

Wong *et al.* (2018) obtiveram uma série de co-cristais de curcumina com: catecol (1:1), resorcinol (1:1), hidroquinona (1:1), pirogalhol (1:1) e hidroxiquinol (1:1), através do processo de evaporação do solvente [69]. Porém, só o co-cristal curcumina com hidroxiquinol (1:1) teve um aumento acentuado da taxa de dissolução em comparação com a curcumina pura, todos os outros co-cristais obtiveram valores inferiores, segundo Wong (2018) é o co-cristal que tem mais hipóteses de vir a ser desenvolvido no futuro [69].

Os compostos fenólicos, alguns anteriormente enumerados, são utilizados muitas vezes como co-formadores da curcumina pois apresentam efeitos sinérgicos que potenciam a atividade antineoplásica da curcumina [69].

Segundo Sanphui (2018), outros co-formadores podem ser utilizados para criar co-cristais com a curcumina nomeadamente: metil-parabeno (1:1) [27], pode ser útil a formação de um co-cristal com um conservante; 4,4-bipiridina N, N'-dióxido (1:1) [27, 73]; 2-aminobenzimidazol (1:1) [27, 71]; nicotinamida (1:1); isonicotinamida (1:1 e 1:2) [27, 72]; piperazina (1:1 e 2:1) [27, 72] e piperidina (1:1) [27, 72], assim como alguns fármacos conseguem criar co-cristais com a curcumina, como por exemplo os anti-inflamatórios naproxeno (1:1) e ibuprofeno (1:1). [27, 72]

Existe uma patente aprovada dos co-cristais de curcumina com 2-aminobenzimidazol com indicação antineoplásica e antiviral contra o HSV-1 [71]. Foi demonstrado que o co-cristal curcumina com 2-aminobenzimidazol apresentou efeitos antineoplásicos superiores [27].

3.2 - 5-Fluorouracilo, 5-Fluorocitosina e Tegafur

O 5-Fluorouracilo (5-FU) (Figura 4) é um fármaco antineoplásico do grupo antimetabolito, análogo da pirimidina [42]. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que impede a síntese de ADN através da inibição da síntese do timidilato sintetase, que é essencial para a formação do ADN [39]. Segundo a FDA, tem como principal indicação para o tratamento do cancro do cólon e do reto, o adenocarcinoma da mama, o cancro gástrico e pancreático [40], em Portugal é utilizado como adjuvante no tratamento do cancro gastrintestinal e da mama [28], poderá também ser usado no cancro da pele [43]. É frequentemente administrado por injeção, uma vez que apenas uma pequena percentagem é absorvida quando administrada por via oral [8], apesar disto é um fármaco da classe BCS III [41]. A baixa permeabilidade pode influenciar a absorção do fármaco [98]

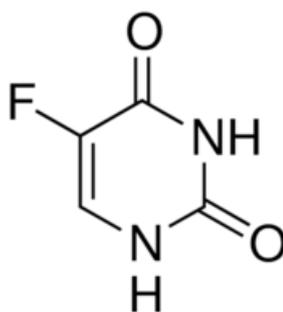


Figura 4 - Estrutura molecular do 5-Fluorouracilo (Adaptado de [9]).

O 5-FU poderá formar ligações de hidrogénio através dos dois aceitadores (C=O) e dois dadores (N-H) existentes na sua estrutura molecular.

Num estudo realizado com o intuito de melhorar a permeabilidade do 5-FU obtiveram-se três co-cristais com os seguintes co-formadores: ácido 3-hidroxibenzoico (1:1), ácido 4-aminobenzoico (1:1) e ácido cinâmico (1:1) [42]. Foram produzidos por o processo de moagem assistida por líquido [42]. Todos os co-cristais mostraram um aumento da permeabilidade, sendo o co-cristal 5-FU com ácido cinâmico (1:1) o que aumentou mais a permeabilidade em comparação com o 5-FU puro [42].

Mais tarde Kumar *et al.* (2018) obtiveram um co-cristal de 5-FU com a hidroquinona numa relação estequiométrica de 1:1, foram preparados através do método de moagem assistida por líquido [43]. Não foram realizados estudos de dissolução, apenas constataram que houve um aumento da permeabilidade com o co-cristal [43].

Ao longo do tempo, outros investigadores demonstraram a formação de co-cristais de 5-FU com diferentes co-formadores, tais como: citosina (1:1) [80], 1-metilcitosina (1:1) [81], teofilina (1:2) [82], ureia (1:1) [83], tiourea (1:1) [83], 2,2'-bipiridina (1:1) [83] e 4,4'-bipiridina (1:1) [83].

Delori *et al.* (2013) obtiveram co-cristais de 5-FU com acridina (2:1 e 1:1), fenazina (2:1) e 4,4-bispiridileno (1:1), podendo estes apresentar melhores perfis de dissolução que o 5-FU puro [74].

Como a administração oral do 5-FU apresenta baixa biodisponibilidade impulsionou-se a criação da 5-fluorocitosina (5-FC) (Figura 5), um pró-fármaco antineoplásico do 5-FU [34]. Inicialmente muito utilizado como antifúngico, o seu mecanismo de ação consiste na conversão dentro das células no composto ativo 5-FU [45]. Está indicado para o tratamento do cancro do cólon, do pâncreas e da mama [45].

É um fármaco da classe BCS I, apresenta uma elevada absorção oral mas diversos problemas físico-químicos impedem a sua aplicação em formas farmacêuticas sólidas [44].

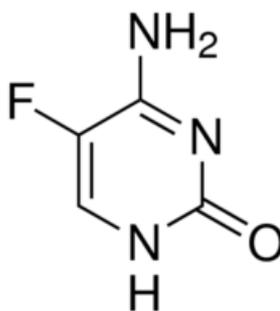


Figura 5 - Estrutura molecular da 5-Fluorocitosina (Adaptado de [9]).

Num estudo realizado por Cecília da Silva *et al.* (2014) ocorreu a criação de 6 co-cristais de 5-FC através do processo de evaporação do solvente [8]. Os co-formadores utilizados foram: o ácido málico (1:1), ácido adípico (1:1), ácido tereftálico (1:1), ácido succínico (1:1) e ácido benzóico (1:1), todos numa relação equimolar, também foi criado um co-cristal multi-API de 5-FC com 5-FU numa relação estequiometria de 1:1 [8]. Apresenta como grande vantagem a potenciação conjunta do efeito terapêutico, devido à conversão da 5-FC em 5-FU, uma vez que os dois APIs têm propriedades antineoplásicas.

Outro pró-fármaco do 5-FU é o Tegafur (Figura 6), um medicamento antineoplásico aprovado [46]. Poderá ser usado no tratamento do cancro cólon-rectal, do cancro da mama, do cancro gastrointestinal, do cancro pancreático, do cancro da cabeça e do pescoço [47]. É um fármaco da classe I [20] e apresenta a vantagem de poder ser administrado por via oral, com menores efeitos secundários que a administração por via IV do 5-FU [49]. Existem também combinações do tegafur como por exemplo: tegafur-uracilo (4:1); tegafur-gimeracil-oteracil com a designação de Teysuno[®] [48].

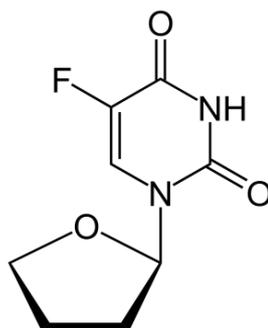


Figura 6 - Estrutura molecular do tegafur (Adaptado de [50]).

Porém, o tegafur apresenta algumas propriedades problemáticas que condicionam a sua solubilidade como uma absorção oral variável e um tempo de meia-vida curto [50].

De maneira a contornar estes problemas Srinivasulu Aitipamula *et al.* (2014) criaram cinco co-cristais de tegafur com os seguintes co-formadores: a nicotinamida (1:1), a isonicotinamida (1:1), o ácido 4-hidroxibenzoico (1:1), o pirogalhol (1:1) e, por fim, um co-cristal mono-hidratado com a teofilina (1:1) [50]. Foram preparados por evaporação do solvente e por moagem em estado sólido [50]. Os co-cristais de tegafur com a nicotinamida, a isonicotinamida e o pirogalhol demonstraram um aumento da solubilidade e dos perfis de dissolução em comparação ao tegafur puro, enquanto os co-cristais de tegafur com o ácido 4-hidroxibenzoico e a teofilina apresentaram uma diminuição da solubilidade [50].

Por observação da estrutura molecular do 5-FU, da 5-FC e do tegafur é possível deduzir que há grande probabilidade de ocorrer a formação de co-cristais devido aos grupos N-H e C=O, estabelecadores de ligações hidrogénio.

Moléculas compostas por um esqueleto/núcleo de purinas ou pirimidina, como o 5-FU e 5-FC apresentam facilidade em estabelecer ligações hidrogénio [80], porém não são muito estudadas na formação de co-cristais [74] o que é surpreendente dado as suas diversas aplicações nomeadamente com o ADN e o seu uso em certas patologias.

3.3 - Ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico

O ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico (Figura 7) tem sido associado em inúmeros estudos como um novo potencial fármaco na terapia de doenças imunodeficientes, antivirais e cancerígenas [51].

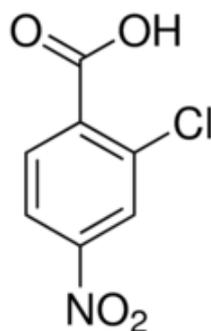


Figura 7 - Estrutura molecular do ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico (Adaptado de [15]).

Nechipadappu *et al.* (2017) obtiveram um co-cristal farmacêutico de ácido flufenâmico, também de classe BCS II, com o ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico (1:1), permitiu aumentar a solubilidade em comparação aos seus respectivos fármacos puros [53]. O ácido flufenâmico é um anti-inflamatório não esteróide. Os AINEs poderão ter um papel de prevenção no desenvolvimento de cancros e inibição de mediadores e citocinas pró-inflamatórias associadas ao cancro, através do impedimento da inflamação [85], também conseguem ser úteis na inibição dos receptores de andrógeno envolvidos em cancros da próstata e na hiperplasia benigna da próstata [86]. Poderá ser útil a utilização combinada com o ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico num co-cristal, no tratamento deste cancro e de outros tipos.

Alguns anos antes, Andreas Lemmerer *et al.* (2010) obtiveram um outro co-cristal de ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico com nicotinamida, numa relação estequiométrica de 1:1, através da moagem assistida por líquido [15]. Este co-cristal é termicamente mais estável que

o fármaco puro, uma vez que o seu ponto de fusão é superior [15], no entanto não existem referências quanto à solubilidade e dissolução deste co-cristal.

3.4 - Gefitinib

O gefitinib (Figura 8) é um fármaco antineoplásico oral com o nome comercial de Iressa[®], utilizado no tratamento de pacientes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, localmente avançado ou metastático, que realizaram anteriormente quimioterapia, e no tratamento do cancro da mama [54, 55]. Pertence à classe dos inibidores das tirosinacinasas [28], pois inibe competitivamente, potente e seletivamente a tirosinacinaase do EGFR (recetor do factor de crescimento epidérmico), atuando nas células cancerígenas que apresentam uma mutação nos genes responsáveis pela produção da proteína EGFR [54, 55].

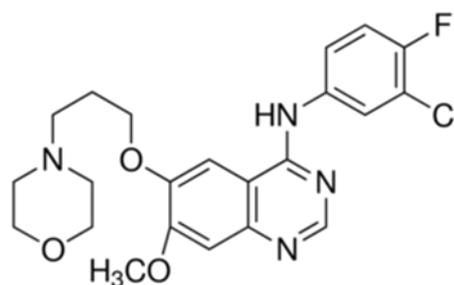


Figura 8 - Estrutura molecular do gefitinib (Adaptado de [55]).

O gefitinib é permeável mas apresenta baixa solubilidade aquosa, é um fármaco da classe BCS II [32]. Quando administrado por via oral é lentamente absorvido, tendo uma baixa biodisponibilidade, de cerca 60% [55].

Foi demonstrado que o gefitinib é um excelente candidato para a formação de co-cristais com ácidos orgânicos, devido à elevada probabilidade de formar ligações de hidrogénio [56], correspondente à presença de grupos N-H, C-H, C-O, F e Cl na sua estrutura molecular.

O investigador Gonnade (2015) afirma que os co-cristais de gefitinib obtidos mostraram um aumento da solubilidade, uma melhoria dos perfis de dissolução e da biodisponibilidade em comparação com o gefitinib puro e outras formas conhecidas de gefitinib [76]. Uma vez que a patente é protegida, os autores não revelam os co-formadores utilizados para a formação dos co-cristais de gefitinib.

De forma a diminuir alguns efeitos tóxicos nos rins, síndromes nefróticas e hipertensão provocados por o gefitinib, Shridhar Thorat *et al.* (2016) tentaram a sua co-

cristalização com a furosemda, um potente diurético da ansa. Porém, tal não foi possível uma vez que ocorreu a formação de sais hidratados com propriedades físico-químicas inferiores ao gefitinib puro, como a solubilidade e a dissolução [75].

3.5 - Erlotinib

O erlotinib (Figura 9) é um fármaco antineoplásico, com o nome comercial Tarceva[®] [57]. Pertence à classe dos inibidores da tirosinacinasas [28] e o seu mecanismo de acção consiste na inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) [57]. Tem indicação terapêutica principalmente no tratamento do carcinoma pulmonar avançado de células não-pequenas e do cancro do pâncreas, poderá ser usado também em leucemias e outros tipos de cancro [57].

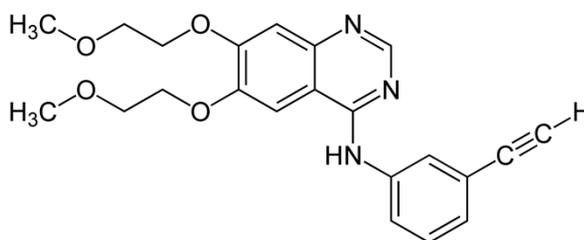


Figura 9 - Estrutura molecular do erlotinib (Adaptado de [58]).

É um fármaco da classe BCS II [103], caracterizado por uma fraca solubilidade aquosa, sendo urgente a necessidade de obter novas formas farmacêuticas, como os co-cristais, de modo a aumentar a sua solubilidade aquosa e conseqüentemente a biodisponibilidade.

Os investigadores Sanphui *et al.* (2016) obtiveram três co-cristais de erlotinib: erlotinib com ácido glutárico monohidratado (1:1), erlotinib com ureia (1:1) e erlotinib com ácido succínico monohidratado (1:1) [58]. Não foram realizados estudos *in vitro* nestes co-cristais, por isso não é possível inferir acerca do aumento da solubilidade ou da taxa de dissolução.

3.6 - 6-Mercaptopurina

A 6-mercaptopurina (6-MP) (Figura 10) é um fármaco antineoplásico do grupo dos antimetabolitos com estrutura análoga às purinas, com propriedades imunossupressoras e antitumorais [59], usada também no tratamento de artrite reumatóide e doença intestinal inflamatória [95]. O mecanismo de ação consiste no bloqueio da síntese de anéis purina [91], o que impossibilita a formação das purinas que são essenciais para a criação dos ribonucleotídeos [92] para posterior formação de ADN.

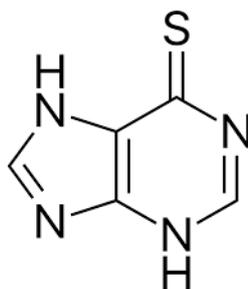


Figura 10 - Estrutura molecular da 6-Mercaptopurina (Adaptado de [94]).

É frequentemente administrada por via oral porém apresenta uma absorção oral muito baixa (5-35%) e heterogênea [89] devido à sua fraca solubilidade aquosa que confere-lhe o estatuto de classe II na BCS [92]. A via IV é uma alternativa dolorosa pois a solução injetável é alcalina e muito irritante [93].

Com o intuito de aumentarem a biodisponibilidade oral, os investigadores Wang *et al.* (2015) obtiveram um co-cristal de 6-MP com isonicotinamida (1:1) [94]. Após estudos de dissolução, observou-se um aumento da taxa de dissolução e, conseqüentemente, uma maior biodisponibilidade oral em comparação à 6-mercaptopurina [94].

Uns anos antes, Lin-Lin Xu *et al.* (2012) obtiveram com sucesso co-cristais de 6-MP com ácido 4-hidroxibenzoico (1:1) e 6-MP com ácido 2,4-hidroxibenzoico (1:1), com aumentos das taxas de dissolução e de solubilidade aquosa em comparação com a 6-MP [95], que à partida significa um aumento da biodisponibilidade oral.

Já em 2014, Jia Yao *et al.* (2014) produziram três co-cristais iônicos de 6-MP com trifluorometanossulfonato de zinco ($Zn(CF_3SO_3)_2$) [96]. Ambos os co-cristais foram preparados por evaporação lenta do solvente. Demonstraram um aumento da solubilidade aquosa aparente e da taxa de dissolução, concluíram que apresentam valores de solubilidade similares aos co-cristais de Lin-Lin Xu *et al.*, (2012; 6-MP com ácido 4-hidroxibenzoico e 6-MP com ácido 2,4-hidroxibenzoico) [96].

3.7 - Quercetina

A quercetina (Figura 11) é o flavonóide, concretamente um flavonol, mais abundante na natureza [62]. Encontra-se presente em muitas plantas e em alimentos como maçãs, tomates, cebolas, etc., e apresenta inúmeras atividades farmacológicas nomeadamente antineoplásicas, anti-inflamatórias e antivirais [62].

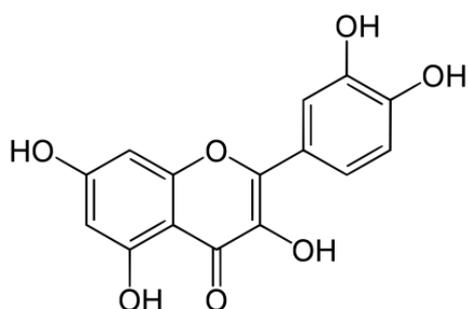


Figura 11 - Estrutura molecular da quercetina (Adaptado de [62]).

Apesar de ser muito comum em alimentos consumidos no dia-a-dia, a quercetina é pouco absorvida devido à sua fraca solubilidade aquosa, o que conduz a uma muito baixa biodisponibilidade, aproximadamente de 2%, enquadra-se na classe BCS II [62]. A quercetina ainda não foi aprovada por as autoridades regulamentares como fármaco devido aos problemas farmacocinéticos como a baixa biodisponibilidade e solubilidade aquosa [104].

Adam Smith *et al.* (2011) criaram quatro co-cristais de quercetina: quercetina com cafeína (1:1); quercetina com cafeína+metanol (1:1) (co-cristal solvato); quercetina com isonicotinamida (1:1); quercetina com teobromina (1:1) [64]. Cada um dos co-cristais melhorou as suas propriedades farmacocinéticas, aumentou a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade oral, em comparação com a quercetina pura [64]. Os co-cristais foram produzidos pelo “método pasta” (*slurry method*) [64].

Mais tarde Karan Vasisht *et al.* (2016) obtiveram dois co-cristais de quercetina: quercetina com nicotinamida (1:1) e quercetina com ácido picolínico (1:1) [77]. Estes demonstraram um aumento da taxa de dissolução e da solubilidade em comparação ao fármaco puro [77].

Assim como, Heather Clarke *et al.* (2010) conseguiram obter um co-cristal de quercetina com teobromina di-hidratada (1:1) [78], porém este é um co-cristal hidratado e não foram relatados estudos de dissolução.

Um novo co-cristal patenteado em 2009 é composto por quercetina e metformina (1:2) [105], um fármaco antidiabético oral. Nos estudos *in vitro* e *in vivo* mostrou uma solubilidade superior e um aumento da taxa de dissolução, é referido na patente que a principal indicação é para síndromes metabólicas [105]. Porém, não é impedimento a sua formulação como co-cristal antineoplásico uma vez que a metformina pode apresentar propriedades antitumorais, prova disso, é um estudo que sugere que os doentes com diabetes *mellitus* 2 têm menor risco de desenvolver cancro quando tratados com metformina [106].

Os 5 grupos OH, o oxigénio cíclico aromático e o grupo ceto no anel C fazem da quercetina um excelente formador de ligações H.

3.8 - Baicaleína

A baicaleína (Figura 12) é também um flavonóide, concretamente 5,6,7 – trihidroxiflavona, isolada das raízes da planta *Scutellaria baicalensis* Georgi, muito utilizada na medicina tradicional chinesa com o nome Huang Qin [65]. É conhecida por apresentar diferentes propriedades farmacológicas e biológicas, sendo as mais comuns as atividades antineoplásicas, anti-inflamatórias, propriedades neuroprotectoras, antibacterianas e anti-VIH [65]. Recentemente tem sido estudado, na universidade de Yale, a sua utilização no tratamento do cancro em conjunto com mais 3 ervas (raiz de alcaçuz, de peónia e de tâmara chinesa), a que denominou-se por PHY906 [84].

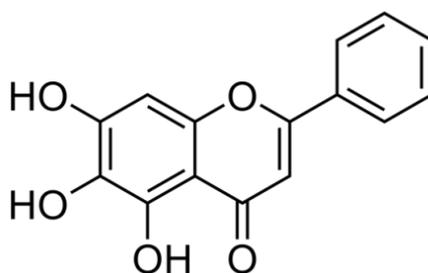


Figura 12 - Estrutura molecular da Baicaleína (Adaptado de [66]).

Por ser uma molécula com fraca solubilidade aquosa e permeabilidade, o que resulta numa reduzida absorção oral, está classificada como pertencente à classe BCS IV [66, 97]. Será importante encontrar formulações orais sólidas alternativas para melhorar as propriedades farmacocinéticas da baicaleína.

A baicaleína possui inúmeros locais aceitadores e dadores de ligação hidrogénio [2] como os grupos O-H, C=O e o oxigénio cíclico aromático, ou seja, apresenta uma grande probabilidade em formar co-cristais.

Num estudo realizado por Bingqing Zhu *et al.* (2017), foram obtidos por evaporação lenta do solvente cinco co-cristais de baicaleína: baicaleína com isoniazida (1:1); baicaleína com isonicotinamida (1:2); baicaleína com cafeína (2:1); baicaleína com teofilina+metanol (1:2); baicaleína com teofilina tri-hidratada (1:2) [67], em todos os co-cristais houve um incremento das propriedades como a solubilidade e dissolução. A que obteve melhor perfil farmacocinético foi a baicaleína com cafeína (1:1), e por conseguinte, uma biodisponibilidade

muito superior à baicaleína pura [67]. A excelente solubilidade obtida do co-cristal, poderá dever-se à forte solubilidade aquosa da cafeína, uma vez que é um fármaco de classe BCS I [68] e sendo um excelente estimulante do SNC torna-se um promissor fármaco para a sua combinação num co-cristal.

Um co-cristal de baicaleína com teofilina (1:1) também melhorou a solubilidade e demonstrou melhores taxas de dissolução que o fármaco puro original, no futuro também poderá ser uma potencial formulação para desenvolvimento [2], apesar de Bingqing Zhu *et al.* (2017) não terem feito testes de dissolução no co-cristal baicaleína com teofilina [67].

Yanting Huang *et al.* (2014) também obtiveram um co-cristal de baicaleína com nicotinamida (1:1) [97]. Constatou-se uma maior solubilidade aquosa e um aumento da biodisponibilidade oral em comparação à Baicaleína [97].

Recentemente, Jin-Mei Li *et al.* (2018) cristalizou um co-cristal de baicaleína com temozolomida (1:1) pelo método de “*slurring*”, com aumento da solubilidade, melhor taxa de dissolução e propriedades farmacocinéticas que os fármacos puros [110]. Este co-cristal binário tem grande interesse porque a temozolomida é um fármaco oral antineoplásico aprovado (Temodal®), da classe dos alquilantes, tem indicação terapêutica pela FDA para astrocitomas anaplásicos e glioblastomas multiformes, pode ser utilizado também em

4 - Quadro resumo sobre co-cristais farmacêuticos de fármacos antineoplásicos

Tabela 2 - Exemplos de fármacos com propriedades antineoplásicas em que é possível a formação de co-cristais, os respectivos co-formadores, as relações estequiométricas estabelecidas, as propriedades alteradas (nomeadamente a solubilidade), as referências e o número CCDC.

Princípios Ativos	Usos terapêuticos	Co-formadores	Estequiometria	Propriedades	Referências	CCDC
Quercetina	Antineoplásico Anti-inflamatório Antiviral Anti-oxidante Anti-hemolítica	Cafeína	(1:1)	↑ solubilidade	64	-
		Cafeína + Metanol	(1:1)	↑ solubilidade	64	CCDC 1428198
		Isonicotinamida	(1:1)	↑ solubilidade	64	CCDC 1428199
		Ácido Picolinico	(1:1)	↑ solubilidade	77	CCDC 1427063
		Nicotinamida	(1:1)	↑ solubilidade	77	CCDC 1426975
		Teobromina di-hidratada	(1:1)	↑ solubilidade	64	-
Baicaleína	Antineoplásico Anti-inflamatório Neuroprotector Antibacteriano Antiviral	Isoniazida	(1:1)	↑ solubilidade	67	CCDC 1522879
		Isonicotinamida	(1:2)	-	67	CCDC 1522880
		Cafeína	(2:1)	↑ solubilidade	67	CCDC 1522878
		Teofilina tri-hidratada	(1:2)	-	67	CCDC 1522877
		Teofilina	(1:1)	↑ solubilidade	2	-
		Teofilina + Metanol	(1:2)	-	67	CCDC 1522881
		Nicotinamida	(1:1)	-	79	CCDC 893495
		Teofilina tri-hidratada	(1:1)	↑ solubilidade	97	-
		Teozolomida	(1:1)	↑ solubilidade	110	CCDC 1842673

Tabela 2 - Continuação

Princípios Ativos	Usos terapêuticos	Co-formadores	Estequiometria	Propriedades	Referências	CSD
Curcumina	Antineoplásico Anti-microbiano Anti-inflamatório Anti-oxidante	Floroglucinol	(1:1)	= solubilidade	33	-
		Resorcinol	(1:1)	↓ solubilidade	69	-
		Hidroxiquinol	(1:1)	↑ solubilidade	52	CCDC 825957
			(1:1) (1:2)	↑ solubilidade	107	-
		Pirogalhol	(1:1)	↑ solubilidade	69	-
			(1:1)	↑ solubilidade	52	CCDC 825958
		Hidroquinona	(1:1)	↓ solubilidade	69	-
			(1:1)	↓ solubilidade	69	-
		Catecol	(1:1)	↓ solubilidade	69	-
		Metil-Parabeno	(1:1)	-	27	-
		4,4-bipiridina N, N'-dióxido	(1:1)	-	27; 73	CCDC 1041366
		2-aminobenzimidazol	(1:1)	↑ efeito antineoplásico	27; 71	-
		Nicotinamida	(1:1)	-	27; 72	-
		Isonicotinamida	(1:1) (1:2)	-	27; 72	-
		Piperazina	(1:1) (2:1)	-	27; 72	-
		Piperidina	(1:1)	-	27; 72	-
		Ibuprofeno	(1:1)	-	27; 72	-
		Naproxeno	(1:1)	-	27; 72	-
		Ácido málico	(1:1)	-	8	CCDC 991431
		Ácido adípico	(1:1)	-	8	CCDC 933072
Ácido tereftálico	(1:1)	-	8	CCDC 933074		
Ácido succínico	(1:1)	-	8	CCDC 933073		
Ácido benzóico	(1:1)	-	8	CCDC 991584		
5-Fluorouracilo	(1:1)	-	8	CCDC 991413		
5-Fluorocitosina	Antineoplásico Antifúngico	Nicotinamida	(1:1)	↑ solubilidade	50	CCDC 1023620
		Isonicotinamida	(1:1)	↑ solubilidade	50	CCDC 1023621
		Ácido 4-hidroxi-benzóico	(1:1)	↓ solubilidade	50	CCDC 1023622
Tegafur	Antineoplásico	Pirogalhol	(1:1)	↑ solubilidade	50	CCDC 1023624
		Teofilina	(1:1)	↓ solubilidade	50	CCDC 1023623

Tabela 2 - Continuação

Princípios Ativos	Usos terapêuticos	Co-formadores	Estequiometria	Propriedades	Referências	CSD
5-Fluorouracilo	Antineoplásico	Ácido 3-hidroxi benzóico	(1:1)	↑permeabilidade = solubilidade	42	CCDC 1472847
		Ácido 4-aminobenzóico	(1:1)		42	CCDC 1472838
		Ácido cinâmico	(1:1)		42	CCDC 1472837
		Hidroquinona	(1:1)	↑permeabilidade	43	CCDC 1560138
		Citosina	(1:1)	-	80	CCDC 1134797
		1-metilcitosina	(1:1)	-	81	CCDC 1161520
		Teofilina	(1:2)	-	82	CCDC 1309846
		Ureia	(1:1)	-	83	CCDC 1410251
		Tiourea	(1:1)	-	83	CCDC 1410250
		2,2'-bipiridina	(1:1)	-	83	CCDC 1410247
		4,4'-bipiridina	(1:1)	-	83	CCDC 1410248
		Acridina	(2:1) (1:1)	-	74	CCDC 851715
		Fenazina	(2:1)	-	74	CCDC 851716
4,4-bispiridileno	(1:1)	-	74	CCDC 851717		
Ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico	Antineoplásico Antiviral	Ácido flufenâmico	(1:1)	↑solubilidade	53	CCDC 1448785
		Nicotinamida	(1:1)	↑estabilidade	15	CCDC 761516
Erlotinib	Antineoplásico	Ácido glutárico monohidratado	(1:1)	-	58	CCDC 1430934
		Ureia	(1:1)	-	58	CCDC 1051786
		Ácido succínico monohidratado	(1:1)	-	58	CCDC 1051787
Gefitinib	Antineoplásico	Furosemida	(1:1)	↓solubilidade	75	CCDC 1403245
		Isonicotinamida	(1:1)	↑solubilidade	94	CCDC 963689
6-Mercaptopurina	Antineoplásico	Ácido 4-hidroxi benzóico	(1:1)	↑solubilidade	95	CCDC 919339
		Ácido 2,4-dihidroxi benzóico	(1:1)	↑solubilidade	95	CCDC 919340
		Trifluorometanossulfonato de zinco	(2:1)	↑solubilidade	96	CCDC 1049769
						CCDC 1049770
					CCDC 1049771	

5 – Co-cristais terciários e quaternários em poliquimioterapia

A quimioterapia é realizada recorrendo a um regime de combinação de fármacos antineoplásicos [28], designada por poliquimioterapia [6].

Coloca-se a hipótese de combinar 3 ou 4 componentes (fármacos antineoplásicos e co-formadores) num único co-cristal, respetivamente co-cristais ternários ou quaternários [12]. Esta combinação poderá ser útil para realização da terapêutica de poliquimioterapia, ao invés de ter que administrar os fármacos individualmente. A formulação de um co-cristal com 2 ou mais fármacos pode sustentar-se no regime de combinação de fármacos antineoplásicos e tem vantagens nomeadamente na eviçao de resistências tumorais, possibilita a toma dos fármacos numa única dose, diminuição dos efeitos tóxicos, o aumento da solubilidade e, conseqüentemente, da biodisponibilidade. Não é obrigatório que todos os fármacos tenham propriedades antineoplásicas, seria possível a combinação com outros fármacos auxiliares usados no controlo dos sintomas da quimioterapia [6] como anti-eméticos [28], benzodiazepinas [28], corticosteróides [6], antidepressivos, antibióticos [6], anti-inflamatórios não esteróides e/ou analgésicos [6], por outro lado, o uso de fármacos auxiliares usados na quimioterapia, como o ácido folínico, que melhoram o efeito terapêutico e diminuem os efeitos secundários dos fármacos antineoplásicos [6], comumente usados em doentes oncológicos. É ainda possível recorrer a um co-formador para servir de “ponte” para unir dois fármacos formando um co-cristal ternário [12], esta ponte é extremamente útil para fármacos que não formam co-cristais entre si.

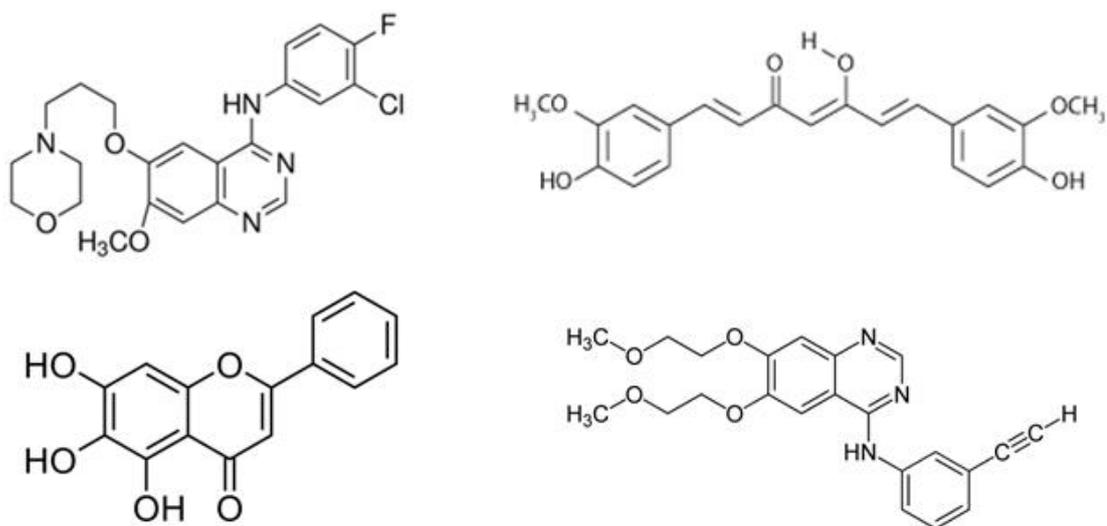


Figura 13 - Possível hipotético co-cristal quaternário com gefitinib, curcumina, erlonitib e baicaleína.

Neste co-cristal hipotético a curcumina e a baicaleína teriam dupla função como princípios ativos e co-formadores. As principais vantagens desta associação seriam a atuação em vários alvos e a diminuição das resistências tumorais.

De referir, que ultimamente tem sido demonstrado que alguns co-formadores e princípios ativos, com determinadas indicações terapêuticas, podem possuir potenciais propriedades antitumorais e antineoplásicas, como é o caso da cafeína [36] usado principalmente como estimulante no SNC [67], teofilina [36] utilizado como broncodilatador, pirogalhol [70] e metformina [106]. Outros co-formadores como a baicaleína, quercetina e curcumina estão comprovadas essas mesmas propriedades, apesar de, por enquanto, não serem reconhecidos como fármacos para essa indicação por as autoridades regulamentares devido a problemas farmacocinéticos e há falta de ensaios clínicos. Seria uma mais-valia a sua combinação com fármacos antineoplásicos em co-cristais.

6 - Conclusão e perspectivas futuras

Constata-se que a quimioterapia oral é a via preferível pela maioria dos pacientes. Apesar de apresentar inúmeras vantagens, nomeadamente na flexibilidade dos tratamentos, com menos hospitalizações, mão-de-obra e materiais, evicção de infeções e tromboembolismos, menos dolorosa, mais segura, mais prática e principalmente permite incrementos na saúde mental dos doentes oncológicos, por enquanto as desvantagens ainda são superiores às vantagens.

Conclui-se que a via de administração mais utilizada continuará a ser a IV, e que a maior parte dos fármacos antineoplásicos continue só a ser possível a sua administração endovenosa. Porém, é de esperar que num futuro próximo o número de fármacos orais e a quimioterapia oral aumente drasticamente devido às novas inovações e trabalhos científicos, recorrendo a várias estratégias como o potencial dos co-cristais farmacêuticos para melhorar a solubilidade aquosa destes fármacos quando a sua administração oral é praticamente impossível, para que deste modo a via oral possa ser uma alternativa e não uma exceção, num futuro próximo. Aliado a isto, espera-se que possa ser resolvido quaisquer problemas de toxicidade existentes, nomeadamente, ao nível gastrointestinal e os custos de produção dos co-cristais tornem-se mais economicamente viáveis.

Fármacos antigamente usados para o cancro ou com outras indicações, que foram retirados do arsenal terapêutico devido a uma baixa eficácia terapêutica e efeitos secundários graves ou fármacos com problemas farmacocinéticos, com os co-cristais poderá ser uma realidade segura a sua utilização, assim como fármacos orais já existentes

podem ser melhorados estrategicamente com recurso aos co-cristais. Mas, por enquanto, a comercialização de co-cristais de fármacos antineoplásicos ainda é uma realidade distante, dado o número reduzido destes.

É necessário a realização de mais estudos nomeadamente ao nível da previsão e do conhecimento das interações entre os APIs e os co-formadores, e também estudos farmacocinéticos dos co-cristais formados. De maneira a que no futuro seja possível a aprovação de co-cristais de antineoplásicos por parte das autoridades regulamentares, que possam ser administrados por vial oral, de preferência, em ambulatório e, mais tarde, talvez possam ser vendidos em farmácias comunitárias.

Em resumo, concluiu-se que existe enorme potencial para desenvolver co-cristais de fármacos antineoplásicos pouco solúveis em água, para aumentar a sua solubilidade aparente e biodisponibilidade oral. Os co-formadores mais propensos para que ocorra a formação de co-cristais, segundo os estudos, são a nicotinamida, a isonicotinamida, a cafeína, a teofilina, a família dos ácidos hidroxibenzóicos e compostos fenólicos, e os fármacos antineoplásicos com mais potencial são a curcumina, quercetina, baicaleína, 5-fluorouracilo, erlonitib e gefitinib. Os co-cristais que terão mais interesse serão os binários, os ternários e os quaternários, devido ao predominante uso da poliquimioterapia.

7 - Bibliografia

- 1- KARAGIANNI, A., MALAMATARI, M., KACHRIMANIS, K. - **Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs.** *Pharmaceutics*. 10, 1 (2018), 1-30.
- 2- LI, W., PI, J., ZHANG, Y., MA, X., ZHANG, B., WANG, S., QI, D., LI, N., GUO, P., LIU, Z. - **A strategy to improve the oral availability of baicalein: The baicalein-theophylline cocrystal.** *Fitoterapia*. 129, 88 (2019), 85-93.
- 3- FDA. **Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry.** FDA, fevereiro 2018. [Acedido a 16 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/81824/download>
- 4- AAKERROY, C.B., SALMON, D.J. - **Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility.** *CrystEngComm*. 72, 7 (2005), 439-448.
- 5- ALMARSSON, Ö., ZAWOROTKO, M.J. - **Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?.** *Chemical Communications*. 17 (2004), 1889-1896.
- 6- SHAMBAUGH, E.M., NAYFIELD, S.G., SWENSON, T.M., KRUSE, M.A. - **Self-Instructional Manual for Tumor Registrars - Book 8 (Antineoplastic Drugs).** Third Edition. *U.S. Department of Health and Human Services*, NIH Publication No. 94-244.
- 7- STEED, J.W. - **The role of co-crystals in pharmaceutical design.** *Trends in Pharmacological Sciences*. 34, 3 (2013), 185-193.
- 8- SILVA (da), C.P., PEPINO, R.(de).O., MELO(de), C.C., TENORIO, J.C., ELLENA, J. - **Controlled synthesis of new 5-fluorocytosine co-crystals based on pKa rule.** *Crystal Growth & Design*. (2014).
- 9- AAKERROY, C.B., FORBES, S., DESPER, J. - **Using Co-crystals to Systematically Modulate Aqueous Solubility and Melting Behavior of an Anti-cancer Drug.** *Journal of the American Chemical Society*. 137, 47 (2009), 17048–17049.
- 10- FONTANA, F., FIGUEIREDO, P., ZHANG, P., HIRVONEN, J.T., LIU, D., SANTOS, H.A. - **Production of pure drug nanocrystals and nano co-crystals by confinement methods.** *Advanced Drug Delivery Reviews*. 131, (2018), 3-21.
- 11- ONG, T.T. - **Crystal Engineering of Molecular and Ionic Cocrystals.** Graduate Theses and Dissertations. University of South Florida, 2011. [Acedido a 10 de janeiro de 2019]. Disponível em <https://scholarcommons.usf.edu/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.com/&httpsredir=1&article=4465&context=etd>

- 12- SATHISARAN, I., DALVI, S.V. - **Engineering cocrystals of poorly water-soluble drugs to enhance dissolution in aqueous medium.** *Pharmaceutics*. 10, 3 (2018), 1-72.
- 13- JASUD, S., WARAD, S., RAHUK, S., JAGDALE, G., ZINJAD, S. - **COCRYSTAL: A NOVEL APPROACH FOR BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT.** *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2, 6 (2013), 4682-4697.
- 14- GOOD, D.J., HORNEDO, N.R. - **Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals.** *Crystal Growth and Design*. 9, 5 (2009), 2252-2264.
- 15- LEMMERER, A., ESTERHUYSEN, C., BERNSTEIN, J. - **Synthesis, Characterization, and Molecular Modeling of a Pharmaceutical Co-Crystal: (2-Chloro-4-Nitrobenzoic Acid):(Nicotinamide).** *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99, 9 (2010), 4054-4071.
- 16- KUMAR, A., KUMAR, S., NANDA, A. - **A Review about Regulatory Status and Recent Patents of Pharmaceutical Co-Crystals.** *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. 8, 3 (2018), 355-363.
- 17- JAFARI, M.K., PADRELA, L., WALKER, G.M., CROKER, D.M. - **Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications.** 18, 10 (2018), 6370-6387.
- 18- Cancer Treatment Centers of America, **What is cancer?**. [Acedido a 5 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.cancercenter.com/what-is-cancer/>
- 19- PORTUGAL. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE - **Quimioterapia Guia de Orientação.** Porto: IPO, 2015. [Acedido a 30 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.ipoporto.pt/dev/wp-content/uploads/2017/08/DSN20150006-IPO-Guia-Quimioterapia-E.01.pdf>
- 20- SAWICKI, E., SCHELLENS, J.H.M., BEIJNEN, J.H., NUIJEN, B. - **Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique.** *Cancer Treatment Reviews*. 50, 2016, 247-263.
- 21- National Cancer Institute, **Types of Cancer Treatment.** [Acedido a 6 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
- 22- World Health Organization, **Cancer.** [Acedido a 6 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 23- PORTUGAL. Direcção-Geral da Saúde - **Doenças Oncológicas em Números - 2015.** Lisboa: DGS, 2016.

- 24- World Health Organization - **Chapter I Burden: mortality, morbidity and risk factors**. [Acedido a 20 de fevereiro de 2019]. Disponível em: https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_chapterI.pdf
- 25- PORTUGAL. Sociedade Portuguesa de Pneumologia - **Algumas noções sobre QUIMIOTERAPIA**. Lisboa: SPP, 2006. [Acedido a 23 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.sppneumologia.pt/uploads/files/spp/PDF25.pdf>
- 26- American Cancer Society, **How Is Chemotherapy Used to Treat Cancer?** [Acedido a 20 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatmenttypes/chemotherapy/how-is-chemotherapy-used-to-treat-cancer.html>
- 27- SANPHUI, P., BOLLA, G. – **Curcumin a biological wonder molecule: A crystal engineering point of review**. *Crystal Growth & Design*. 18, 9 (2018), 5690–5711.
- 28- PORTUGAL. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - **Prontuário Terapêutico – 10**. Lisboa: INFARMED, 2011. ISBN: 978-989-8369-07-9.
- 29- U.S. National Library of Medicine, **Types of chemotherapy**. [Acedido a 5 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/patientinstructions/000910.htm>
- 30- EEK, D., KROHE, M., MAZAR, I., HORSFIELD, A., POMPILUS, F., FRIEBE, R., SHIELDS, A.L. - **Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature**. *Dove Press journal. Patient Preference and Adherence*, 10 (2016), 1609-1621.
- 31- BEDELL, C.H. - **A Changing Paradigm for Cancer Treatment: The Advent of New Oral Chemotherapy Agents**. *CLINICAL JOURNAL OF ONCOLOGY NURSING*. 7, 6 (2003), 5-9.
- 32- GODUGU, C., DODDAPANENI, R., PATEL, A.R., SINGH, R., MERCER, R., SINGH, M. - **Novel Gefitinib Formulation with Improved Oral Bioavailability in Treatment of A431 Skin Carcinoma**. *Pharmaceutical Research*. 33, 1 (2015), 137-154.
- 33- CHOW, S.F., SHI, L., NG, W.W., LEUNG, K.H.Y., NAGAPUDI, K., SUN, C.C., CHOW, A.H.L. - **Kinetic Entrapment of a Hidden Curcumin Cocrystal with Phloroglucinol**. *Crystal Growth & Design*. 14, 10 (2014), 5079–5089.
- 34- O’NEILL, V.J., TWELVES, C.J. - **Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond**. *British Journal of Cancer*. 87, 9 (2002), 933–937.
- 35- STEED, J.W. - **21st century developments in the understanding and control of molecular solids**. *Chem. Commun*. 54, 94 (2018), 13175-13182.

- 36- CHANG, Y.-L., HSU, Y.-J., CHEN, Y., WANG, Y.-W., HUANG, S.-M. – **Theophylline exhibits anti-cancer activity via suppressing SRSF3 in cervical and breast cancer cell lines.** *Oncotarget*. 8, 60 (2017), 101461-101474.
- 37- BASAVOJU, S., BOSTROM, D., VELAGA, S.P. - **Indomethacin-saccharin co-crystal: Design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization.** *Pharmaceutical Research*. 25, 3 (2008), 530-541.
- 38- PAOLINO, D., VERO, A., COSCO, D., PECORA, T.M.G., CIANCIOLO, S., FRESTA, M., PIGNATELLO, R. - **Improvement of Oral Bioavailability of Curcumin upon Microencapsulation with Methacrylic Copolymers.** *Frontiers in Pharmacology*. 7, 485 (2016).
- 39- U.S. National Library of Medicine, **Fluorouracil.** [Acedido a 1 de abril de 2019]. Disponível em: <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D005472>
- 40- FDA, **FLUOROURACIL injection, for intravenous use.** FDA, 2016. [Acedido a 10 de abril de 2019]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/012209s040lbl.pdf
- 41- GOINDI, S., ARORA, P., KUMAR, N., PURI, A. - **Development of Novel Ionic Liquid-Based Microemulsion Formulation for Dermal Delivery of 5-Fluorouracil.** *American Association of Pharmaceutical Scientists. AAPS PharmSciTech*. 15, 4 (2014), 810-821.
- 42- DAI, X.L., LI, S., CHEN, J.M., LU, T.B. - **Improving the Membrane Permeability of 5-Fluorouracil via Cocrystallization.** *Crystal Growth & Design*. 16, 8 (2016), 4430–4438.
- 43- KUMAR, S.S., ATHIMOOLAM, S., SRIDHAR, B. - **Structural, spectral, theoretical and anticancer studies on new co-crystal of the drug 5- Fluorouracil.** *Journal of Molecular Structure*. 1173, 2018, 951-958.
- 44- VERMES, A., GUCHELAAR, H.J., DANKERT, J. - **Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 46, 2 (2000), 171-179.
- 45- ASADI-MOGHADDAM, K., CHIOCCA, E.A. - **Prodrug-Activation Gene Therapy. Gene Therapy of the Central Nervous System: From Bench to Bedside.** 2006, 291-301.
- 46- ScienceDirect, **TEGAFUR.** [Acedido a 25 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/tegafur>

- 47- Adherex Technologies, **Eniluracil Summary**. [Acedido a 28 de abril de 2019]. Disponível em: <http://fennecpharma.com/wp-content/uploads/2014/01/Eniluracil-Way-Forward-2014.pdf>
- 48- PAZDUR, R., HOFF, P.M., MEDGYESY, D., ROYCE, M., BRITO, R. - **The Oral Fluorouracil Prodrugs**. *Oncology (Williston Park)*. 12, 10 (1998), 48-51.
- 49- MIURA, K., KINOUCI, M., ISHIDA, K., FUJIBUCHI, W., NAITOH, T., OGAWA, H., ANDO, T., YAZAKI, N., WATANABE, K., HANEDA, S., SHIBATA, C., SASAKI, I. - **5-FU Metabolism in Cancer and Orally Administrable 5-FU Drugs**. *Cancers (Basel)*. 2, 3 (2010), 1717–1730.
- 50- AITIPAMULA, S., CHOW, P.S., TAN, R.B.H. - **Crystal Engineering of Tegafur Cocrystals: Structural Analysis and Physicochemical Properties**. *Crystal Growth & Design*. 14, 12 (2014), 6557–6569.
- 51- THAKURIA, R., SARMA, B. - **Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach**. *Crystals*. 8, 2 (2018).
- 52- SANPHUI, P., GOUD, N.R., KHANDAVILLI, U.B.R., NANGIA, A. - **Fast Dissolving Curcumin Cocrystals**. *Crystal Growth & Design*. 11, 9 (2011), 4135–4145.
- 53- NECHIPADAPPU, S.K., TEKURI, V., TRIVEDI, D.R. - **Pharmaceutical Co-Crystal of Flufenamic Acid: Synthesis and Characterization of Two Novel Drug-Drug Co-Crystal**. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 106, 5 (2017), 1384-1390.
- 54- EMA, **IRESSA**. [Acedido a 3 de maio de 2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/iressa-epar-product-information_en.pdf
- 55- RAHMAN, A.F.M., KORASHY, H.M., KASSEM, M.G. - **Gefitinib**. In: BRITTAİN, H.G.; *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology Volume 39*. New York: Elsevier Inc., 2014, ISBN: 978-0-12-800173-8, p.239-241.
- 56- THORAT, S.H., GONNADE, R.G. - **Cocrystals/salts of an anticancer drug gefitinib with dicarboxylic acids**. *Acta Crystallographica*, 2017.
- 57- WANG, Y., SCHMID-BINDERT, G., ZHOU, C. - **Erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: an update for clinicians**. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 4, 1 (2011), 19–29.
- 58- SANPHUI, P., RAJPUT, L., GOPI, S.P., DESIRAJU, G.R. - **New multi-component solid forms of anti-cancer drug Erlotinib: role of auxiliary interactions in determining**

- a preferred conformation.** Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. 72, 2016, 291-300.
- 59- BHAGAVAN, N.V., HA, C.-E. - **Essentials of Medical Biochemistry.** 2° Ed. Academic Press, 2015. ISBN: 9780124166974.
- 60- GARBACZ, P., WESOLOWSKI, M. - **DSC, FTIR and Raman Spectroscopy Coupled with Multivariate Analysis in a Study of Co-Crystals of Pharmaceutical Interest.** Molecules. 23, 9 (2018), 2136.
- 61- CHAVAN, R.B., Thipparaboina, R., YADAV, B., SHASTRI, N.R. - **Continuous manufacturing of co-crystals: challenges and prospects.** Drug Delivery and Translational Research. 8, 6 (2018), 1726-1739.
- 62- LI, Y., YAO, J., HAN, C., YANG, J., CHAUDHRY, M.T., WANG, S., LIU, H., YIN, Y. - **Quercetin, Inflammation and Immunity.** Nutrients. 8, 3 (2016), 1.
- 63- AL-JABBAN, S.M.R. - **Design, synthesis and evaluation of quercetin analogues and derivatives intended towards the treatment of prostate cancer.** College of Science and Mathematics California State University, Fresno, 2015.
- 64- SMITH, A.J., KAVURU, P., WOJTAS, L., ZAWOROTKO, M.J., SHYTLER, R.D. - **Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability.** Molecular Pharmaceutics. 8, 5 (2011), 1867-1876.
- 65- PARK, Y.G., CHOI J., JUNG, H.K., KIM, B, KIM, C, PARK, S.Y, SEOL, J.W. - **Baicalein inhibits tumor progression by inhibiting tumor cell growth and tumor angiogenesis.** Oncology Reports. 38, 5 (2017), 3011-3018.
- 66- FAN, J., DAI, Y., SHEN, H., JU, J., ZHAO, Z. - **Application of Soluplus to Improve the Flowability and Dissolution of Baicalein Phospholipid Complex.** Molecules. 22, 5 (2017), 1-2.
- 67- ZHU, B., ZHANG, Q., WANG, J.R., MEI, X. - **Cocrystals of Baicalein with Higher Solubility and Enhanced Bioavailability.** Crystal Growth & Design. 17, 4 (2017), 1893 – 1901.
- 68- WAGNER-HATTNER, L., SCHOELKOPF, J., HUWYLER, J., PUCHKOV, M. - **Stability investigation of FCC-based tablets for oral suspension with caffeine and oxantel pamoate as model drugs.** Drug Development and Industrial Pharmacy, 2018.
- 69- WONG, S.N., HU, S., NG, W.W., XU, X., LAI, K.L., LEE, W.Y.T., CHOW, A.H.L., SUN, C.C., CHOW, S.F. - **Cocrystallization of curcumin with benzenediols and benzenetriols via rapid solvent removal.** Crystal Growth & Design. 18, 9 (2018), 5534–5546.

- 70- TANG, G., YANG, C. Y., NIKOLOVSKA-COLESKA, Z., GUO, J., QIU, S., WANG, R., GAO, W., WANG, G., STUCKEY, J., KRAJEWSKI, K., JIANG, S., ROLLER, P. P., WANG, S. - **Pyrogallol based molecules as potent inhibitors of the anti-apoptotic Bcl-2 proteins.** *Journal of Medicinal Chemistry.* 50, 8 (2017), 1723–1726.
- 71- GATELY, S. T., TRIEZENBERG, S. J., WANG, T. (2016), **Solid forms of Curcumin.** Patent application no.PCT/US2012/032396.
- 72- CHAVA, S., GORANTLA, S. R. A., MUPPIDI, V. K. (2015), **Solid forms of Curcumin and derivative thereof.** Patent application WO/2015/052568.
- 73- SU, H., HE, H., TIAN, Y., ZHAO, N., SUN, F., ZHANG, X., JIANG, Q., ZHU, G. - **Syntheses and characterizations of two curcumin-based cocrystals.** *Inorganic Chemistry Communications.* 55, 2015, 92–95.
- 74- DELORI, A., EDDLESTON, M.D., JONES, W. - **Cocrystals of 5-fluorouracil.** *CrystEngComm.* 15, 2013, 73-77.
- 75- THORAT, S.H., SAHU, S.K., PATWADKAR, M.V., BADIGER, M.V., GONNADE, R.G. – **Drug-Drug Molecular Salt Hydrate of an Anticancer Drug Gefitinib and a Loop Diuretic Drug Furosemide: An Alternative for Multidrug Treatment.** *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology.* 104, 12 (2015), 4207–4216.
- 76- GONNADE, R.G. (2015) - **Pharmaceutical cocrystals of gefitinib.** Patent application WO/2015/170345.
- 77- VASISHT, K., CHADHA, K., KARAN, M., BHALLA, Y., JENA, A., CHADHA, R. - **Enhancing biopharmaceutical parameters of bioflavonoid quercetin by cocrystallization.** *CrystEngComm.* 18, 8 (2016), 1403-1415.
- 78- CLARKE, H.D., ARORA, K.K., BASS, H., KAVURU, P., ONG, T.T., PUJARI, T., WOJTAS, L., ZAWOROTKO, M.J. - **Structure-Stability Relationships in Cocrystal Hydrates: Does the Promiscuity of Water Make Crystalline Hydrates the Nemesis of Crystal Engineering?.** *Crystal Growth & Design.* 10, 5 (2010), 2152-2167.
- 79- SOWA, M., SLEPOKURAB, K., MATCZAK-JON, E. - **A 1:1 cocrystal of baicalein with Nicotinamide.** *Acta Crystallographica Section C.* C68, 2012, 262-265.
- 80- VOET, D., RICH, A. - **The Structure of an Intermolecular Complex between Cytosine and 5-Fluorouracil.** *Journal of the American Chemical Society.* 91, 11 (1969), 3069–3075.
- 81- KIM, S., RICH, A. - **Non-complementary Hydrogen-bonded Complex containing 5-Fluorouracil and 1-Methylcytosine.** *Journal of Molecular Biology.* 42, 1 (1969), 87-95.

- 82-ZAITU, S., MIWA, Y., TAGA, T. - **A 2:1 Molecular Complex of Theophylline and 5-Fluorouracil as the Monohydrate.** Acta Crystallographica Section C. C51, 9 (1995), 1857-1859.
- 83- NADZRI, N.I., SABRI, N.H., LEE, V.S., HALIM, S.N.A. - **5-Fluorouracil Co-crystals and Their Potential Anti-cancer Activities Calculated by Molecular Docking Studies.** Journal of Chemical Crystallography. 46, 3 (2016), 144-154.
- 84- LIAM, W., BUSSOM, S., GUAN, F., JIANG, Z., ZHANG, W., GULLEN, E.A., LIU, S.H., CHENG, Y.C. - **The Four-Herb Chinese Medicine PHY906 Reduces Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Toxicity.**
- 85- ULRICH, C.M., BIGLER, J., POTTER, J.D. - **Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics.** Nature Reviews Cancer. 6, 2 (2006), 130-140. Science Translational Medicine. 2, 45 (2010), 45-59.
- 86- FÉAU, C., ARNOLD, L.A., KOSINSKI, A., ZHU, F., CONNELLY, M., GUY, R.K. - **Novel Flufenamic Acid Analogues as Inhibitors of Androgen Receptor Mediated Transcription.** ACS Chemical Biology. 4, 10 (2009), 834-843.
- 87- MAZZAFERRO, S., BOUCHEMAL, K., PONCHEL, G. - **Oral delivery of anticancer drugs I: general considerations.** Drug Discovery Today. 18, 1-2 (2013), 25-34.
- 88- THIPPARABOINA, R., KUMAR, D., CHAVAN, R.B., SHASTRI, N.R. - **Multidrug co-crystals: towards the development of effective therapeutic hybrids.** Drug Discovery Today. 21, 3 (2016), 481-490.
- 89- BC Cancer Drug Manual, **Mercaptopurine.** [Acedido a 30 de maio de 2019]. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Mercaptopurine_monograph.pdf
- 90- TRAN, P., PYO, Y.-C., KIM, D.-H., LEE, S.-E., KIM, J.-K., PARK, J.-S. - **Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs.** Pharmaceutics. 11, 3 (2019), 132.
- 91- CHABNER, B.A., LONGO, D.L. - **Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice.** 5ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. ISBN-13: 978-1605474311.
- 92- PIZZO, P.A., POPLACK, D.G. - **Principles and Practice of Pediatric Oncology.** 7ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015. ISBN 9781451194234.

- 93- ZACCHIGNA, M., CATENI, F., DI LUCA, G., DRIOLI, S. - **A simple method for the preparation of PEG-6-mercaptapurine for oral administration.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 17, 23 (2007), 6607-6609.
- 94- WANG, J.-R., YU, X., ZHOU, C., LIN, Y., CHEN, C., PAN, G., MEI, X. - **Improving the dissolution and bioavailability of 6-mercaptapurine via co-crystallization with isonicotinamide.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 25, 5 (2015), 1036-1039.
- 95- XU, L.-L., CHEN, J.-M., YAN, Y., LU, T.-B. - **Improving the Solubility of 6-Mercaptapurine via Cocrystals and Salts.** *Crystal Growth & Design*. 12, 12 (2012), 6004–6011.
- 96- YAO, J., CHEN, J.-M., XU, Y.-B., LU, T.-B. - **Enhancing the Solubility of 6-Mercaptapurine by Formation of Ionic Cocrystal with Zinc Trifluoromethanesulfonate: Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation.** *Crystal Growth & Design*. 14, 10 (2014), 5019–5025.
- 97- HUANG, Y., ZHANG, B., GAO, Y., ZHANG, J., SHI, L. - **Baicalein–Nicotinamide Cocrystal with Enhanced Solubility, Dissolution, and Oral Bioavailability.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 103, 8 (2014), 2330-2337.
- 98- FDA. **Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification.** FDA, 2017. [Acedido a 13 de junho de 2019]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70963/download>
- 99- SEKHON, B.S. - **Drug-drug co-crystals.** *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 20, 1 (2012), 45.
- 100- QIAO, N., LI, M., SCHLINDWEIN, W., MALEK, N., DAVIES, A., TRAPPITT, G. - **Pharmaceutical cocrystals: An overview.** *International Journal of Pharmaceutics*. 419, 1-2 (2011), 1-11.
- 101- THAKURIA, R., DELORIA, A., JONESA, W., LIPERTB, M.P., ROYB, L., HORNEDO, N.R. - **Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs.** *International Journal of Pharmaceutics*. 453, 1 (2013), 101-125.
- 102- TIEKINK, E.R.T., VITTAL, J. – **Frontiers in Crystal Engineering.** 1^oEd. Wiley, 2006. ISBN: 978-0-470-02259-7.
- 103- YANG, K.M., SHIN, I.C., PARK, J.W., KIM, K.-S., KIM, D.K., PARK, K., KIM, K. - **Nanoparticulation improves bioavailability of Erlotinib.** *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*. 43, 9 (2017).

- 104- PRASAD, S., TYAGI, A.K., AGGARWAL, B.B. - **Recent Developments in Delivery, Bioavailability, Absorption and Metabolism of Curcumin: the Golden Pigment from Golden Spice.** Cancer Research and Treatment. 46, 1 (2014), 2-18.
- 105- KRUTHIVENTI, A.K. et al (2009), **Pharmaceutical co-crystals of quercetin.** Patent application WO2009IN00617.
- 106- ZI, F., ZI, H., LI, Y., HE J., SHI, Q., CAI, Z. - **Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy.** Oncology Letters. 15, 1 (2018), 683-690.
- 107- SATHISARAN, I., DALVI, S.V. - **Crystal Engineering of Curcumin with Salicylic Acid and Hydroxyquinol as Cofomers.** Crystal Growth & Design. 17, 7 (2017), 3974–3988.
- 108- STUURMAN, F.E., NUIJEN, B., BEIJNEN, J.H., SCHELLENS, J.H.M. - **Oral Anticancer Drugs: Mechanisms of Low Bioavailability and Strategies for Improvement.** Clinical Pharmacokinetics. 52, 6 (2013), 399-414.
- 109- IQVIA Institute. **Global Oncology Trends 2018.** Maio de 2018. [Acedido a 30 de agosto de 2019]. Disponível em: www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018
- 110-LI, J.M., DAI, X.L., LI, G.J., LU, T.B., CHEN, J.M. - **Constructing Anti-Glioma Drug Combination with Optimized Properties through Cocrystallization.** Crystal Growth & Design. 18, 8 (2018), 4270-4274.
- 111- SCHRECK, K.C., GROSSMAN, S.A. - **Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System.** Oncology Journal. 32, 11 (2018), 555-560.

Capítulo II

Relatórios de Estágios em Farmácia Comunitária e em Indústria



Abreviaturas

ANF - Associação Nacional de Farmácias

API - Princípio ativo

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*

LCQ - Laboratório de Controlo de Qualidade

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Resumo

O Estágio Curricular corresponde à última etapa da conclusão do curso de MICF, para aplicação dos conceitos, conhecimentos e capacidades adquiridas durante o cumprimento do plano de estudos. A realização do estágio em Farmácia Comunitária é obrigatória e é dada a possibilidade de ser feito um segundo estágio noutra área farmacêutica.

No meu caso concreto, optei por realizar estágio em Indústria Farmacêutica e em Farmácia Comunitária. Os documentos em baixo são os relatórios desses mesmos estágios, que dizem respeito às actividades, habilidades e conhecimentos adquiridos durante o estágio, na forma de Análise SWOT (Oportunidades, Ameaças, Pontos Fracos e Pontos Fortes).

Palavras-chave: Estágio Curricular; Farmácia Comunitária; Indústria Farmacêutica; Relatório de Estágio; Análise SWOT.

I. Introdução

O Estágio Curricular é o período de trabalho por tempo determinado para formação e aprendizagem de uma prática profissional, inserida numa unidade curricular pertencente a um plano de estudos de um curso universitário de uma faculdade.

A obtenção do título de farmacêutico pressupõe “no decurso ou no fim da formação teórica e prática, seis meses de estágio em farmácia aberta ao público ou num hospital, sob a orientação do serviço farmacêutico desse hospital” [1]. No meu caso concreto realizei um estágio de cinco meses em Farmácia Comunitária e de três meses em Indústria Farmacêutica.

O estágio curricular constitui um importante elo de ligação entre a academia e o mundo de trabalho, que permite a aplicação de conhecimentos e habilidades adquiridas ao longo de 9 semestres na faculdade, bem como a aprendizagem e a obtenção de saberes que o ensino não consegue fomentar.

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária realizou-se na Farmácia Central em Ovar, entre o dia 7 de janeiro e 30 de abril de 2019, concluindo um total superior de 680 horas. Para a realização do estágio foi proposto pela diretora técnica e pela restante equipa colocar só o que realizei de diferente, incomum e autonomamente, retirando tudo o que fosse idêntico ao que os outros já fizeram e que eu também fiz.

O estágio em indústria farmacêutica realizou-se no Grupo Tecnimede em Sintra, mais concretamente na Atlantic Pharma, na área do Controlo da Qualidade, no período de 6 de maio a 31 de julho de 2019. Durante o tempo do estágio estive vocacionado na equipa de análise do produto acabado.

A Análise SWOT é uma ferramenta de estudo interno de uma organização, tem como objectivo analisar os seus fatores externos, Oportunidades e Ameaças, e os seus fatores internos, Forças e Fraquezas, que permite desenvolver uma estratégia e estabelecer um posicionamento competitivo.

Em seguida encontra-se a minha Análise SWOT, que tem como objetivos descrever o que fiz mais relevante e impactante, e os conhecimentos adquiridos, assim como o que correu negativamente. Deste modo, será possível retirar conclusões e autocríticas ao meu estágio realizado em Farmácia Comunitária e na Indústria Farmacêutica.

2. Análise SWOT – Farmácia Comunitária

2.1. Pontos Fortes

2.1.1 Plano de Estágio

A atividade do farmacêutico enquanto profissional do medicamento e agente da saúde pública não se rege só no atendimento ao balcão, mas a muitas outras tarefas igualmente importantes.

O meu estágio em Farmácia Comunitária começou no *backoffice*, na receção de encomendas. Esta tarefa é uma excelente maneira de ter contacto com os nomes dos medicamentos, os princípios ativos, as dosagens e os laboratórios, sendo posteriormente útil para o atendimento. Quando não havia encomendas para rececionar, realizava atendimentos observacionais ao balcão, ao fim de 2 semanas comecei a ter autonomia para realizar atendimentos sozinhos.

Outras tarefas que realizei foram gestão de *stocks*, gestão de reservas, determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos, organização de lineares e preparação individualizada da medicação (dispensa da medicação).

Porém, o meu plano de estágio estava mais vocacionado para o contacto com o laboratório e a preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente na elaboração de fichas de movimento das matérias-primas do laboratório.

Na minha óptica ter um plano de estágio tão abrangente é um ponto forte pois permitiu o contacto com quase todas as áreas envolventes da farmácia, a aquisição de conhecimentos e capacidades que não seriam possíveis de obter pelo ensino teórico, assim como a aplicação de conhecimentos teóricos.

2.1.2. Preparação de Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob responsabilidade de um farmacêutico” [2]. Permite ser uma alternativa terapêutica vantajosa a fármacos que não apresentem determinadas formas farmacêuticas nem determinadas dosagens, ou seja, personalizar a terapêutica instituída pelo médico. São muito usados em algumas populações específicas como: pediatria, geriatria, oncologia, dermatologia, doentes com dificuldade de deglutição e veterinária.

A preparação de medicamentos manipulados era uma prática tradicional e recorrente nas farmácias de oficina, antes da ocorrência da industrialização do medicamento.

Atualmente são poucas as farmácias portuguesas que realizam a preparação de medicamentos manipulados, uma tendência muito negativa, uma vez que o farmacêutico deveria ser o responsável pela “preparação da forma farmacêutica dos medicamentos” e o “fabrico e controlo de medicamentos” [1].

Considero desta forma que a preparação de medicamentos manipulados foi um ponto forte do meu estágio, uma vez que é uma parte da área farmacêutica que não pode cair em esquecimento. É necessário que ocorra um investimento no seu regresso, pois apresenta inúmeras potencialidades e vantagens para as farmácias, para a saúde pública e para os utentes, sendo que a farmácia que prepare manipulados possui uma vantagem competitiva diferenciadora das restantes.

Durante o meu estágio fiz a preparação de cerca de 12 formulações diferentes de medicamentos manipulados, que permitiu a presença frequente no laboratório, de modo a ganhar destreza na manipulação das matérias-primas, na preparação e manipulação dos medicamentos, no controlo dos prazos de validade das matérias-primas, na arrumação e organização do laboratório e no cumprimento das boas práticas de laboratório.

O manipulado produzido com mais frequência foi a pomada de vaselina salicilada a 2% (m/m). As formulações produzidas por mim foram as seguintes: suspensão oral de ácido ursodesoxicólico a 15mg/ml; suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/v); pomada de proprionato-17 clobetasol a 0,05% (m/m) em excipiente oroadesivo; vaselina salicilada 1% (m/m); vaselina salicilada 2% (m/m); vaselina salicilada 5% (m/m); pomada de dipropionato de betametasoma a 0,02% (m/m) e ácido salicílico a 2% (m/m); suspensão oral de propranolol a 5mg/mL; suspensão oral de propranolol a 6mg/mL; solução aquosa de salicilato de sódio a 2% (m/v); solução de cloranfenicol a 1%; ácido salicílico + ketrel + advantan.

No Anexo 2 é possível observar o produto acabado final da pomada de vaselina salicilada a 1% (m/m) contida num topitec®.

2.1.3. Determinação e medição de marcadores bioquímicos e antropométricos

A determinação e medição de marcadores bioquímicos numa farmácia comunitária possibilita o controlo dos valores dos utentes, como a glicémia, o colesterol e a pressão arterial, além disso permitem avaliar indiretamente a adesão à terapêutica, se está a surtir efeitos positivos e, caso necessário, referenciar para consulta médica ou aconselhamento farmacêutico os utentes com valores de risco, ou seja, acima dos valores de referência, conjugados com o historial clínico e medicamentoso.

Considero que foi um dos Pontos Fortes do meu estágio pois possibilitou o contacto frequente e constante com os utentes, dando quando necessário o meu aconselhamento farmacêutico e/ou medidas não-farmacológicas. Permitiu a criação de relações de confiança que se refletiram no atendimento.

Durante o meu estágio realizei a determinação de marcadores bioquímicos como os valores de glicémia, de colesterol total e dos triglicéridos, e a medição de marcadores antropométricos nomeadamente a tensão arterial.

2.1.4. Listagens das diferenças de medicamentos do *stock* contado e do *stock* do SIFARMA 2000®

A listagem das diferenças de medicamentos do *robot* permite identificar a rastreabilidade dos medicamentos armazenados no *robot*, a partir deste processo poderá identificar-se, caso existam diferenças entre o *stock* real e o *stock* existente no *robot*. Através da consulta do registo de vendas no programa SIFARMA 2000®, do registo de armazenamento e desarmazenamento e do arquivo dos medicamentos encomendados (gestão de reservas), perceber onde encontra-se o medicamento em causa e, saber onde e quando ocorreu o erro.

Esta tarefa era realizada diariamente, quase sempre ao início da tarde quando o fluxo de medicamentos e atendimentos era menor, e apesar de parecer muito simples, foi uma das tarefas mais importantes que realizei durante o meu estágio. Deste modo, é possível identificar erros precocemente e garantir um controlo do *stock*, cumprindo as boas práticas farmacêuticas.

No Anexo 3 encontra-se a listagem “diferenças entre o *stock* contado e o *stock* do Sifarma 2000®”.

2.1.5. Tolerância e à-vontade dos utentes no atendimento

A confiança que os utentes depositam na farmácia Central, na excelente imagem e no bom nome desta, são as principais razões que fizeram com que as pessoas, ao saberem que eu era estagiário, fossem bastante compreensíveis e amáveis quando eram atendidas por mim.

Isto possibilitou que desenvolve-se e melhora-se o meu atendimento, que é uma das áreas mais difíceis numa farmácia comunitária e demora tempo a aperfeiçoar, permitindo um à-vontade para aplicação dos conhecimentos existentes ao meu próprio ritmo.

Além disto, cumpri muitas horas de atendimento ao balcão pois a farmácia tinha um fluxo elevado de utentes e 5 balcões de atendimento individuais, o que permitiu que pudesse aperfeiçoar o atendimento.

2.1.6. Formações internas constantes e conceito *kaizen*

Com vista a obter o melhor aproveitamento possível dos farmacêuticos da farmácia eram realizadas formações internas, com o objectivo de adquirir conhecimentos e habilitações sobre determinados assuntos e áreas específicas. As formações eram efectuadas, muitas vezes, por delegados/representantes de indústrias e marcas ou por os farmacêuticos da farmácia. Estas formações tinham como objetivo o “dever de atualização técnica e científica”, cumprindo com o estabelecido no código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.

O *kaizen* resumidamente é a “prática da melhoria contínua” [5]. Na farmácia este conceito era aplicado na criação de um ambiente de trabalho saudável e na realização de reuniões com vista a discutir assuntos da farmácia, dar informações de novos medicamentos e produtos, os objetivos mensais, a quota de medicamentos, entre outros, de modo, a criar uma dinâmica estruturada e organizada dentro da equipa. Desta forma era possível a total integração de toda a equipa no alcance dos objetivos pretendidos e o correto fluxo de informação e ideias diretamente.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Excessivo número de horas

O elevado número de horas que os estudantes de MICF têm que realizar para cumprir o número de horas é extremamente excessivo em relação ao número de meses que têm para a realizar o estágio em Comunitária, quando pretendem realizar estágio numa Indústria Farmacêutica. Considero que é elevado pois fica-se com pouco tempo livre, depois de um dia de estágio, para elaborar a monografia e 2 relatórios de estágio.

2.2.2. Enorme quantidade de produtos existentes na Farmácia

A existência de diferentes tipos de categorias e as grandes quantidades de produtos existentes na farmácia, quer sejam medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares, produtos de dermocosmética, cosméticos, dispositivos médicos, produtos veterinários, entre outros, foi um enorme ponto

fraco. A razão prende-se com o facto, de não ter sido possível fixar todos os produtos existentes, e com a arrumação destes, pois muitas vezes tinha que descobrir onde determinado produto se encontrava.

Além disso, certos utentes não sabiam o nome todo ou parcial dos MNSRM ou suplementos alimentares, devido à quantidade existente tornava-se difícil identificar o produto em causa, mas os problemas eram facilmente contornados com a ajuda dos meus colegas da farmácia, que estavam sempre dispostos a ajudar.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Elaboração de fichas no *Excel* do movimento de matérias-primas

No meu estágio foi-me dada a oportunidade de criar as fichas do movimento de matérias-primas, usadas na preparação dos medicamentos manipulados, em formato de *Microsoft Excel* no computador, usando como guia as fichas já existentes em formato de papel.

Cada ficha era constituída por 4 separadores: o primeiro separador consistia num quadro com as informações da matéria-prima, as quantidades utilizadas, os dias da sua utilização e os operadores que a manobraram (Anexo 4); o segundo separador era a fatura da compra da matéria-prima (Anexo 5); o terceiro separador era o seu boletim de análise (Anexo 6); o quarto separador era a ficha de segurança do produto (Anexo 7).

No total foram criadas, por mim, cerca de 75 fichas de movimentos de matéria-prima. Na minha opinião, foi das tarefas mais importantes realizadas na farmácia durante o tempo de estágio, pois foi um trabalho pessoal diferente sugerido pela direção técnica e que apontou valor à organização do laboratório.

A criação destas fichas possibilita o acesso rapidamente num computador da farmácia e insere-se no âmbito do programa da gestão de qualidade. Além disso, permite manter uma constante rastreabilidade de todas as matérias-primas existentes no laboratório, como o controlo dos prazos de validade, a identificação de qualquer lote que seja usado num medicamento manipulado defeituoso e o controlo de qualidade da matéria-prima descrita no seu boletim de análise.

2.3.2. Elaboração de uma ficha de preparação de um medicamento manipulado

Foi também dada a possibilidade de fazer um medicamento manipulado que a farmácia nunca tinha feito. Para isso foi necessário criar uma nova ficha de preparação no

excel, desse medicamento que continha o API e os excipientes usados, o procedimento de preparação, os custos de produção, a receita médica e o rótulo associado ao medicamento.

A criação de uma ficha de preparação de raiz é bastante complexa, pois é necessário a consulta de informação em farmacopeias e outras fontes bibliográficas e a empresas certificadas sobre o método de preparação e os excipientes, a aquisição de alguns excipientes, os APIs e as matérias-primas aos fornecedores, que eram frequentemente a Fagron® e a Acofarma®, cálculos da dose e do preço final do medicamento manipulado.

O Anexo 9 refere-se ao medicamento manipulado em questão, a pomada de proprionato-17 clobetasol a 0,05% (m/m) em excipiente oroadesivo.

2.3.3. Contacto com os novos medicamentos com código bidimensional

De modo a evitar a contrafação e adulteração de medicamentos, a partir do dia 9 de fevereiro de 2019, de acordo com o Decreto-Lei n.º 26/2018 a maioria dos MSRM e alguns MNSRM no mercado terão um código bidimensional que serve como dispositivo de segurança [6], ou seja, um identificador único que corresponde a um determinado medicamento em específico, e não a mais nenhum. Segundo o Infarmed o identificador único será constituído por o código do produto, o número de série, o lote, o prazo de validade e o número de registo [3]. Os medicamentos que encontram-se no circuito de venda com código antigo serão escoados naturalmente. O objetivo destes novos medicamentos, com o código bidimensional (Anexo 8), é permitir a realização da autenticidade do medicamento e rastreabilidade do percurso dos medicamentos desde o fabricante até às farmácias [3], evitando que os medicamentos saíam do circuito normal e sejam vendidos ilicitamente noutros canais.

Considero que seja uma oportunidade pois aconteceu na altura em que estava a realizar o estágio em Farmácia Comunitária, o que permitiu que tivesse um contacto em primeira mão e que presenciasse as alterações que aconteceram nomeadamente ao nível das reservas de medicamentos, na receção de encomendas, na dispensa de medicamentos e na devolução de medicamentos.

2.3.4. Reserva e encomenda dos medicamentos no SIFARMA 2000®

As reservas dos medicamentos e/ou produtos, antes da introdução deste código bidimensional, eram realizadas por papéis, papel amarelo para produto pago e papel rosa para produto não pago.

Antes do dia 9 de fevereiro começou-se a usar o sistema de reservas do SIFARMA 2000[®], que não era usado pela farmácia e não se percebia bem o seu modo de funcionamento. Coube a três pessoas, inclusive eu, começar a usar essa funcionalidade e perceber o seu modo de funcionamento, de modo a mais tarde ensinar aos restantes colegas na farmácia.

Foi das alterações mais significativas que surgiu na altura do meu estágio em farmácia comunitária.

2.3.5. Sistema de gestão de qualidade e auditorias internas e externas

A farmácia apresenta um sistema de gestão de qualidade, com procedimentos bem definidos e documentados, de modo a obter o estatuto de farmácia certificada. Para isso era necessária ser auditada por uma entidade acreditada para esse efeito.

A auditoria interna, realizado em primeiro, e a auditoria externa permitiram que vivencia-se o que acontece numa auditoria, assim como a preparação para as auditorias, que implicavam sempre o cumprimento das boas práticas farmacêuticas.

2.4. Ameaças

2.4.1. Novo módulo de atendimento do SIFARMA 2000[®]

O SIFARMA 2000[®], a partir de 2019, começou a estar disponível nas farmácias da ANF o seu novo *upgrade*. Esta melhoria no SIFARMA 2000[®] consiste num novo módulo de atendimento, permite que este seja mais simplificado, intuitivo, organizado e rápido, porém ainda é bastante limitado funcionalmente.

Em primeiro lugar, o novo módulo de atendimento chegou tardiamente à farmácia, quase no final do meu estágio, pelo que o tempo de prática com este foi bastante curto. Em segundo lugar, o novo módulo é bastante lento e apresenta ainda algumas limitações, principalmente quando se inseria mais de 3 linhas de medicamentos da receita médica o sistema demorava muito tempo a avançar, outra limitação era o tempo demorado entre a chamada dos medicamentos e a saída destes do *robot*.

É uma ameaça enorme o sistema continuar desta maneira, provoca atrasos significativos nos atendimentos e tornava-os longos e fatigantes, não sendo nada útil para realizar um bom e completo atendimento.

2.4.2. Uso *off-label* de medicamentos

O uso *off-label* de medicamentos, segundo a EMA, traduz-se na “qualquer utilização intencional de um produto autorizado, não abrangido pelos termos da sua autorização de introdução no mercado e, portanto, não está em conformidade com o resumo das características do medicamento” [4]. Existem diferentes tipos de uso *off-label*, sendo os mais comuns os seguintes: indicações diferentes; dosagens diferentes; posologias diferentes; vias de administração diferentes; pacientes alvos diferentes [4].

Constatei, no meu estágio, a crescente prescrição de medicamentos em uso *off-label*, por parte dos médicos. O uso *off-label* mais comum era para indicações diferentes da AIM do medicamento, como o uso recorrente de medicamentos broncodilatadores em outras patologias que não a asma ou a DPOC. Exemplo disso era a prescrição recorrente do montelucaste, um antagonista da síntese de leucotrienos, usado como antiasmático ou broncodilatador, no grupo pediátrico para o tratamento de tosse e febre.

O mais grave era estes medicamentos estarem a ser prescritos sem evidência científica suficiente, o que consistia num enorme risco de saúde pública, cabendo a nós farmacêuticos fazer o devido alerta e explicação ao utente do porquê da utilização daquele medicamento, quando sem indicação terapêutica contactar o médico prescriptor.

2.5 Caso Clínico

O A.R. de 45 anos chega à farmácia e pede algo para tratar uma diarreia intensa que começou no dia anterior à noite. Questiona-se por mais sintomas e este diz que não apresenta febre, não tem dores de barriga, nem sangue nas fezes, não realizou viagens, não comeu e nem bebeu nada suspeito, além disso não apresenta intolerâncias alimentares, nem vômitos. Foi-lhe dispensado em primeiro lugar um Dioralyte[®] com sabor a limão (solução de electrólitos) para a desidratação e o restabelecimento de electrólitos. Em segundo lugar, foi dispensado Imodium Rapid[®] (loperamida 2mg) para o tratamento da diarreia, pois os benefícios eram superiores aos riscos e o utente fazia questão de ir trabalhar. Em terceiro lugar foi aconselhado a tomar probióticos orais, Atyflor[®], para restabelecer a flora intestinal, porém o utente insistiu que não necessitava. Como medidas farmacológicas foi aconselhado hidratação e eviçãõ de alimentos com muitas fibras, leite, leguminosas, álcool e cafeína. Foi aconselhado que em caso de não melhoria ao fim de 2 a 3 dias parar o tratamento e consultar o médico.

3. Análise SWOT – Indústria Farmacêutica

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Trabalho contínuo diário e contacto com laboratório, os reagentes, os instrumentos e os equipamentos

A área do controlo de qualidade do medicamento permite a presença contínua no laboratório e o manuseamento de reagentes, instrumentos e equipamentos para a realização de diferentes testes analíticos. Considero um ponto forte, pois durante o meu percurso escolar foram dadas bases e contacto com estes, nas aulas prático-laboratoriais, e principalmente a nível teórico, que foi possível aplicar no período do meu estágio, possibilitando a prática contínua.

3.1.2. Análises de produtos acabados, estabilidades e validações de processos de fabrico

Durante o estágio curricular realizei e contactei com novos testes analíticos, bem como outros que já tinha efectuado na faculdade. Quando havia um ou mais lotes de um medicamento (produto acabado) para analisar, tinha de procurar os procedimentos no *master file* do princípio ativo, assim como os testes que eram pedidos para obter a aprovação.

A função principal de um laboratório de qualidade é realizar um controlo dos parâmetros de um determinado medicamento segundo as especificações descritas na ficha do produto, recorrendo a análises analíticas, físicas e químicas. Deste modo, pude estar envolvido em diferentes testes ao longo dos três meses, sendo que uns eram mais fáceis de realizar, enquanto outros eram de grau mais elevado. Os testes que realizei foram os seguintes: durezas; uniformidades de massa e massas médias; divisibilidades; identificação e doseamento do API; doseamento dos compostos relacionados (impurezas); doseamento de conservantes; uniformidades de dosagem e uniformidades de teor; teste qualitativo do dióxido de titânio; teste qualitativo dos óxidos de ferro; desagregações; aspeto; determinação do teor de água pelo método de Karl Fisher; densidades; titulações.

Os produtos acabados com que trabalhei continham os seguintes princípios ativos: amlodipina 5mg e 10mg; vinpocetina 5mg (ultra-vinca[®]); pioglitazona 15mg; pravastatina 10mg; sucralfato da Mylan[®] e da Generis[®]; deflazacorte 6mg e 30 mg; sertalina 50mg e 100mg; sildenafil 50mg e 100mg; tansulosina 0,4mg; citalopram 10mg, 20mg e 40mg;

perindopril 4mg e 8mg; cloridrato de propinoxato 3,2mg/ml gotas orais, solução (vagopax[®]); valsartan 160mg.

Em determinados testes foi necessário realizar uma prévia qualificação para demonstrar que o operador está apto a realizar funções, como no uso de HPLCs e do Karl Fisher.

3.1.3. Utilização do diário de laboratório pessoal e do *logbook* dos equipamentos

É prática recorrente os analistas de um laboratório de controlo de qualidade terem um caderno de laboratório pessoal. No início do meu estágio curricular foi-me dado o meu caderno de laboratório pessoal, para que pudesse documentar todas as análises efectuadas, nomeadamente a pesagem de massas, a preparação de fases móveis, o doseamento de compostos, durezas, uniformidades de massa e dosagens, massas médias, identificações, descrição das condições cromatográficas, entre outros.

O objectivo deste caderno é manter a rastreabilidade de todos os testes efectuados por mim, de todos os lotes de medicamentos analisados e os lotes dos reagentes e padrões usados. Em caso de necessidade é possível a demonstração de forma aceitável de todos os passos efectuados, pois “o que não está documentado não está feito”.

Quanto aos *logbooks* dos equipamentos servia para documentar que aquele equipamento em específico foi utilizado para determinado teste, o medicamento, o lote, o dia e o operador. O principal objectivo era para manter a rastreabilidade.

Na minha opinião é um ponto forte, o uso dos cadernos, pois permite a organização e responsabilidade pessoal, bem como uma comunicação da equipa de trabalho orientada para a melhoria e o bem-estar do local de trabalho.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Duração de estágio curto

Considero que três meses de estágio curricular numa Indústria Farmacêutica é muito pouco tempo, principalmente numa área tão abrangente como é o controlo de qualidade. Na minha opinião se o estágio tivesse a duração de mais alguns meses era bastante vantajoso, pois foi impossível ter contacto com todos os testes de análise, com mais tempo era possível ter obtido mais conhecimentos e habilitações, bem como o nível de experiência adquirida seria muito maior.

3.2.2. Ausência de contacto com outras áreas da Indústria Farmacêutica

A Indústria Farmacêutica é constituída por vários departamentos e sub-departamentos, e o farmacêutico está presente em quase todas elas. A impossibilidade de contactar com outras áreas da Indústria Farmacêutica num estágio curricular de 3 meses é uma enorme fraqueza, pois não permite dar uma ideia global dos departamentos existentes nem das suas funções, o papel em que insere-se o farmacêutico nessas áreas, bem como qual a área a escolher no final do curso, se a indústria farmacêutica for a área de interesse.

Por outro lado, o controlo de qualidade está muito ligado às diferentes fases da produção, nomeadamente ao IPC e à colheita de amostragens. Durante o estágio não me foi dada a oportunidade de contactar directamente nenhuma vez com a produção.

3.2.3. Papel do farmacêutico num laboratório de controlo de qualidade

Durante os 3 meses de estágio não foi possível entender nem obter uma ideia do papel/posicionamento do farmacêutico num laboratório de controlo de qualidade, quer seja como analista, supervisor ou diretor técnico.

Penso que teria sido útil perceber o que um farmacêutico pode fazer além de analista, falo por exemplo em outras áreas como supervisor, director técnico ou ainda noutras funções.

3.2.4. Contacto com outros instrumentos e métodos de análise

Durante o período de estágio trabalhei predominantemente com HPLCs e UPLCs. Considero uma grande fraqueza não ter podido trabalhar com outros equipamentos, já conhecidos do ensino, nomeadamente o FTIR e dissolutores.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Contacto e manuseamento com equipamentos de ponta e sofisticados

Durante o estágio curricular tive a oportunidade de trabalhar com equipamentos de ponta, nomeadamente com UPLCs e HPLCs de diversas marcas (Waters®, Hitachi®, Agilent®), que não estão acessíveis no ensino escolar e são muito comuns nos laboratórios das Indústrias Farmacêuticas e em investigação. Os equipamentos com que tive mais contacto foram os HPLCs, precisamente devido aos testes analíticos de identificação e doseamento dos princípios ativos, o doseamento dos compostos relacionados e as

uniformidades de dosagem, serem comumente realizados com recurso a esses mesmos aparelhos.

O uso e contacto com o programa informático Empower 3[®] que permite o acesso aos HPLCs e aos cromatogramas. Este é acedido por via *online* através da aplicação Citrix[®].

3.3.2. Conteúdo programático do MICF

Muitos dos equipamentos de análise e testes analíticos efectuados já tinha realizado ou adquirido informação deles nas diversas unidades curriculares dadas na faculdade. O curso de MICF consegue proporcionar uma excelente formação analítica e dar a oportunidade aos alunos de trabalharem num ambiente similar a um laboratório de CQ e aos equipamentos presentes, permitindo adquirir conhecimentos, competências e habilidades essenciais para o futuro. Considero que o conteúdo programático de MICF é uma oportunidade em si, pois proporciona valências extras e oportunidades em várias áreas, permitindo uma diversificação grande.

As cadeiras mais importantes para isso foram sem dúvida os Métodos Instrumentais de Análise 1 e 2 ao nível da utilização de HPLCs, UPLCs, espectrofotómetros e no trabalho com soluções padrão, amostra e controlo, mas também as Tecnologias Farmacêuticas 1, 2 e 3, na vertente das especificações do produto acabado como dureza, friabilidade, massa média, uniformidade de massas e aspecto, e Bromatologia e Análises Bromatológicas e Hidrologia e Análise Hidrológicas, no contacto com HPLCs, Karl-Fischer e outros métodos de análise.

3.4. Ameaças

3.4.1. Presença elevada de funcionários a trabalhar no laboratório de controlo de qualidade que não são farmacêuticos

O farmacêutico é a pessoa responsável pelo “fabrico e controlo de medicamentos” [1] mas o que constatei durante o meu estágio é que os analistas que trabalham no laboratório não são farmacêuticos, tendo estes cursos ligados à área das químicas, principalmente o curso de engenharia química. Considero uma grande ameaça, bastante perigosa, para o futuro dos farmacêuticos na área do controlo da qualidade do medicamento e em indústria farmacêutica, pois entram em concorrência direta por postos de trabalhos com a classe farmacêutica, resultando numa desvalorização eminente e contínua do farmacêutico na indústria farmacêutica.

4. Conclusão

Findado os 2 estágios curriculares realizados retiro as seguintes conclusões:

- Os Pontos Fortes e as Oportunidades foram maiores do que as fraquezas e as ameaças nos dois estágios;
- Pode aplicar todos os meus conhecimentos existentes em todos os trabalhos e propostas realizadas;
- Adquiri novos conhecimentos, valências e aptidões, que o ensino não é capaz de fornecer;
- As obtenções de novas habilitações certamente irão ser úteis no futuro;
- Possibilidade do contacto com a realidade profissional e com os locais de trabalho;
- Num curso como é o do MICEF, é fulcral que exista um semestre inteiramente dedicado só a estágio;

Deste modo, afirmo que ambos os estágios têm um resultado e um aproveitamento positivo no final.

5. Bibliografia

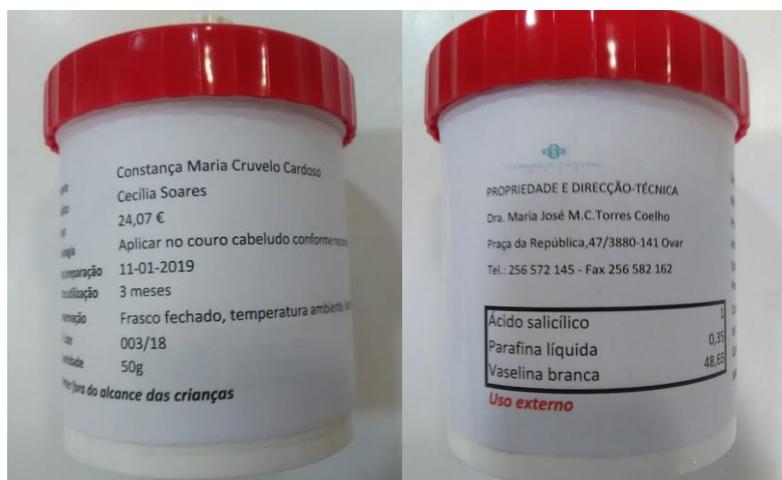
- 1- Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013 (Artº 44º, nº 2).
- 2 - Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de Abril. *Diário da República n.º 95 - I Série-A*. Ministério da Saúde, Lisboa.
- 3- DIAS, A. – Implementação da diretiva dos falsificados e atos delegados. In: Reunião Anual do Colégio de Assuntos Regulamentares. 2017. [Acedido 10 de agosto de 2019]. Disponível em:https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Eventos/RA_CEAR_2017/6._Antonio_Dias.pdf
- 4-European Commission. STAMP Commission Expert Group - Off-label use of medicinal products. STAMP, 2017. [Acedido a 30 de abril de 2019]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/stamp6_off_label_use_background.pdf
- 5-Kaizen Institue. [Acedido 30 de abril de 2019]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
- 6- Decreto-Lei n.º 26/2018 de 24 de abril, *Diário da República n.º 80/2018, Série I de 2018-04-24*.

6. Anexos

Anexo I - Ficha de preparação da vaselina salicilada a 1% (m/m)

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados						
Nome: Vaselina salicilada a 1% (m/m)						
Teor em substância activa: 100g de pomada contém 1g de ácido salicílico						
Forma farmacêutica: Pomada Número do lote: 006/19						
Quantidade a preparar: 100g Data: 28/01/2019						
Matérias-primas	Lote	Origem	armacope	Quantidade para 100 (g, ml ou unidades)	Quant calculada	Quant pesada
Ácido salicílico	14J06-T13-020356	Fagron	FP VIII	1,00	1,00	1,00
Parafina líquida	L17030014-0F-217550	Fagron	Ph.Eur.3.0	0,30 g	0,30	0,30
Vaselina branca	2E+06	JMGS	Ph.Eur.	98,70 g	98,70	98,70
Preparação						
Segundo técnica b)B. A.I.1. do Formulário Galénico Português 2001, do LEF.						
Embalagem						
Tipo de embalagem	Material embalagem	de recipient	Número lote	Origem		
Frasco topitec 50ml	Plástico, branco opaco	100ml		Fagron		
Prazo de utilização e Condições de conservação				Norma orientadora		
Condições de conservação				Frasco fechado, temperatura ambiente, local seco e fresco		
Prazo de utilização				3 meses		
LEF						
Controlo Qualidade Produto Acabado			Norma orientadora			
Ensaio	Especificação	Resultado	LEF			
Aspecto	Homogéneo	Conforme				
Cor	Branca	Conforme				
Quantidade	100g ± 5%	Conforme				
Contactos Utente			Contactos prescriptor		Observações	
Nome	Maria Fátima Jesus Correia		Nome	Contacto		
Morada	Ovar	Telefone 919632204	Victor Ferreira	Pedido a 28/01/2019		

Anexo 2 - Pomada de vaselina salicilada a 1% (m/m) contida num topitec®



Anexo 3 - Diferenças entre stock contado e o stock do Sifarma 2000[®]



FARMACIA CENTRAL

PRACA DA REPUBLICA,47

3880-141 OVAR

NIF: 100340822

Telefone: 256572145

Dir. Téc. Dr^a. Maria Jose
M.C.Torres Coelho

Diferenças entre o Stock contado e o Stock do Sifarma2000

Local: FARMACIA CENTRAL

Valores da Diferença

Ord.	Código	Designação	Lote	Prat.	Stock	Real	Dif.	PVP	PC	PC+IVA
122	2224582	Flixotaide Inalador (120 doses), 125	LOTE ÚNICO	ROB	3	2	-1	-22,23€	-16,40€	-17,38€
557	2874683	Seretaide Diskus (60 doses), 250/50	LOTE ÚNICO	ROB	2	1	-1	-38,78€	-28,37€	-30,07€
1385	4260881	Concerta, 18 mg x 30 comp lib prol	LOTE ÚNICO	ROB	2	1	-1	-30,73€	-21,50€	-22,79€
1386	4261087	Concerta, 36 mg x 30 comp lib prol	LOTE ÚNICO	ROB	5	4	-1	-42,39€	-31,07€	-32,93€
2236	5024658	Xelevia, 50 mg x 28 comp rev	LOTE ÚNICO	ROB	3	1	-2	-47,06€	-35,62€	-37,76€
4571	5404124	Orlistato Ratiopharm, 60 mg x 42 cáps	LOTE ÚNICO	ROB	2	1	-1	-31,00€	-13,45€	-14,26€
4915	5465638	Gliclazida Krka MG, 60 mg x 30 comp lib	LOTE ÚNICO	ROB	2	1	-1	-5,60€	-3,18€	-3,37€
6646	5759964	Sinemet, 100/25 mg x 50 comp	LOTE ÚNICO	ROB	8	3	-5	-26,25€	-19,40€	-20,56€
6751	5820386	Glucomed, 625 mg x 60 comp	LOTE ÚNICO	ROB	5	4	-1	-10,55€	-7,18€	-7,61€

Totais	Refs.	Stock	Real	Dif.	PVP	PC	PC+IVA
	9	32	18	-14	-254,59€	-176,17€	-186,74€

Anexo 4 - Informações da matéria-prima, as quantidades utilizadas, os dias da sua utilização e os operadores que a manobram

004 Ácido salicílico (FP VIII) - Microsoft Excel Starter

Ficheiro Base Inserir Esquema de Página Fórmulas

F98

Registro do Movimento de Matérias Primas

MATÉRIA-PRIMA: Ácido salicílico (FP VIII)

FORNECEDOR: Fagron ORIGEM: Fagron

FACTURA Nº/DATA: FV-15/25556 DATA DA RECEPÇÃO: 16/10/2015

LOTE Nº: 14J06-T13-020356 VALIDADE: mai/19

QUANTIDADE RECEBIDA: 1000,00 gramas Nº DE CONTENEDORES RECEBIDOS: 1

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS: Boletim de Análise n. BA-TB08117 (em anexo)

Entrada* (Lote n°)	Data	Saída	Razão	Saldo	Operador
088/15	18/11/2015	4,00	-	996,00	Daniel
090/15	19/11/2015	10,00	-	986,00	Daniel
091/15	20/11/2015	1,00	-	985,00	Daniel
092/15	29/11/2015	2,00	-	983,00	Daniel
093/15	14/12/2015	10,09	-	972,91	
097/15	18/12/2015	2,01	-	970,90	Paula
004/16	19/01/2016	10,10	-	960,80	Paula
006/16	19/01/2016	2,00	-	958,80	Paula
007/16	20/01/2016	1,00	-	957,80	Paula
008/16	22/01/2016	2,01	-	955,79	Paula
016/16	29/01/2016	1,00	-	954,79	Paula
021/16	18/02/2016	1,35	-	953,44	Paula
023/16	23/02/2016	2,06	-	951,38	Paula
027/16	26/02/2016	9,98	-	941,40	Paula
028/16	29/02/2016	2,01	-	939,39	Paula
033/16	07/03/2016	2,00	-	937,39	Paula
035/16	10/03/2016	1,04	-	936,35	Paula

Movimentos / Fatura / Boletim de Análise / Ficha de Segurança

Anexo 5 - Fatura da compra da matéria-prima

004 Ácido salicílico (FP VIII) - Microsoft Excel Starter

Ficheiro Base Inserir Esquema de Página Fórmulas

B2

FAGRON BIERKA, S.A.U. - JOSEP TAPOLAS,150 - ES-08228 TERRASSA - BARCELONA
Tel: 937310722 Fax: 937319944 www.fagron.es www.compoundmatters.com

Nº Cliente: C03742

Nº Factura: FV-15/25559 FARMACIA CENTRAL DE OVAR
Praça da República, 47
PT-3880-141 OVAR Portugal

Fecha Registro: 14/10/15

CIF/NIF: 100340822 Pág. 1

Código	Descripción	Cantidad	Precio venta	IVA % Dto.	Importe
13107-55	HELICE MEZC.TOPITEC PL50/200G 50 U	1	31,48	0,00	31,48
30171-12	ACIDO SALICILICO 1 KG	1	18,17	0,00	18,17
31340-12	SACAROSA 1 KG	1	14,63	0,00	14,63
		Lote(s) : 14J06-T13-020356			
		Lote(s) : 15F29-B16-309911			

CONDICIONES DE PAGO
Contra reembolso

Contado

Vto. 1 de 1: 14/10/15

Total Bruto: 64,28

Base IVA+RE: 64,28

% IVA: 0,00 % RE: 0,00

Importe IVA: 0,00 % RE: 0,00

Importe RE: 0,00

Movimentos / Fatura / Boletim de Análise / Ficha de Segurança

Anexo 8 - Código Bidimensional de um medicamento



Anexo 9 - Ficha de preparação da pomada de proprionato-17 clobetazol a 0,05% (m/m) em excipiente oroadesivo

Ficha preparação_004 - Microsoft Excel Starter

Matérias-primas	Lote	Origem	farmacopeia	Quantidade para 100 (g, ml ou unidades)	Quant calculada	Quant pesada
Propionato de Clobetazol	180617-C-1	Acofarm	FP IX	0,050g	0,015	0,015
Acorfiar Adesivo Oral	18030015	Acofarm	Expediente Farmacopeia	88,95g	28,99	28,99
Acetona	18030015	Alvita	FP IX	Vigotas	Vigotas	0,06

Preparação			
Segundo a técnica nº 92			

Embalagem			
Tipo de embalagem	Material embalagem	Capacidade recipiente	Origem
Frasco topitec 50ml	Plástico, branco opaco	50ml	Fagron

Prazo de utilização e Condições de conservação		Norma orientadora
Condições de conservação	Frasco fechado, temperatura ambiente, local seco e fresco	LEF
Prazo de utilização	30dias	

Controlo Qualidade Produto Acabado			Norma orientadora
Ensaio	Especificação	Resultado	
Aspecto	Homogéneo	Conforme	LEF
Cor	Translucido	Conforme	
Quantidade	30g ± 3%	Conforme	

Contactos Utente		Contactos prescritor		Observações
Nome	Maria Assunção Silva	Nome		
Morada	Ovar	Telefone	965094998	Pedido a 14/01/2018
		Rui Catalá	220127300	Página 1