

Joana Rita Afonso Santos

Caracterização do Estado Sólido e sua Influência na Qualidade dos Medicamentos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2013

Joana Rita Afonso Santos

Caracterização do Estado Sólido e sua Influência na Qualidade dos Medicamentos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2013

Joana Rita Afonso Santos

Caracterização do Estado Sólido e sua Influência na Qualidade dos Medicamentos

Trabalho apresentado à universidade Fernando Pessoa para obtenção do grau de
Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Sumário

Na última década, a caracterização física de ingredientes ativos e excipientes tem crescido exponencialmente, uma vez que as propriedades físicas são determinantes em termos de biodisponibilidade e eficácia.

A natureza física dos sólidos depende de fatores vários como os diferentes estados cristalinos em que um sólido se pode apresentar, o que implica um estudo do estado cristalino vs amorfo, o polimorfismo, que obriga à determinação do tipo de cristal, a granulometria e a área de superfície. A correta caracterização dos ingredientes farmacêuticos sólidos pode influenciar o processo de fabrico, as características finais do medicamento e, conseqüentemente, a biodisponibilidade e farmacocinética.

Este trabalho tem como objetivo contribuir para divulgar a importância da caracterização do estado sólido, numa abordagem das suas principais implicações na qualidade e eficácia dos medicamentos.

Palavras-chave: Estado sólido, substância ativa, biodisponibilidade, farmacocinética.

Abstract

In the last decade, the physical characterization of active ingredients and excipients has grown exponentially, since the physical properties are decisive in terms of bioavailability and efficiency.

The solids' physical nature depend on several factors such as the different crystalline states in which a solid may present, which implies the study of its crystalline state vs. amorphous, the polymorphism, which implies the determination of the crystal's type, its particle size and the surface area. The proper characterization of the solid pharmaceutical ingredients may influence the manufacturing process, the final characteristics of the product and hence the bioavailability and pharmacokinetics.

This paper aims to contribute to the spreading of the solid state characterization's importance, in addressing its major implications for the quality and efficacy of medicines.

Key-words: Solid state, active pharmaceutical ingredients, bioavailability, pharmacokinetics.

Agradecimentos

Após esta longa etapa da minha vida, que agora termina, não poderia deixar de agradecer a todos os que me apoiaram e que, de algum modo, a marcaram.

Em primeiro lugar, aos meus pais, por todo o apoio e sacrifício, pela paciente espera e porque nunca mediram esforços para que eu alcançasse os meus sonhos.

A todos os meus amigos, em especial ao João Paixão e à Vanessa Santos que foram essenciais no êxito desta monografia e sempre incassáveis.

Agradeço também, como não poderia deixar de ser, ao meu orientador, o Professor Doutor José Catita, pelos conselhos, indiscutível disponibilidade e apoio. Sem ele esta monografia não seria possível. Deixo ainda uma palavra de apreço a todos os professores que me acompanharam ao longo destes anos de ensino.

A todos, um sincero e enorme muito obrigada!

Índice

I- Introdução	1
II- Desenvolvimento	4
1. Caracterização do estado sólido	4
1.1. Caracterização física de um sólido	5
1.2. Caracterização química de um sólido	7
1.3. Caracterização de um sólido quanto às interações moleculares	8
1.4. Caracterização de um sólido quanto à área de superfície	9
1.5. Caracterização de um sólido quando ao tamanho	10
2. Impacto da natureza física dos sólidos na qualidade dos medicamentos.....	12
2.1. O polimorfismo	12
2.2. Implicações farmacêuticas do polimorfismo.....	14
3. Exemplos de testes físicos em sólidos (substâncias ativas e excipientes)	19
4. Fatores que afetam a produção, armazenamento e efeito farmacológico do medicamento .23	
4.1. Polimorfismo.....	25
4.2. Granulometria e área de superfície	28
4.3. Excipientes	32
4.4. Desagregação	34
4.5. Humidade.....	36
4.6. Temperatura	38
4.7. Fabrico	40
5. Algumas considerações sobre medicamentos de marca, cópias de marca e genéricos	42
6. Casos perspctivados e/ou conhecidos de problemas associados ao deficiente de controlo das propriedades físicas das matérias-primas	46
III- Conclusão	48
Bibliografia.....	49

Índice de Figuras

Figura 1 – Sólido cristalino, semi-cristalino e amorfo (Newman e Byrn, 2003).	5
Figura 2 – Sólido cristalino (Florence e Attwood, 2003).	6
Figura 3 – Solubilidade de diferentes formas polimórficas de fluoroquinolona (Saurabh e Kaushal, 2011).	14
Figura 4 – Empacotamento molecular de dois polimorfos de espiranolactona (Forma 1 e forma 2) (Florence e Attwood, 2003).	16
Figura 5 - Representação esquemática das curvas de energia livre de Gibbs para um sistema que apresenta transições de fase cristalina e amorfa (Spong <i>et al.</i> , 2004).	17
Figura 6 - Termograma das formas I (A), Forma II (B), Forma III (C), Forma IV (D), e forma amorfa (E) de ácido fúsidico pela técnica DSC (Gilchrist <i>et al.</i> , 2012).	21
Figura 7 - Dados de formas sólidas retiradas por motivo de defeito físico ou instabilidade (Guo <i>et al.</i> , 2013).	24
Figura 8 - Influência do polimorfismo de moléculas de carbamazepina na biodisponibilidade (Saurabh e Kaushal, 2001).	25
Figura 9 - Taxa de dissolução de duas modificações cristalinas (A e B) de um substância ativa candidata com o mesmo tamanho de partícula e taxa de dissolução correspondentes em cápsulas contendo as mesmas duas formas cristalinas (Giron <i>et al.</i> , 2004).	26
Figura 10 - Concentração média de ampicilina no soro sanguíneo humano. O: forma anidra, Δ: trihidratada (Brandão, 2003).	31
Figura 11 – Relação entre a dureza e a porosidade (Prista <i>et al.</i> , 2008).	35
Figura 12 - Adsorção/desadsorção de água numa amostra antes e depois do processo de pulverização (Giron <i>et al.</i> , 2004).	37
Figura 13 - Formação de um hidrato de teofilina anidra por exposição a valores de humidade superiores a 95 % (Vora <i>et al.</i> , 2004).	38
Figura 14 - Influência da temperatura na velocidade de degradação (Lachman <i>et al.</i> , 2001).	39
Figura 15 - Evolução das quotas de mercado dos medicamentos genéricos desde	42

2000 até 2006 (Maria, 2007).

Figura 16 - Comparação entre os requisitos dos medicamentos de referência e dos genéricos (Raw *et al.*, 2004).

44

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) (Loëbenberg e Amidon, 2000).	30
Tabela 2 - Níveis plasmáticos médios de griseofulvina no homem em função da superfície específica das partículas da substância ativa e da forma farmacêutica (Prista <i>et al.</i> , 1996).	31
Tabela 3 - Teor de captopril (expresso em porcentagem) em diferentes condições de análise (Stulzer e Silva, 2006).	40

I- Introdução

A qualidade, segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos são uma preocupação ecónomo-social constante das entidades de regulamentação da saúde de todos os países, pelo que é um dever da indústria farmacêutica o cuidado rigoroso com a qualidade e segurança dos seus processos e produtos (Oliveira *et al.*, 2011).

No âmbito da compreensão deste trabalho, é importante definir certos conceitos fundamentais para a caracterização do estado sólido na qualidade dos medicamentos.

Segundo o estatuto do medicamento presente no Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto, medicamento é definido como toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Substância ativa define-se como qualquer componente de um medicamento que se destina a exercer uma ação farmacológica ou outro efeito direto relacionado com o diagnóstico, o tratamento ou a prevenção de uma doença, ou a atuar na estrutura ou nas funções do organismo humano ou animal por meios farmacológicos (INFARMED, 2005 a).

Excipiente consiste em qualquer componente, à exceção da (s) substância (s) ativa (s), que existe num medicamento ou que é utilizado no seu fabrico. A função de um excipiente é a de atuar como veículo ou base da substância ativa, contribuindo para determinadas características do medicamento como estabilidade, biodisponibilidade, aspeto, adesão à terapêutica pelo doente e facilidade de fabrico (INFARMED, 2005 a).

Já matéria-prima é qualquer substância, ativa ou não, e qualquer que seja a sua origem, empregue na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo (Decreto-Lei 176/2006).

Finalmente, forma farmacêutica consiste nos estado final que a matéria-prima apresenta depois de submetida às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o efeito terapêutico desejado. Líquidos (como xaropes e soluções), sólidos (como comprimidos e cápsulas) e semi-sólidos (como pomadas, cremes e pastas) são exemplos de diferentes formas farmacêuticas (ANF, 2001).

Cerca de dois terços de toda a medicação atual corresponde a formas farmacêuticas sólidas e, para além disto, é no estado sólido que se encontram a maioria das substâncias ativas (Prista *et al.*, 2008; Storey e Ymén, 2011).

Comprimidos, cápsulas, grânulos e pós são exemplos de formas farmacêuticas sólidas, as quais representam a maioria dos medicamentos prescritos. A sua estabilidade superior, menor volume que ocupam (em relação às formas líquidas) e facilidade de administração são algumas das razões que explicam esta marcada preferência (Elkhalifa *et al.*, 2009; Prista *et al.*, 2008; Villanova *et al.*, 2011).

A crescente utilização de medicamentos genéricos, associada ao aparecimento de novas indústrias farmacêuticas primárias em países do médio e extremo oriente, veio aumentar o protagonismo e importância da caracterização física de matérias-primas no estado sólido. Há já diversos estudos que visam a comparação da qualidade dos medicamentos entre si (marca, cópias de marca e genéricos), uma vez que é pelas suas características físicas que podem ocorrer diferenças em termos de biodisponibilidade e eficácia (Bourichi *et al.*, 2012).

Durante o processo de fabrico e armazenamento de medicamentos, os seus constituintes são expostos a vários fatores como, por exemplo, variações de temperatura, pressão e variações de humidade que podem induzir transformações físicas no estado sólido - como alteração do grau de formação de hidratos, alteração do grau de formação de sais, alteração do grau de cristalinidade ou polimorfismo (Christensen *et al.*, 2011).

Adicionalmente, a correta caracterização dos ingredientes farmacêuticos sólidos (granulometria, forma, cristalinidade, polimorfismo, propriedades mecânicas, etc) pode afetar o processo de fabrico, a qualidade final dos medicamentos e conseqüentemente a sua biodisponibilidade, para além do fato de a caracterização dos ingredientes sólidos (ativos ou não) condicionarem o desenvolvimento galênico das formulações (Lust *et al.*, 2013; Puri *et al.*, 2010; Thakur *et al.*, 2011).

É, então, fundamental que as propriedades dos sólidos selecionados sejam as corretas, já que vão influenciar em larga escala a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a dosagem do medicamento (Storey e Ymén, 2011). Assim, é possível concluir que é essencial desenvolver métodos que possibilitem rastrear as propriedades físicas dos substância ativas e excipientes com maior precisão apesar de, até à data, pouca importância tenha sido dada a estes aspetos e às potenciais transformações do estado sólido após a administração oral e às posteriores implicações de biodisponibilidade (Lust *et al.*, 2013; Thakur *et al.*, 2011).

Tendo em conta a importância deste tema para a área farmacêutica, este trabalho visa contribuir para a sua divulgação, numa abordagem das suas principais implicações na qualidade e eficácia dos medicamentos.

II- Desenvolvimento

Como já foi referido, a grande maioria dos medicamentos, atualmente, apresenta-se no estado sólido não só porque a maioria das substâncias ativas estão neste estado, mas também devido à facilidade de administração que implicam e ao fato de exibirem uma marcada estabilidade (Elkhalifa *et al.*, 2009)

1. Caracterização do estado sólido

Todas as substâncias, em geral, podem existir em três estados: estado sólido, estado líquido e estado gasoso (Chang e Cruickshank, 2005; Gomes, 2005).

Um sólido é, então, um estado da matéria que se caracteriza pela ordenação espacial relativa dos seus átomos numa estrutura tridimensional. Estes átomos apresentam um grau de organização muito elevado, o que significa que ocupam posições praticamente invariáveis no espaço mediante forças de atração e repulsão intensas e, assim, apresentam volume e forma essencialmente constantes enquanto as condições físicas como temperatura e pressão são sofrerem alterações apreciáveis (Costa *et al.*, 2012; Gomes, 2005). Um sólido caracteriza-se, também, por ser um estado condensado e não fluido (Chang e Goldsby, 2013).

É de referir que os sólidos possuem algumas características gerais que os distinguem dos líquidos e gases: dureza (resistência a deformações permanentes, fator que pode ser avaliado a partir da capacidade de um material riscar outro), resistência (capacidade de suportar forças intensas sem se deformar), elasticidade (capacidade de se deformar e retomar a forma original após a força que levou à sua deformação ser retirada), flexibilidade, fragilidade e ductilidade (propriedade que representa o grau de deformação que um material suporta até ao momento da sua fratura) (Alindo e Finn, 1992).

A classificação de um sólido pode ser feita considerando diversos parâmetros: caracterização física, caracterização química, caracterização quanto às interações moleculares, caracterização quanto à área de superfície e caracterização quanto ao tamanho (Chang e Cruickshank, 2005; Florence e Attwood, 2003; Gomes, 2005; Kratz *et al.*, 2001; Prista *et al.*, 2008).

1.1. Caracterização física de um sólido

Fisicamente, um sólido pode ser considerado cristalino, semi-cristalino ou amorfo. As propriedades físicas dos sólidos estão diretamente relacionadas com a natureza e a distribuição geométrica das unidades que compõem a rede (Figura 1) (Chang e Cruickshank, 2005; Costa *et al.*, 2012). O exemplo clássico das três formas do carbono puro - diamante (estrutura tetraédrica), grafite (folhas poliaromáticas) e fulereno (esferas poliaromáticas) - demonstra o profundo efeito que diferenças na estrutura cristalina podem ocasionar nas propriedades de um sólido (Barros de Araújo, 2009).

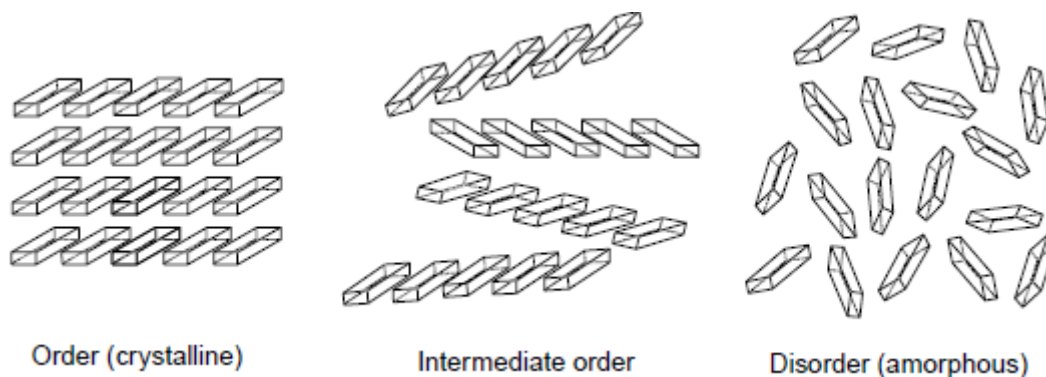


Figura 1 – Sólido cristalino, semi-cristalino e amorfo (Newman e Byrn, 2003).

O sólido cristalino possui um arranjo molecular bem definido, constituindo o que se conhece como rede cristalina, e possui um valor de energia livre baixo, o que lhe

confere estabilidade uma vez que o arranjo das partículas é de tal ordem que as forças intermoleculares atrativas da rede cristalina atingem um valor máximo (Costa *et al.*, 2012; Yoshioka e Stella, 2002). Os materiais sólidos podem ainda existir sob diferentes formas cristalinas, podendo ser monomorfos, no caso de apresentarem uma única estrutura cristalina ou polimorfos, caso apresentem mais que uma estrutura cristalina, dependendo da temperatura e pressão a que se foram desenvolvendo, podendo apresentar estruturas tridimensionais de empacotamento cristalino bastante distintas (Figura 2) (Chang e Goldsby, 2013; Giron *et al.*, 2004; Newman e Byrn, 2003).

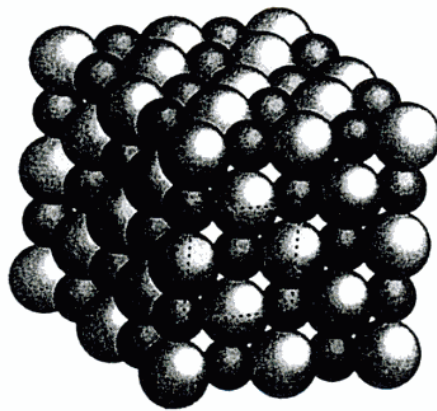


Figura 2 – Sólido cristalino (Florence e Attwood, 2003).

Já o sólido semi-cristalino apresenta zonas com arranjo tridimensional perfeitamente definido (zonas cristalinas) e zonas isentas de estrutura tridimensional ordenada (zonas amorfas) (Chang e Cruickshank, 2005).

Finalmente, um sólido amorfo não apresenta estrutura tridimensional ordenada dos átomos/moléculas, sendo então facilmente deformáveis e com uma certa plasticidade associada sob efeitos de pressão ou calor (Costa *et al.*, 2012; Giron *et al.*, 2004). Os níveis de energia livre mais elevados típicos deste tipo de sólidos explicam a sua característica instabilidade e, conseqüente, maior reatividade (Giron *et al.*, 2004; Yoshioka e Stella, 2002).

Atualmente, a maioria das substâncias ativas e excipientes farmacêuticos conhecidos são cristalinos, apresentando, pois, estabilidade de prateleira superior (Palermo *et al.*, 2012, Thakur *et al.*, 2011). No entanto, apesar de se manter o problema de a forma cristalina ser mais estável, esta pode não ser, em todos os casos, mais indicada que a amorfa (Thakur *et al.*, 2011). A título de exemplo, o material amorfo pode ser consideravelmente mais solúvel que o seu correspondente cristalino, apresentando, assim, maior biodisponibilidade (Palermo *et al.*, 2012). É ainda importante mencionar que várias aplicações medicamentosas podem beneficiar de uma combinação das duas morfologias (Thakur *et al.*, 2011).

Em relação aos polimorfos, estes podem diferir bastante em termos de solubilidade, estabilidade e ponto de fusão, sendo estes parâmetros apenas alguns exemplos que implicam diretamente alterações de biodisponibilidade, eficácia e segurança do medicamento (Christensen *et al.*, 2011; Shete *et al.*, 2010). Mais precisamente, as diferenças entre as características físico-químicas refletem-se principalmente no padrão de desintegração/dissolução de uma determinada substância ativa no organismo. Conclui-se, então, que substâncias ativas que apresentem cristais diferentes podem apresentar curvas de solubilidade e conseqüentemente biodisponibilidade bastante distintas (Barros de Araújo *et al.*, 2012).

1.2. Caracterização química de um sólido

Em termos químicos, um sólido pode ser classificado como: puro, solvato ou mistura (Chang e Goldsby, 2013; Storey e Ymén, 2011).

Os sólidos puros são aqueles que apresentam composição e propriedades definidas, não podendo ser separados em substâncias mais simples por processos químicos (Chang e Cruickshank, 2005).

Os solvatos resultam da combinação direta de duas ou mais moléculas distintas, incluindo as moléculas de solvente, originando num produto cristalino cuja estrutura é

formada por todos os componentes, mas com a sua integridade individual preservada. (Barros de Araújo *et al.*, 2012; Raw *et al.*, 2004; Storey e Ymén, 2011). Os hidratos consistem em solvatos cujo solvente é a água (Raw *et al.*, 2004).

As misturas são fruto da combinação de duas ou mais substâncias, as quais conservam as suas identidades distintas. As misturas não apresentam uma composição constante e podem ser criadas e depois separadas, por meios físicos, nos seus componentes puros sem alterar a identidade destes (Chang e Cruickshank, 2005).

A grande maioria dos medicamentos apresenta-se sob a forma de mistura, podendo esta consistir na utilização de mais que uma substância ativa ou na utilização de substância(s) ativa(s) com adjuvantes que são adicionados para melhorar as características da formulação. (Santos *et al.*, 2004).

É importante não esquecer a existência das chamadas misturas eutéticas, as quais resultam da mistura de componentes numa proporção definida que lhe confere o mais baixo ponto de fusão (Florence e Attwood, 2003; Prista *et al.*, 2008). Estas podem, por exemplo, favorecer a absorção das substâncias ativas por via GI, por serem capazes de os proteger da destruição pelos sucos digestivos, originando com a substância ativa complexos mais facilmente absorvíveis (Prista *et et al.*, 2008).

1.3. Caracterização de um sólido quanto às interações moleculares

As interações moleculares no estado sólido podem servir como critério de classificação dos sólidos. Deste modo, os sólidos podem ser: sólidos iónicos, covalentes, moleculares ou metálicos (Gomes, 2005; Reger *et al.*, 1993).

Os sólidos iónicos são constituídos por espécies carregadas que, normalmente, apresentam diferentes tamanhos e interagem por efeitos eletrostáticos (Reger *et al.*, 1993).

Os sólidos covalentes consistem em redes tridimensionais extensas em que as unidades básicas estão reunidas por ligações covalentes (Gomes, 2005; Reger *et al.*, 1993).

Já no caso dos sólidos moleculares, os nós da rede cristalina estão ocupados por moléculas e as forças atrativas existentes são do tipo van der Waals e/ou ligação de hidrogénio (Chang e Cruickshank, 2005; Gomes, 2005).

Por ultimo, os sólidos metálicos são caracterizados pela presença de átomos do mesmo metal em todos os nós da rede cristalina, existindo ligações metálicas entre os seus átomos (Chang e Goldsby, 2013; Gomes, 2005; Reger *et al.*, 1993).

As propriedades dos sólidos, que são fundamentais na qualidade final do medicamento, são determinadas pelos tipos de forças que mantém as moléculas unidas. Assim, os sólidos iónicos são mais duros, frágeis e apresentam valores de ponto de fusão elevados (Chang e Cruickshank, 2005). Para além disto, o conhecimento dos raios dos iões ajuda a compreender a estrutura e estabilidade destes compostos (Chang e Goldsby, 2013). Os sólidos covalentes são também sólidos duros com valores de ponto de fusão elevados, enquanto nos sólidos moleculares, em geral, as suas moléculas são empacotadas tao densamente quanto a sua forma e tamanho o permitirem. Como as forças de van der Waals e as ligações de hidrogénio são muito fracas comparativamente com as ligações covalentes e iónicas, os sólidos moleculares desagregam-se facilmente, sendo sólidos macios com baixos pontos de fusão (Chang e Cruickshank, 2005). Em relação aos sólidos metálicos, estes são, por norma, sólidos muito densos com valores de dureza e ponto de fusão intermédios (Chang e Cruickshank, 2005; Benite *et al.*, 2007).

1.4. Caracterização de um sólido quanto à área de superfície

Tendo em conta a área de superfície de um sólido, este pode ser considerado poroso ou compacto (Viana, 2004).

Um sólido poroso é aquele que apresenta cavidades, canais ou interstícios enquanto um sólido compacto não apresenta estas características. No entanto, em termos rigorosos, qualquer sólido apresenta um grau de porosidade, detetável ou não (Prista *et al.*, 2009). A porosidade de um sólido influencia as suas propriedades físicas, como a sua densidade e resistência mecânica. Quanto maior a porosidade, maior é o grau de compressão do sólido e menor a força para causar fratura (Kratz *et al.*, 2001). Para além disso, Uma vez que quando maior a porosidade maior é a área de superfície do sólido, a sua desagregação é muito mais rápida e, conseqüentemente, a sua dissolução também (Florence e Attwood, 2011; Prista *et al.*, 2008; Storpirtis *et al.*, 2004) Então, seguindo este raciocínio, quanto maior é a porosidade maior é a absorção tendo, então, um sólido compacto mais dificuldade de ser dissolvido/absorvido que um poroso (Chopra *et al.*, 2002; Haely e Corrigan, 1996; Prista *et al.*, 2008).

Conseqüentemente, o controlo da porosidade/área de superfície é de grande importância no fabrico de medicamentos pois vai determinar as suas características finais, apesar de este ser um parâmetro que varia bastante dependendo dos materiais que se utilizam (Adolfsson e Nyström, 1995).

1.5. Caracterização de um sólido quando ao tamanho

Tendo em conta o seu tamanho, os sólidos podem ser classificados como pós, grânulos ou pellets (INFARMED, 2005 a; Santos *et al.*, 2004).

Os pós são partículas sólidas, livres, secas e mais ou menos finas, cujas dimensões se compreendem entre alguns nanómetros e 200 μm (ANF, 2001; Hernández *et al.*, 2011).

Os grânulos consistem em aglomerados de partículas sólidas e secas, com dimensões que variam entre os 0,2 e os 4mm. Mais especificamente, os grânulos são aglomerados de um grande numero de cristais e/ou partículas (INFARMED, 2005 b; Prista *et al.*, 2008).

Os pellets resumem-se a um aglomerado de pós, sob a forma de unidades esféricas, que é obtido através de um processo tecnológico de produção que se chama peletização (Santos *et al.*, 2004).

O grau de divisão de um sólido é um fator extremamente importante para a qualidade dos medicamentos pois influencia, em larga medida, o perfil de dissolução e conseqüentemente a ação farmacológica obtida (INFARMED, 2005 a; Prista *et al.*, 1990).

A redução dos substância ativas a pó apresenta numerosas vantagens uma vez que a pulverização lhes cria condições para que exerçam um efeito farmacológico mais rápido e regular já que os pós são tanto mais ativos e dissolvidos, quanto maior for o seu grau de divisão pois a sua superfície específica é superior o que é particularmente importante no caso de substâncias ativas dificilmente solúveis. A rápida dissolução dos pós permite obter concentrações sanguíneas mais elevados em menos tempo, o que significa uma melhor absorção em comparação com as substância ativas correspondentes além de uma menor propensão para provocar irritações locais a nível gastrointestinal. Os pós, no entanto estão também mais sujeitos a sofrer alterações como oxidações, hidrólises ou racemizações e tendem a aglomerar-se, o que depende da textura e forma das partículas, para além de ser mais difícil de disfarçar características desagradáveis como sabor amargo ou nauseoso (Adolfsson e Nyström, 1995; Papageogiou *et al.*, 2006; Prista *et al.*, 2008).

Em termos de formas farmacêuticas, os grânulos vão dar origem aos granulados os quais são, em regra, constituídos por substâncias medicamentosas combinadas com um ou mais excipientes/adjuvantes que se apresentam sob a forma de grãos ou grânulos irregulares cujo conjunto apresenta um aspeto homogéneo (INFARMED, 2005 a; Hernández *et al.*, 2011). Estes granulados, devido às suas dimensões, não são tão rapidamente absorvidos nem tão eficazes como os pós. Os grânulos não se aglomeram na presença de humidade, são mais agradáveis de ingerir que os pós, podem ser envolvidos por revestimentos protetores e podendo ser preparados na forma efervescente (Prista *et al.*, 1990).

Os pellets, ao contrário dos grânulos e dos pós, são apenas utilizados como constituintes de cápsulas e comprimidos, não sendo uma forma farmacêutica de administração direta. A vantagem da sua utilização consiste na possível divisibilidade da forma farmacêutica sem perda do seu perfil biofarmacêutico, o que significa que os pellets apresentam melhorias na biodisponibilidade e segurança da liberação da substância ativa (Kratz *et al.*, 2001; Santos *et al.*, 2004).

O grau de divisão a que se submete uma substância pode variar consoante o fim a que esta se destina e com a sua natureza. Para além disso, a solubilidade num determinado solvente condiciona, também, o grau de divisão a que aquela deve ser sujeita (Prista *et al.*, 1996).

2. Impacto da natureza física dos sólidos na qualidade dos medicamentos

É cada vez mais evidente que as propriedades do estado sólido têm uma marcada influência tanto no processo de fabrico como no desempenho *in vivo* do medicamento (Han e Suryanarayanan, 1999; Rodrigues *et al.*, 2005). Deste modo, o conhecimento das propriedades físicas das matérias-primas sólidas pode ajudar a diminuir os riscos de falha de qualidade e a melhorar o desempenho do medicamento (Storey e Ymén, 2011).

2.1. O polimorfismo

A maioria das substâncias ativas pode existir em diferentes formas do estado sólido. Isto significa que as propriedades das substâncias ativas podem ser diferentes consoante a sua natureza física (Aaltonen *et al.*, 2009; Borcka e Haleblian, 1990; Kulshrestha e Joshapura, 2013; Raw *et al.*, 2004).

Como já foi referido, num sólido cristalino as moléculas estão empacotadas e ordenadas de uma forma específica e característica que lhe confere estabilidade (Craig *et al.*, 1999; Florence e Attwood, 2003; Newman e Byrn, 2003).

Muitas substâncias ativas podem existir em diferentes formas cristalinas (Saurabh e Kaushal, 2011). A ocorrência de diferentes estados cristalinos para uma substância ativa designa-se como polimorfismo (Kulshrestha e Joshipura, 2013; Ridout e Probert, 2013; Spong *et al.*, 2004). Por consequência, cada polimorfo é uma fase cristalina distinta da mesma molécula (Haleblian e Mccrone, 1969 *cit. in* Barros de Araújo *et al.*, 2012).

É de referir que, para valores de temperatura e humidade definidos, apenas uma das formas polimórficas é estável, sendo que as outras formas são denominadas de metastáveis. Estas formas são instáveis transformam-se a diferentes velocidades na forma estável (Giron *et al.*, 2004; Oliveira *et al.*, 2011). Essa forma termodinamicamente estável apresenta ponto de fusão superior, menor solubilidade e estabilidade química máxima em relação as outras formas polimórficas (Barros de Araújo *et al.*, 2012).

O polimorfismo pode incluir substâncias solvatadas ou hidratadas (pseudopolimorfos) (Barros de Araújo *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2011; Raw *et al.*, 2004; Spong, *et al.*, 2004). Os pseudopolimorfos podem ser definidos como formas cristalinas com moléculas de solvente como parte integrante da sua estrutura (Spong *et al.*, 2004).

Em relação aos sólidos amorfos, estes não apresentam um arranjo molecular definido, o que explica a sua instabilidade típica (Guo, 1999; Raw *et al.*, 2004; Spong, *et al.*, 2004; Yu, 2000).

O polimorfismo é um fenómeno amplamente observado em compostos farmacêuticos sendo uma questão de extrema importância no desenvolvimento de medicamentos devido ao seu importante impacto nas características dos medicamentos (Kulshrestha e Joshipura, 2013). O polimorfismo tem contribuído significativamente para a variabilidade em produtos com desempenho na indústria farmacêutica, e ainda continua como um desafio para os cientistas da área em produzir medicamentos de qualidade consistente.

2.2. Implicações farmacêuticas do polimorfismo

A composição das formas farmacêuticas sólidas orais consiste num dos maiores desafios no desenvolvimento farmacotécnico, particularmente quando se veiculam fármacos com baixa hidrossolubilidade e com prováveis problemas de dissolução e de biodisponibilidade, como, por exemplo, a nimesulida, um fármaco anti-inflamatório não esteroide, que possui efeito antipirético e analgésico (Muniz *et al.*, 2012).

Polimorfos diferentes de um mesmo composto, geralmente, apresentam diferenças significativas em termos de solubilidade, processamento e estabilidade, isto é, todas as referidas formas sólidas podem diferir amplamente nas suas propriedades físico-químicas, mecânicas e biofarmacêuticas, o que influencia, inevitavelmente, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que originam (Figura 3) (Aguiar *et al.*, 1998; Saurabh e Kaushal, 2011; Shete *et al.*, 2010).

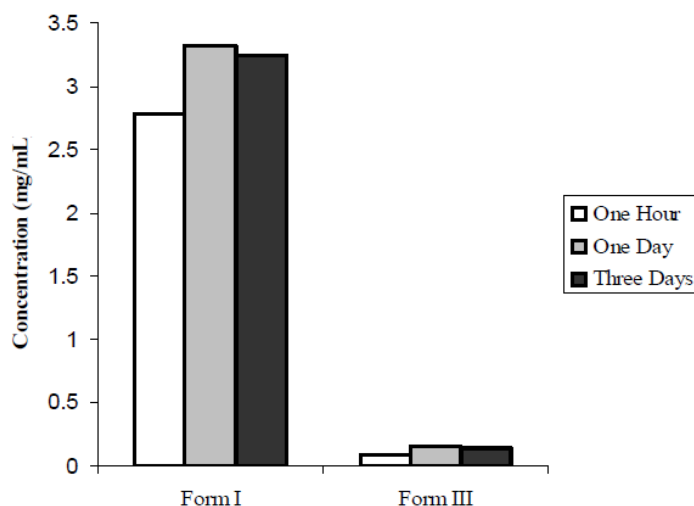


Figura 3 - Solubilidade de diferentes formas polimórficas de fluoroquinolona (Saurabh e Kaushal, 2011).

Curiosamente, pouca atenção tem sido dada às características físicas dos medicamentos e suas matérias-primas (Lust *et al.*, 2013). Apesar de a grande maioria das substância

ativas poderem apresentar o fenômeno de polimorfismo, as questões cinéticas e termodinâmicas que envolvem este fenômeno nem sempre são averiguadas, (Barros de Araújo *et al.*, 2012). Depois de se descobrirem os primeiros casos de polimorfismo com diferenças dramáticas na atividade biológica entre duas formas da mesma substância ativa (como por exemplo foi o caso do palmitato de cloranfenicol ou da furosemida), nenhuma empresa farmacêutica pode negligenciar o problema (Aceves *et al.*, 2000; Borka e Haleblan, 1990; Snider *et al.*, 2004).

Em termos farmacêuticos, o polimorfismo pode ser fruto das condições de síntese, purificação e cristalização da substância, dependendo, por exemplo, do tipo de solventes utilizados e das temperaturas de reação (Storpiritis *et al.*, 2004).

Assim, atualmente é obrigatório um estudo polimórfico para cada nova substância ativa, o qual se resume à detecção e caracterização das diferentes formas polimórficas que pode apresentar e à determinação da sua relevância na qualidade dos produtos a fabricar (Giron *et al.*, 2004; Kulkarni *et al.*, 2013).

Quando executada com cuidado, a pesquisa para o polimorfo de menor energia é difícil e demorada, uma vez que devem ser efetuadas várias determinações físicas e químicas e as características de estabilidade devem ser estabelecidas em modelos de armazenamento em tempo real. Para além disto, esta não é uma busca trivial, já que um polimorfo metastável pode estar mascarado como a forma mais estável e porque a identidade e propriedades dos polimorfos não são teoricamente previsíveis (Singhal e Curatolo, 2004).

O polimorfismo pode não só alterar a estabilidade química das matérias-primas como também propriedades como dureza e ponto de fusão, o que pode implicar diferenças entre formas cristalinas distintas (Byrn *et al.*, 1999 *cit. in* Barros de Araújo *et al.*, 2012; Spong *et al.*, 2004). Assim, propriedades como a velocidade de dissolução, desvios na biodisponibilidade, densidade e compactação podem ser afetadas (Florence e Attwood, 2003; Raw *et al.*, 2004). Isto significa, então, que o fenômeno de polimorfismo pode não só implicar desvios na qualidade dos medicamentos durante a produção como também na ação terapêutica (Barros de Araújo *et al.*, 2012; Saurabh e Kaushal, 2011).

Um exemplo interessante das diferenças na natureza dos medicamentos é o da espironolactona, que é um diurético do grupo das tiazidas e análogos, que apresenta duas formas polimórficas e quatro formas cristalinas solvatadas dependendo do solvente e do método de cristalização (Figura 4) (Florence e Attwood, 2003).

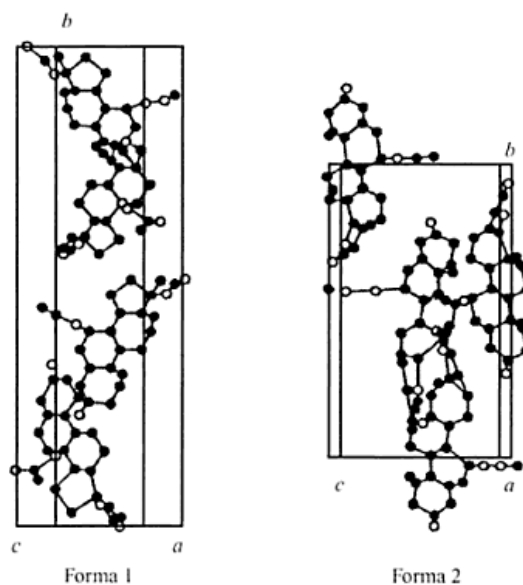


Figura 4 – Empacotamento molecular de dois polimorfos de espironolactona (Forma 1 e forma 2) (Florence e Attwood, 2003).

Ao desenvolver uma formulação, é importante conhecer a forma cristalina que vai ser utilizada e a forma presente nos diferentes estágios do processo porque, consoante os diferentes valores de temperatura e humidade relativa, podem ocorrer transformações de fase que influenciem as características do produto final (Newman e Byrn, 2003). Assim, quando um composto existe em diferentes formas, há duas questões fulcrais a responder: qual é a estabilidade relativa, condições e direção na qual uma transformação pode ocorrer e quanto tempo demora essa transformação a atingir o equilíbrio (Spong *et al.*, 2004).

Ainda em relação à estabilidade, é de referir que uma forma mais estável possui valores de energia livre menores e é menos solúvel, o que normalmente implica que a velocidade de dissolução seja mais baixa assim como a velocidade de absorção (Figura

5) (Singhal e Curatolo, 2004 e FDS, 2007 *cit. in* Barros de Araújo *et al.*, 2012; Spong *et al.*, 2004; Yoshioka e Stella, 2002; Yu, 2000).

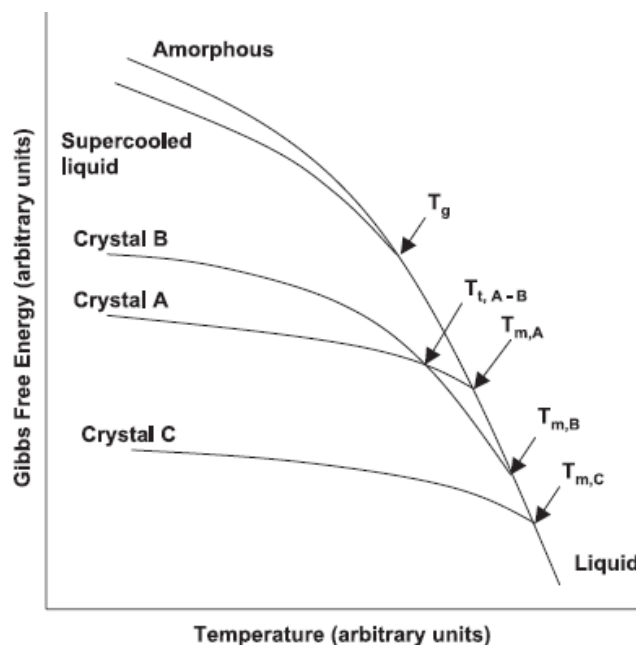


Figura 5 – Representação esquemática das curvas de energia livre de Gibbs para um sistema que apresenta transições de fase cristalina e amorfa (Spong *et al.*, 2004).

Habitualmente, a forma mais estável era a geralmente escolhida para as formulações devido à sua estabilidade química e ao facto de, em termos de caracterização e controlo de qualidade, as formas cristalinas serem mais simples que as outras formas (Craig, 1999). Mais, a preferência pela forma cristalina deve-se ainda hoje também à reprodutibilidade das suas propriedades e ao facto de permitir o recurso a métodos de purificação/cristalização melhores (Storey e Ymén, 2011).

No entanto, muitas vezes a forma metastável pode ser mais vantajosa por razões várias, incluindo a sua biodisponibilidade (Raw *et al.*, 2004). A título de exemplo, num medicamento cuja taxa de absorção está limitada pela sua dissolução, as diferentes formas polimórficas podem ser úteis devido às grandes diferenças de solubilidade que apresentam (Kulshresthe e Joshipura, 2013).

Atualmente, com o desenvolvimento dos novos sistemas terapêuticos é habitual a tentativa de desenvolver substâncias ativas pouco solúveis no seu estado amorfo, já que a sua solubilidade é geralmente superior à do estado cristalino. No entanto, as substâncias ativas no estado amorfo são bastante reativas e, portanto, instáveis provocando problemas de estabilidade química e física (Craig, 1999; Newman e Byrn, 2003; Yoshioka e Stella, 2002).

No decorrer do prazo de validade de um medicamento, pode haver a reversão de formas metastáveis, se usadas, para a forma estável (Guo, 1999; Lane e Buckton, 2000; Oliveira *et al.*, 2011). Isto porque a instabilidade do sólido amorfo e o facto de a sua estrutura tender a relaxar com o tempo pode fazer com que, durante o armazenamento, este reverta para a forma cristalina mais estável (Craig, 1999; Hörter e Dressman, 2001; Johari e Shaker, 2010). Este reverter pode ser mínimo mas a sua caracterização e compreensão da sua natureza é indispensável de modo a melhorar a previsibilidade da sua estabilidade, tornando possível, também, que se recomendem condições de armazenamento de forma a minimizar o risco (armazenando os produtos no frigorífico, por exemplo) (Craig, 1999). Entretanto, algumas técnicas de processamentos como revestimento de superfície e recozimento têm sido exploradas nos últimos anos a fim de aumentar a estabilidade física das substâncias amorfos (Guo *et al.*, 2013).

Em termos farmacêuticos, o estado amorfo pode surgir de três modos (i) por produção deliberada, a fim de melhorar as características do produto final, (ii) por o material poder ser intrinsecamente amorfo, pelo menos parte dele, logo, inevitavelmente, os materiais vão estar no estado amorfo, pelo menos parcialmente, (iii) por poder ser gerado acidentalmente, por exemplo em processos de produção como moagem e compressão (Craig *et al.*, 1999).

A produção deliberada de substância ativas na forma amorfa explica-se facilmente pelas vantagens que estão associadas a este tipo de sólidos. Como são bastante solúveis, são mais rapidamente dissolvidos que os seus homólogos cristalinos cuja biodisponibilidade está limitada pela sua baixa solubilidade (Johari e Shaker, 2010; Spong, *et al.*, 2004; Sun *et al.*, 2012). Para além disso, existe atualmente um grande número de compostos farmacológicos de interesse que são rejeitados por apresentarem valores de solubilidade

extremamente baixos. Por fim, a utilização de matérias-primas no estado amorfo pode diminuir a quantidade de aditivos atualmente usados, apesar dos seus efeitos secundários, para aumentar a solubilidade dos produtos (Johari e Shaker, 2010; Singhal e Curatolo, 2004).

A produção acidental de formas amorfas é mais problemática pois podem-se verificar situações indesejáveis na qualidade final do produto (Craig *et al.*, 1999).

Então, durante o desenvolvimento da formulação é de extrema importância que se determinem as tendências polimórficas das substâncias ativas não só para que as formas farmacêuticas possam libertar a substância ativa de forma correta, mas também para que seja possível determinar possíveis influências por parte de alimentos e/ou terapia concomitante na absorção do novo substância ativa (Brandão, 2003).

Como se pode concluir, as diversas formas sólidas apresentam vantagens e desvantagens várias, daí a importância do estudo das características físicas das matérias-primas. Para além disso, como já foi referido anteriormente, a combinação das formas sólidas não é de descartar, podendo-se beneficiar com essa associação em várias aplicações medicamentosas (Thakur, *et al.*, 2011).

3. Exemplos de testes físicos em sólidos (substâncias ativas e excipientes)

Nas duas últimas décadas, tem-se verificado um considerável aumento na compreensão das características do estado sólido das substâncias ativas e excipientes, juntamente com um marcado avanço das técnicas analíticas (Hunyth-Ba, 2009). A análise das formas farmacêuticas é muito importante tanto para o desenvolvimento de novos medicamentos como para o controlo dos que já existem, uma vez que visam garantir a sua eficácia, segurança e qualidade (Hernandéz *et al.*, 2011). Esta avaliação da qualidade de formas farmacêuticas tem por objetivo proteger os pacientes, assegurando qualidade e utilizando critérios de aceitação bem definidos, garantindo a eficácia das formulações

pela busca de melhoria contínua dos processos de fabricação de medicamentos (Baracat *et al.*, 2009).

O ponto de partida da formulação de um novo medicamento (pré-formulação) é caracterizado pela avaliação das propriedades físico-químicas da substância ativa isolada ou associada a excipientes e, para além disso, a sua eficácia, biodisponibilidade e segurança é garantida por criteriosos estudos de pré-formulação, formulação e produção (Brandão, 2003). É, ainda, importante lembrar que grande parte deste controlo é também efetuado nos medicamentos que já existem no mercado.

As Farmacopeias ditam os ensaios de controlo de qualidade obrigatórios para cada ingrediente (substância ativa ou excipiente). É importante lembrar que não há uma única técnica que reúna todas as informações necessárias acerca de um sólido portanto, devido à complexidade da análise do estado sólido, especialmente no caso do estado amorfo, a maioria dessas técnicas é utilizada em conjunto, de forma a complementarem-se umas às outras (Guo *et al.*, 2013; Hunyith-Ba, 2009; Prista *et al.*, 2008).

A granulometria é um dos principais ensaios físicos que se deve fazer quando o desenvolvimento de uma formulação, uma vez que envolve diretamente a determinação do tamanho e distribuição de tamanhos de partículas. O controlo do tamanho da partícula é aconselhado principalmente em moléculas que apresentam uma solubilidade extremamente baixa principalmente se, experimentalmente, a solubilidade da substância ativa for menor ou igual a 0,3% já que a velocidade de dissolução *in vivo* poderá ser uma etapa limitante da absorção (exs: acetato de cortisona, griseofulvina e prednisolona) (Florence e Attwood, 2011).

A área de superfície específica de um pó é determinada por adsorção física à superfície do sólido e através do cálculo da quantidade de gás adsorvido correspondente a uma camada monomolecular à superfície (USP, 2012). Um ensaio que pode ser utilizado para avaliar a superfície específica de pós secos com tenacidade extremamente reduzida é a determinação da superfície específica por permeabilidade ao ar (INFARMED, 2005 a).

Quando o polimorfismo afeta o desempenho do medicamento é necessário estabelecer métodos e critérios adequados para que a substância ativa passe a corresponder às especificações finais para novas substâncias ativas e medicamentos (Xie *et al.*, 2008). A microscopia, a espectroscopia e a análise térmica são algumas das técnicas mais utilizadas na caracterização do polimorfismo (Saurabh e Kaushal, 2011). O termo análise térmica diz respeito a um conjunto de técnicas nas quais as propriedades físico-químicas de uma substância são medidas em função do tempo ou temperatura, enquanto a amostra é submetida a um programa controlado de temperatura. (Rodrigues *et al.*, 2005; USP, 2012).

Uma das técnicas mais utilizadas em moléculas polimórficas é a difração por raios X em pó. Este método é uma ferramenta indispensável para a caracterização de formas cristalinas e amorfas e é especialmente útil para detectar diferenças subtis entre materiais amorfos preparados por diferentes métodos, os quais podem ter um efeito significativo sobre a sua estabilidade física a longo prazo. Esta técnica consiste na dispersão de raios X pelas unidades de um sólido cristalino, sendo o método mais preciso para determinar comprimentos de ligação e ângulos entre ligações em moléculas no estado sólido (Chang e Cruickshank, 2005; Guo *et al.*, 2013; Leite *et al.*, 2013).

A calorimetria diferencial de varrimento (DSC) consiste num método de análise térmica que visa, entre outros, o controlo da forma cristalina e consiste na medição de alterações da entalpia em amostras devido a alterações nas suas propriedades físico-químicas, em função do tempo ou da temperatura (Figura 6) (Chawla *et al.*, 2003; Ghodke *et al.*, 2010; Oliveira *et al.*, 2011).

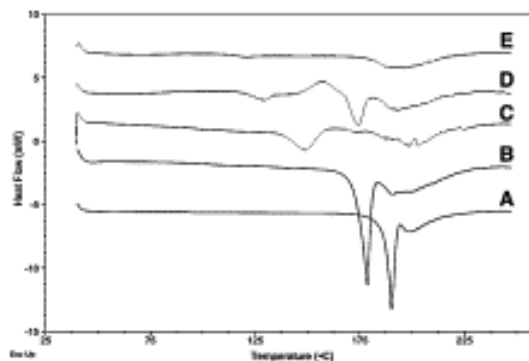


Figura 6 - Termograma das formas I (A), Forma II (B), Forma III (C), Forma IV (D), e forma amorfa (E) de ácido fólico pela técnica DSC (Gilchrist *et al.*, 2012).

A calorimetria de solução é uma metodologia de análise térmica que visa o controlo da forma cristalina e consiste na determinação da entalpia de solução de uma substância. Esta é uma técnica que consiste no registo do fluxo de energia nos materiais em função da temperatura (Aaltonen *et al.*, 2009; USP, 2012).

Já a termogravimetria consiste num método de análise térmica que é utilizado para medir a variação de massa em função da temperatura, em atmosfera controlada sob um programa de aquecimento (Chawla *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2011; Saurabh e Kausal, 2011).

O exame microscópico visa a caracterização do tamanho e forma da partícula, fornecendo informações de possíveis problemas no processo de formulação devido a alterações nas características das partículas ou cristais da substância ativa (Chawla *et al.*, 2003; Hunyith-Ba, 2009).

Finalmente, a espectrometria é considerada muito útil na obtenção de informação estrutural e polimórfica na qual se mede a absorção, dos compostos analisados, num determinado comprimento de onda, sendo este espectro único para cada substância (Brandão, 2003; Xie *et al.*, 2008).

As monografias descritas nas Farmacopeias apresentam ensaios relativos à determinação da qualidade do produto, que incluem a sua determinação qualitativa e quantitativa e ensaios para a avaliação da pureza. Estes ensaios são fundamentados em informações referentes ao processo de síntese da substância e as propriedades físico-químicas da substância submetida a análise (Brandão, 2013).

4. Fatores que afetam a produção, armazenamento e efeito farmacológico do medicamento

A administração de medicamentos por via oral em formulações sólidas é, em geral, a forma mais conveniente, segura e barata sendo, portanto, a forma mais comumente utilizada (Storey e Ymén, 2011; Gennaro, 2000). No entanto, são precisamente estas formas farmacêuticas sólidas que, potencialmente, podem manifestar problemas em relação à biodisponibilidade (Storpirtis *et al.*, 2004).

As formas sólidas devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis e apresentar integridade. Estas formas podem, ainda, sofrer variações entre si, em termos de espessura, diâmetro, tamanho, forma, dureza, características de desintegração, consoante o método de fabrico e a finalidade da sua utilização. Durante o processo de produção, todos estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto, biodisponibilidade, estabilidade e eficácia terapêutica, uma vez que o desenvolvimento de um medicamento requer uma profunda compreensão dos fenómenos do estado sólido (Aaltonen *et al.*, 2009; Brum *et al.*, 2012; Hunyth-Ba, 2009). Para que um produto farmacêutico tenha sucesso, é importante investigar a existência de diferentes formas sólidas e delinear estratégias de produção antes do seu lançamento comercial, o que significa que a triagem da forma sólida é uma parte essencial para o desenvolvimento de um produto farmacêutico (Aaltonen *et al.*, 2009).

A biodisponibilidade corresponde à proporção de substância ativa que atinge a circulação sistémica após a sua administração (Bermudez, 1994; Neal, 2000). Esta

resposta terapêutica depende de uma série de características físicas e químicas da substância ativa e das particularidades da formulação, que serão de seguida referidas, e é avaliada através de estudos de dissolução, os quais permitem inferir acerca do perfil de libertação da substância ativa da sua forma farmacêutica (Brandão, 2003; Rodrigues *et al.*, 2006). Dependendo da via de administração e da forma em desenvolvimento do medicamento, é possível alterar a biodisponibilidade caso se pretenda uma absorção completa e rápida ou uma absorção lenta e prolongada (Brandão, 2003; Hong e Oh, 2008; Prista *et al.*, 2008).

A estabilidade sempre foi uma preocupação e um requisito inerente à preparação de medicamentos. A estabilidade é definida como a capacidade do produto de manter dentro dos limites especificados, e por todo o período de armazenamento e utilização, as mesmas propriedades e características que possuía no momento de fabrico (Santos, 2012; Silva *et al.*, 2009; Stulzer e Silva, 2006). Compreender os mecanismos físicos e químicos que estão por detrás de quaisquer alterações físicas no estado sólido é essencial para alcançar um desenvolvimento robusto de formulações (Guo *et al.*, 2013). Com o avanço das tecnologias e industrialização este problema é menor mas, com a necessidade de produção em grande escala, não é possível prever a sua utilização imediata, tornando-se essencial a preparação dos produtos com boas condições de conservação e a determinação do respetivo prazo de validade durante o qual são estáveis (Guo *et al.*, 2013; Prista *et al.*, 2009). Todos os medicamentos se alteram o que se pode dever a fatores externos (como temperatura, luz e humidade) e/ou a fatores internos (interações entre substância ativas, entre substância ativas e excipientes, com compostos dos recipientes, entre outros). As alterações podem ocorrer mais ou menos rapidamente, manifestando-se nas características organolépticas ou não e podem levar à perda total ou parcial da atividade do medicamento ou até à formação de produtos com maior toxicidade do que a substância ativa que lhes deu origem (Silva *et al.*, 2009; Florence e Attwood, 2003; Prista *et al.*, 1990).Então, a estabilidade física das formulações é um dos parâmetros de qualidade que devem ser avaliados e otimizados durante o desenvolvimento. As recentes operações de recolha de substâncias ativas devem-se, muitas vezes, à sua instabilidade física e falhas de dissolução (Figura 7) (Guo *et al.*, 2013).

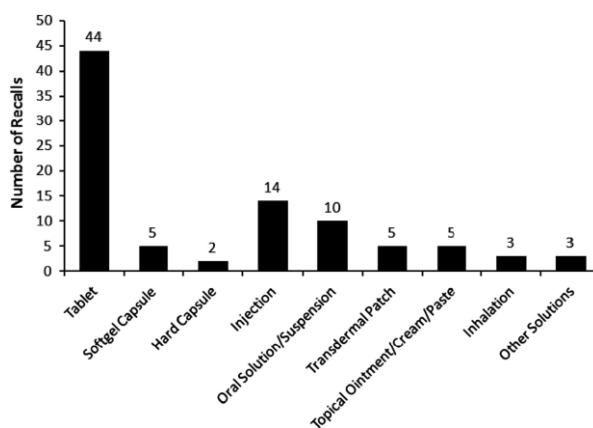


Figura 7 – Dados de formas sólidas retiradas por motivo de defeito físico ou instabilidade (Guo *et al.*, 2013).

Como já foi referido, a eficácia terapêutica está diretamente relacionada com as características da substância ativa no estado sólido e, conhece-las tem como finalidade obter o máximo de dados de interesse galénico e propriedades da substância ativa. Polimorfismo, solubilidade, tamanho da partícula e excipientes, entre outros fatores, possuem um tremendo impacto prático e comercial desde a pesquisa inicial até a manufatura do produto final, podendo afetar a biodisponibilidade e bioequivalência dos medicamentos, bem como a sua estabilidade (Giron *et al.*, 2004; Hong e Oh, 2008; Hörter e Dressman, 2001; Mahieu *et al.*, 2012; Rodrigues *et al.*, 2005). É importante não esquecer que operações de fabrico como pulverização, granulação e compressão também influenciam a qualidade final dos medicamentos, pelo que para além da caracterização inicial da substância ativa ao chegar à fábrica, é importante avaliar se o processo produtivo também pode provocar alterações na forma farmacêutica (Barros de Araújo, 2012; Oliveira *et al.*, 2001; Storpirtis *et al.*, 2004; Vora *et al.*, 2004).

4.1. Polimorfismo

A influência do polimorfismo na biodisponibilidade é considerada a mais importante consequência do fenómeno na área farmacêutica (Figura 8) (Barros de Araújo, 2009;

Giron *et al.*, 2004). Afeta, ainda, um vasto número de características como a densidade, estabilidade, ponto de fusão, condutividade, dureza, viscosidade, taxa de dissolução e solubilidade (Barros de Araújo *et al.*, 2012; Giron *et al.*, 2004; INFARMED, 2005 a).

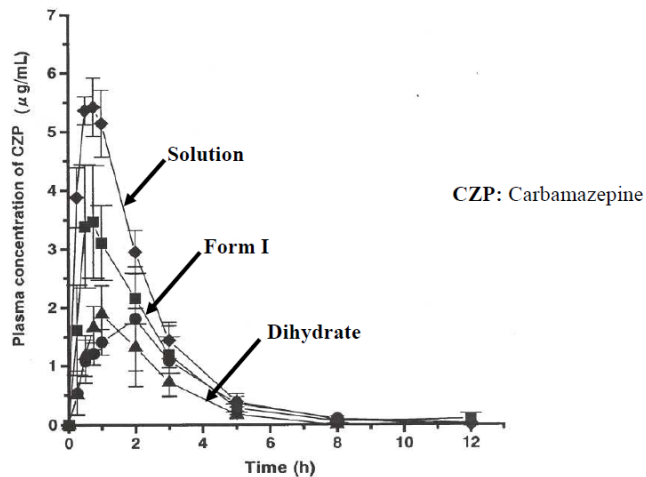


Figura 8 - Influência do polimorfismo de moléculas de carbamazepina na biodisponibilidade (Saurabh e Kaushal, 2001).

A determinação dos diferentes polimorfos é um passo essencial para o desenvolvimento de um medicamento uma vez que as diferenças estruturais podem influenciar de forma dramática as suas características (Mahieu *et al.*, 2012; Snider *et al.*, 2004). Caso, no momento da formulação, não seja verificado qual será o polimorfo utilizado, corre-se o risco de obter um produto ineficaz devido ao comprometimento do perfil de dissolução do substância ativa e, conseqüentemente, da sua biodisponibilidade (Storpirtis *et al.*, 2004).

Já anteriormente se referiu que o polimorfismo se cruza, inevitavelmente, com o fator solubilidade interferindo, conseqüentemente, na dissolução dos compostos (Newman e Byrn, 2003; Snider *et al.*, 2004). Formas amorfas, por norma, são mais solúveis que formas cristalinas, sendo esta a principal vantagem da substância ativas amorfos. Isto significa que, em termos de biodisponibilidade, estes são substância ativas bastante atrativos (Figura 9) (Chopra *et al.*, 2002; Palermo *et al.*, 2012; Sun *et al.*, 2012).

Moléculas como novobiocina e cloropropamida são exemplos flagrantes do impacto da forma polimórfica na solubilidade (Hörter e Dressman, 2001).

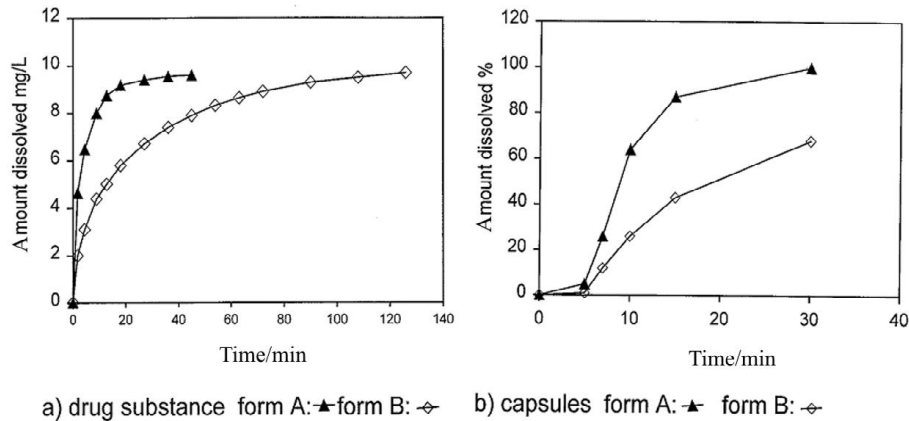


Figura 9 - Taxa de dissolução de duas modificações cristalinas (A e B) de um substância ativo candidato com o mesmo tamanho de partícula e taxa de dissolução correspondentes em cápsulas contendo as mesmas duas formas cristalinas (Giron *et al.*, 2004).

É ainda de referir que, independentemente da forma que esteja a ser produzida, durante o processo de fabrico do medicamento algumas etapas do procedimento podem levar a alterações polimórficas como, por exemplo, o processo de micronização ou moagem (Oliveira *et al.*, 2001; Snider *et al.*, 2004). Um exemplo concreto é o da digoxina, cuja moagem pode levar a formação de material amorfo, que tem, intrinsecamente, maior solubilidade e maior atividade (Brandão, 2003).

Existem vários outros exemplos que demonstram o impacto do polimorfismo nas características das matérias-primas. A forma cristalina da novobiocina, que é um antibiótico, apesar de ser química e termodinamicamente mais estável que a sua forma amorfa, é menos solúvel e é pouco absorvida, não apresentando níveis plasmáticos terapêuticos adequados (Barros de Araújo *et al.*, 2012; Aguiar *et al.*, 1998).

A vitamina B12 (ou riboflavina) pode existir em três estados cristalinos. A sua solubilidade é variável e a forma mais aconselhável é a mais solúvel, que é a melhor absorvida e, portanto, com melhor perfil de biodisponibilidade. (Prista *et al.*, 1990).

O acetato de cortisona, um corticoesteróide, pode-se apresentar em cinco diferentes estados cristalinos, conhecidos por formas 1, 2, 3, 4 e 5. As formas 1 e 3 podem ser obtidas separadamente ou em conjunto e são consideradas estáveis, sendo de preferência usadas em comprimidos. A forma 5 tem sido preparada em presença de água e corresponde a uma hidratação do produto, devendo ser utilizada em suspensões orais (INFARMED, 2013; Prista *et al.*, 2008; USP, 2012).

O palmitato de cloranfenicol, um antibiótico, originalmente está na sua forma metastável, mas ao transformar-se na sua forma estável perde a sua atividade (INFARMED, 2013).

Há ainda o caso da nifedipina que é um bloqueador da entrada de cálcio (BEC) e consiste numa mistura racêmica com duas formas polimórficas: uma forma de cor amarela e outra que cristaliza como um conglomerado de cor branca. A forma 1 é duas vezes mais solúvel que a forma 2, apesar de esta ser um substância ativa praticamente insolúvel em água apresentando, pois, uma baixa biodisponibilidade após a administração oral (Barmpalexis *et al.*, 2011; Mahieu *et al.*, 2012; Leite, R. *et al.*, 2013).

É muito importante garantir que a forma cristalina permaneça inalterada até ao final do prazo de validade do medicamento (Barros de Araújo, 2012). Verifica-se, assim, a importância de detetar, quantificar e controlar o fenómeno de polimorfismo em todas as etapas da preparação do medicamento, desde a síntese da substância ativa até ao seu armazenamento (Aguilar *et al.*, 1998).

4.2. Granulometria e área de superfície

Nas formas farmacêuticas sólidas, a dissolução pode ser significativamente afetada pelas características inerentes do próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução para além das técnicas de fabrico empregadas. Depreende-se, deste modo, que as formas farmacêuticas sólidas são

aquelas que, potencialmente, podem apresentar mais problemas em termos de biodisponibilidade (Brum *et al.*, 2012).

O termo solubilidade define a quantidade máxima de soluto que pode ser dissolvida numa certa quantidade de solvente a dada temperatura (Chang e Cruickshank, 2005).

Muitas vezes, a solubilidade da forma farmacêutica é um passo limitante em relação à dissolução e velocidade de absorção da substância ativa (Hörter e Dressman, 2001; Mosharraf e Nyström, 1995; Naveen *et al.*, 2012). Cerca de 40% de todos os medicamentos recentemente desenvolvidos são pouco solúveis ou insolúveis em água, o que leva a uma absorção ineficaz e fracasso terapêutico (Naveen *et al.*, 2012). Então, a formulação de compostos pouco solúveis para administração oral é, atualmente, um dos maiores desafios da indústria farmacêutica (Mahieu *et al.*, 2012).

Por norma, apenas a substância ativa dissolvida nos fluidos do trato gastrointestinal pode ser absorvida, o que requer determinada solubilidade. No entanto, a substância ativa deve apresentar, também, alguma lipossolubilidade para que atravesse as membranas biológicas, as quais são de natureza lipo-proteica (Storpiertis *et al.*, 2004).

O sistema de classificação biofarmacêutico é muito utilizado atualmente uma vez que este define o perfil biofarmacêutico das substâncias ativas, agrupando-as em quatro grupos, consoante as duas propriedades físico-químicas (Löbenberg e Amidon, 2000).

O conhecimento deste sistema e a sua utilização é uma forma de garantir que o desenvolvimento de uma formulação seja otimizado (Tabela 1) (Löbenberg e Amidon, 2000).

Class	Solubility	Permeability	IVIVC expectation
I	High	High	IVIVC if the dissolution rate is slower than the gastric emptying rate, otherwise limited or no correlation
II	Low	High	IVIVC expected if the in vitro dissolution rate is similar to the in vivo dissolution rate, unless the dose is very high
III	High	Low	Absorption (permeability) is rate determining and limited or no IVIVC with dissolution rate
IV	Low	Low	Limited or no IVIVC expected

Tabela 1 – Sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) (Loëbenberg e Amidon, 2000).

Um medicamento cuja taxa e grau de absorção é limitada pela sua capacidade de dissolução acarreta grandes dificuldades em termos de solubilidade de diferentes formas polimórficas, o que pode afetar a biodisponibilidade. No caso de uma substância ativa cuja solubilidade é limitada, a absorção sistêmica pode não ser a necessária para a terapia, sendo, pois, desejável utilizar a forma mais solúvel para que a absorção seja a ideal, de forma a obter o efeito farmacológico desejado (Kulshrestha e Joshipura, 2013). Um caso específico de limitação em termos de dissolução é o do antifúngico griseofulvina cuja fraca solubilidade e dose elevada constitui uma séria limitação à sua biodisponibilidade oral (Hörter e Dressman, 2001). O exemplo da griseofulvina pode também ser utilizado em relação à importância do peso molecular. O peso molecular da forma farmacêutica também pode influenciar a solubilidade e, por consequência, a biodisponibilidade pois taxa de dissolução é diretamente proporcional à área de superfície da forma farmacêutica e está é tanto maior quanto menor o tamanho da partícula (Tabela 1) (Prista *et al.*, 2008; Storpirtis *et al.*, 2004). Estudos comprovam que a redução do tamanho da partícula, para valores inferiores a 0,1µm, pode aumentar a solubilidade intrínseca de algumas substâncias ativas (Florence e Attwood, 2011). A micronização das dimensões das partículas é frequentemente uma boa estratégia para melhorar a taxa de dissolução, como é também o caso da griseofulvina (Tabela 2) (Florence e Attwood, 2003; Goddeeris *et al.*, 2008; Hörter e Dressman, 2001). No entanto, no caso de substâncias ativas hidrofóbicas, se a redução for excessiva pode ocorrer a formação de aglomerados, o que interfere na velocidade de dissolução. A formação destes agregados pode ser prevenida por adição de excipientes, como

polietilenoglicol ou dextrose, durante o processo de moagem ou trituração (Brandão, 2003).

Área específica (m ² /g)	Dose (8)	Níveis plasmáticos após 4 Comprimidos	horas (mcg/ml) Suspensão
0,41	0,5	0,64	0,70
0,41	1,0	0,88	1,07
1,56	0,25	0,68	0,83
1,56	0,5	0,97	1,60

Tabela 2 - Níveis plasmáticos médios de griseofulvina no homem em função da superfície específica das partículas da substância ativa e da forma farmacêutica (Prista *et al.*, 1996).

Outro exemplo relevante de influência em termos de solubilidade é o do grupo de antibióticos sulfonamidas, as quais são mais rapidamente absorvidas por via GI quando se encontram divididas em partículas finas, pois a sua superfície é mais facilmente molhável pelos sucos digestivos, aumentando, assim, a sua taxa de dissolução (Prista *et al.*, 2008).

Estudos *in vitro* e *in vivo* em relação à ampicilina, um antibiótico do grupo dos beta-lactâmicos, demonstram que a sua forma anidra apresenta maior solubilidade que a trihidratada (Figura 10) (Brandão, 2003).

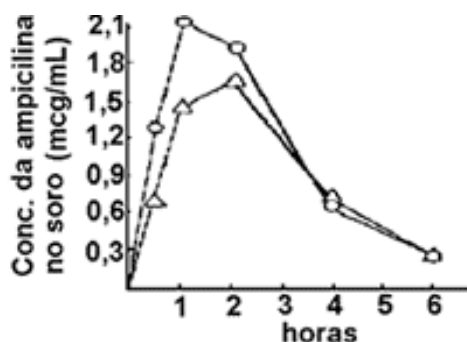


Figura 10 - Concentração média de ampicilina no soro sanguíneo humano. O: forma anidra, Δ: trihidratada (Aguiar *et al.*, 1999).

Alterações na porosidade da forma farmacêutica também podem provocar alterações no perfil de dissolução pois, como se sabe, quanto maior a porosidade, maior a dissolução, uma vez que a área de superfície e a taxa de dissolução são diretamente proporcionais (Haely e Corrigan, 1996; Mosharraf e Nyström, 1995). A utilização de partículas de elevada absorção, como amido, celulose ou lactose, pode, então, ajudar a promover o desenvolvimento de uma forma farmacêutica com porosidade razoável (Naveen *et al.*, 2012).

É ainda necessário mencionar que os excipientes presentes na formulação também podem afetar a solubilidade da substância ativa, interferindo, assim com o perfil de biodisponibilidade. Agentes desagregantes promovem uma desagregação mais rápida, aumentando assim a velocidade de dissolução, absorção e podem melhorar a biodisponibilidade, tensoativos podem aumentar a solubilidade, aumentando assim a biodisponibilidade e agentes lubrificantes retardam a dissolução e absorção e podem reduzir a biodisponibilidade, entre outros exemplos (Brandão, 2003; Goddeeris *et al.*, 2008; Prista *et al.*, 2009).

Reduzir o tamanho das partículas, usar excipientes como tensoativos e desagregantes e utilizar formas amorfas são, então, algumas formas de aumentar a solubilidade do medicamento (Goddeeris *et al.*, 2008).

4.3. Excipientes

Um medicamento é composto, para além do substância ativa, por excipientes, sendo raro a substância ativa ser preparada/administrada individualmente (Yoshioka e Stella, 2002). Apesar de existirem casos em que acabam por reduzir a eficácia das formulações em que estão inseridos, na preparação de uma forma farmacêutica, vários excipientes podem ser utilizados, com a finalidade de se obter as características físicas e químicas desejadas ou para melhorar a sua aparência, odor e sabor ou podem ser usadas para melhorar a estabilidade da substância ativa (Kalinkova, 1999; Stulzer e Silva, 2006).

Diluentes, aglutinantes, desagregantes, molhantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes são exemplos de excipientes que podem ser usados a fim de melhorar as características do medicamento (Hernández *et al.*, 2011).

Apesar do foco principal na indústria ser a compreensão do processo de produção e o seu impacto na qualidade do produto, atualmente dá-se também muita importância à ciência dos materiais, propriedades físicas e fornecimento de matérias-primas, incluindo excipientes (Chamberlain, 2007).

É muito importante avaliar o impacto das alterações efetuadas na formulação pelos excipientes uma vez que estes podem afetar não só propriedades físico-químicas, mas também todas as fases de preparação do produto (Elkhalifa *et al.*, 2009; Storpirtis *et al.*, 2004; Villanova *et al.*, 2011). Assim, para obter medicamentos com as características adequadas é fundamental selecionar criteriosamente os excipientes, seja para controlar a velocidade de libertação, para solubilizar moléculas insolúveis, para estabilizar ou para formar microesferas ou nanopartículas (Florence e Attwood, 2003; Hernández *et al.*, 2011; Prista *et al.*, 2008). Note-se que a estabilidade das formas farmacêuticas também depende dos excipientes escolhidos, os quais podem interferir na estabilidade física, química e na biodisponibilidade (Kalinkova, 1999).

Os excipientes são geralmente vistos como inertes apesar de poucas substâncias o serem inteiramente, como é, por exemplo, o caso dos tensioativos que são biologicamente ativos e até mesmo nocivos quando usados de modo inadequado (Florence e Attwood, 2003). Assim, a compatibilidade da substância ativa com outros elementos é um dos aspetos a ter em consideração numa formulação. A sua avaliação enquadra-se na fase de pré-formulação e tem como objetivo detetar, num curto espaço de tempo, possíveis interações físicas e químicas entre a substância ativa e os excipientes e até entre os diferentes excipientes (Brandão, 2003).

Resumindo, para que se possa demonstrar a sua interação e impacto sobre o medicamento, é importante identificar as propriedades do excipiente, como o tamanho da partícula, compreender o padrão de variação e estabelecer o seu impacto tanto no processo de fabrico como no próprio produto (Chamberlain, 2007; Healy e Corrigan, 1996).

Um exemplo simples das implicações dos excipientes é o caso do sulfato de laurilo e sódio, o qual é um tensioativo que pode ser adicionado a uma formulação com o objetivo de melhorar a solubilidade de uma dada molécula. Isso sugere que a substância ativa e o sulfato de laurilo e sódio deveriam ser adicionados juntos na mesma etapa durante o processo de fabricação o que, no entanto, é desaconselhado uma vez que este tensioativo tem propriedades lubrificantes as quais podem induzir a obtenção de formas sólidas de baixa dureza e resistência à tração (Moore *et al.*, 2010).

Segundo Ferreira *et al.* (2013), no seu estudo comparativo da qualidade dos comprimidos de hidroclorotiazida, a baixa dureza do comprimido de referência deve-se à ausência de celulose microcristalina, um importante agente aglutinante utilizado para agregar substâncias não compressíveis.

A forma amorfa da novobiocina, apesar de ser mais solúvel e bastante ativa, com o tempo, converte-se lentamente na forma cristalina. Observou-se, porém, que a adição de metilcelulose à formulação aumenta a estabilidade do medicamento, prevenindo, então, a cristalização da forma amorfa (Aguiar *et al.*, 1998).

4.4. Desagregação

O processo de desagregação é o passo anterior à dissolução e pode ser definido como o processo mediante o qual o medicamento em contato com o meio aquoso perde a sua forma e fica desagregado numa suspensão de partículas sólidas. A desagregação de um produto pode ser modificada conforme a forma farmacêutica e o efeito que se pretende e é dependente da quantidade e concentração de agente desagregante (Elkhalifa *et al.*, 2009; Prista *et al.*, 1990).

O tempo limite em que a forma farmacêutica se desagrega totalmente pode variar em função das substâncias ativas, uma vez que existem compostos que favorecem a desagregação e outros que não, ou em função da velocidade de absorção pretendida. Deste modo, têm de se estabelecer tempos de desagregação diferentes, consoante as substâncias ativas utilizados (Prista *et al.*, 2008). O tempo que a forma farmacêutica

demora a desagregar-se também é influenciado pelos outros componentes da formulação. (Hernández *et al.*, 2011; Prista *et al.*, 1990).

Seria impossível falar de desagregação sem referir o termo resistência. A resistência/dureza/friabilidade da forma farmacêutica é essencial já que evita que esta se quebre quer durante as operações que precedem o acondicionamento quer durante a armazenagem. Como se sabe, quanto maior a porosidade menor será o tempo de desagregação no entanto, a dureza é inversamente proporcional à porosidade (Figura 11). Então, obtendo formas farmacêuticas mais resistentes e menos porosas, aumenta o período de desagregação, o que nem sempre pode ser o que se pretende. Deste modo é necessário que haja um compromisso cuidado entre os dois fatores pois, a forma farmacêutica deve apresentar dureza suficiente para resistir à quebra durante o manuseamento e, simultaneamente, deve desintegrar-se após a deglutição (Ferreira *et al.*, 2013; Hiestand, 1997; Naveen *et al.*, 2012; Podczeck, 2012).

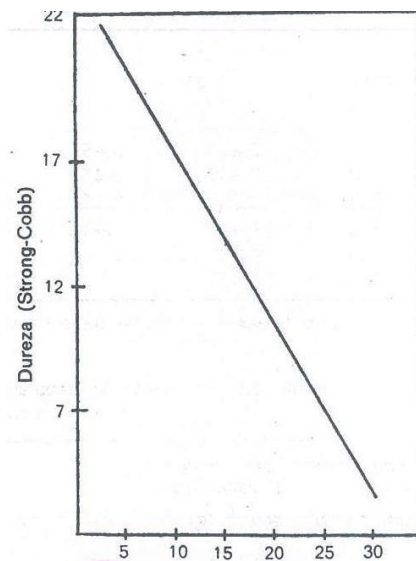


Figura 11 - Relação entre a dureza e a porosidade (Prista *et al.*, 2008).

Então, os principais fatores que afetam a desagregação são as interações entre os componentes da formulação, a quantidade e tipo de lubrificante que se utiliza, o tamanho das partículas e porosidade e o grau de compactação (Hernández *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, o interesse em comprimidos de desintegração oral tem aumentado exponencialmente. Estes comprimidos são projetados para que se dissolvam ou desintegram rapidamente quando em contato com a saliva, na ausência de água adicional, permitindo que possam ser administrados mesmo a crianças e a utentes geriátricos já que não é necessário mastigar o comprimido, engoli-lo intacto ou toma-lo com água (Gryczke et al., 2011).

Amido, carboximetilcelulose, bentonite, amido glicolato de sódio e gelatina são exemplos de agentes desagregantes que podem ser utilizados nas formulações farmacêuticas (Hernández *et al.*, 2011; Muniz *et al.*, 2012).

A eleição de um desagregante deve ser feita de forma consciente, tendo em conta não só a sua função mecânica mas também a eventuais incompatibilidades que possam surgir e ainda as variações na velocidade de desagregação após um período de armazenamento mais ou menos longo (Prista *et al.*, 2008).

Segundo Ferreira *et al.* (2013), no seu estudo em comprimidos de hidroclorotiazida(um diurético do grupo das tiazidas e análogos), detetou-se que estes eram demasiado friáveis o que fez com que se partissem durante o manuseamento. Esta friabilidade afeta diretamente a desagregação da forma sólida aquando a sua administração.

4.5. Humidade

As formas sólidas são as que apresentam maior estabilidade, devido à ausência de água (Prista *et al.*, 2008). No entanto, estas formas farmacêuticas podem sofrer alterações por ação da humidade (Adeyeye *et al.*, 1995).

A adsorção de humidade, durante o armazenamento, pode alterar a estabilidade dos medicamentos, afetando o seu aspeto, desagregação, taxa de dissolução e reatividade (Figura 12) (Prista *et al.*, 2008; Yoshioka e Stella, 2002). É de referir que formas

hidratadas só entram no processo de degradação caso sejam libertadas por processos de manipulação como, por exemplo, a pulverização (Pombal *et al.*, 2010).

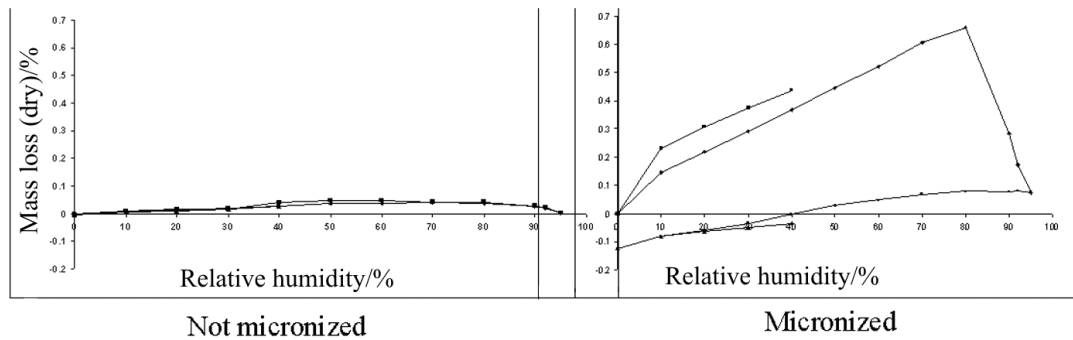


Figura 12 - Adsorção/desadsorção de água numa amostra antes e depois do processo de pulverização (Giron *et al.*, 2004).

É essencial referir que a humidade pode ser responsável pela transição de uma forma anidra para a forma de hidrato, o que pode afetar a taxa de dissolução e até a biodisponibilidade (Adeyeye *et al.*, 1995; Khankari *et al.*, 1998; Singhal e Curatolo, 2004).

A título de exemplo, a teofilina, uma xantina com ação antiasmática e broncodilatadora, é uma substância ativa que pode existir em três diferentes formas. Nos casos em que o valor de humidade é superior a 80%, a teofilina anidra converte-se na sua forma hidratada e, a valores abaixo dos 20% tende a ocorrer desidratação (Figura 13) (INFARMED, 2013; Vora *et al.*, 2004).

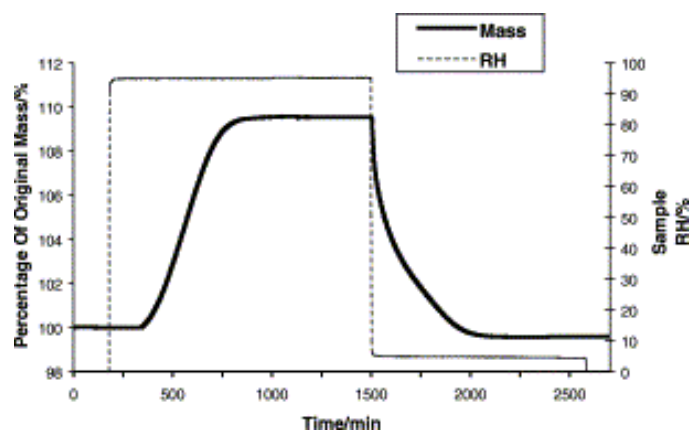


Figura 13 - Formação de um hidrato de teofilina anidra por exposição a valores de umidade superiores a 95 % (Vora *et al.*, 2004).

Tem sido relatado que se observou um decréscimo na liberação da substância ativa a partir de pelets de celulose microcristalina-teofilina, preparados por granulação a húmido, devido à formação de ligação adicionais entre a teofilina e a celulose microcristalina por influência da umidade relativa (Adeyeye *et al.*, 1995).

O ácido acetilsalicílico, o captopril, o omeprazol e a vitamina A são outros exemplos de substância ativas que são afetados pela umidade (Stulzer e Silva, 2006; Yoshioka e Stella, 2002).

4.6. Temperatura

A temperatura é um fator ambiental muito importante na medida em que influencia diretamente a estabilidade, uma vez que, por norma, promove o aumento da velocidade das reações (Figura 14) (Pombal *et al.*, 2010; Yoshioka e Stella, 2002).

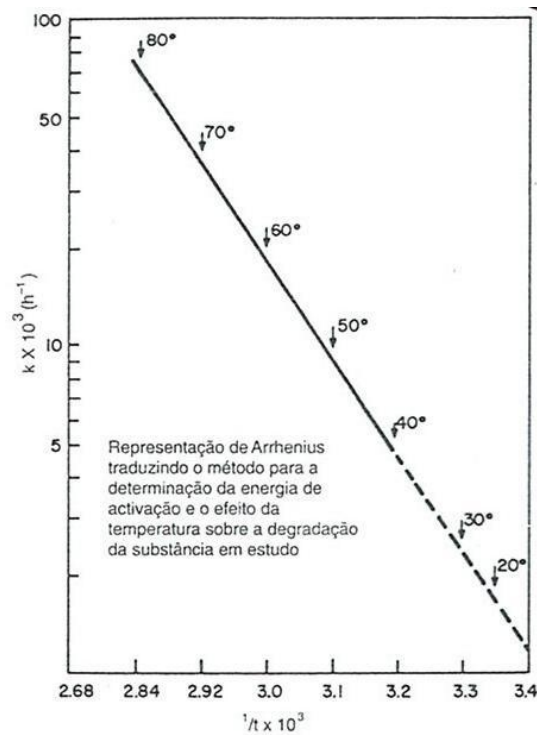


Figura 14 - Influência da temperatura na velocidade de degradação (Lachman *et al.*, 2001).

Na maioria dos casos, a solubilidade das formas sólidas aumenta com a temperatura. Isto pode implicar, então, que variações na temperatura de armazenamento provoquem problemas em termos de solubilidade na substância ativa (Chang e Cruickshank, 2005; Santos, 2012).

Para que as constantes de velocidade ou a velocidade de degradação possam ser usadas na formulação de preparações farmacêuticas, é necessário avaliar o efeito da temperatura sobre a reação. Esta determinação permite prever a estabilidade do produto para uma temperatura normal durante o armazenamento, a partir dos resultados obtidos nos ensaios de estabilidade acelerados (Lachman *et al.*, 2001; Stulzer e Silva, 2006).

Um dos métodos mais adequados para exprimir a influência da temperatura sobre a velocidade de reação é a equação de Arrhenius (Stulzer e Silva, 2006; Lachman *et al.*, 2001; Prista *et al.*, 2009).

$$K = K_0 e^{-E_a/RT}$$

Sendo K a velocidade específica da reação, K_0 o fator pré-exponencial a uma temperatura infinita, E_a é a energia de ativação, R a constante dos gases perfeitos, e T a temperatura absoluta (Prista *et al.*, 2009).

A influência da temperatura nos medicamentos pode ser minimizada selecionando a temperatura adequada de armazenamento (Yoshioka e Stella, 2002).

Cloreto de cálcio, captopril, dacarbazina e omeprazol são exemplos de moléculas sensíveis à temperatura (Tabela 3) (Chang e Cruickshank, 2005; Stulzer e Silva, 2006; Yoshioka e Stella, 2002). As formas amorfas de penicilina G sódica e potássica decompõem-se quando submetidas ao processo de secagem com aquecimento durante várias horas (Barros de Araújo *et al.*, 2012).

Condição	Tempo zero média \pm SD	30 dias média \pm SD	60 dias média \pm SD	90 dias média \pm SD
Estufa 30 °C	100,17 \pm 0,36	98,16 \pm 0,05	93,66 \pm 0,4	93,26 \pm 0,4
Estufa 50 °C	100,17 \pm 0,36	97,48 \pm 0,42	91,82 \pm 0,39	87,35 \pm 0,05
Umidade 90%	100,17 \pm 0,36	97,94 \pm 0,22	93,16 \pm 0,4	86,77 \pm 0,4
Luz UV	100,17 \pm 0,36	98,81 \pm 0,02	86,63 \pm 0,05	58,0 \pm 0,86

Tabela 3 - Teor de captopril (expresso em percentagem) em diferentes condições de análise (Stulzer e Silva, 2006).

4.7. Fabrico

As características físicas de um fármaco podem ser alteradas durante o processo de desenvolvimento e fabrico da formulação podendo, portanto, influenciar a dissolução e biodisponibilidade, como já foi referido (Lago *et al.*, 2012; Hiestand, 1997; Storpirtis *et al.*, 2004).

Apesar das regulamentações que visam a busca incessante pela qualidade, ainda existem problemas de reprodutibilidade nos lotes devido a falhas relacionadas com a qualidade das matérias-primas, dos produtos acabados e com o controle de processo (Lago *et al.*, 2012).

A redução do tamanho das partículas pode implicar mudanças fundamentais nas propriedades de um sólido. A pulverização de substâncias cristalinas, como é o caso da digoxina, pode levar a formação de material amorfo, que apresenta maior velocidade de dissolução intrínseca e, aparentemente, atividade superior (Florence e Attwood, 2011). Espiranolactona e estradiol são outros exemplos de substância ativas que podem apresentar transições polimórficas durante o processo de pulverização (Barros de Araújo *et al.*, 2012).

No entanto, a manipulação deliberada do tamanho da partícula permite um certo controle da atividade e efeitos secundários da substância ativa. A rápida dissolução da nitrofurantoína, a partir de material finamente particulado, pode provocar náuseas ao utente. O desenvolvimento da nitrofurantoína macrocristalina trouxe uma forma de terapia na qual a incidência da náusea é reduzida, devido à dissolução mais lenta da substância ativa (Florence e Attwood, 2003).

O processo de compactação é um fator importante que determina o êxito de uma formulação uma vez que as forças de compressão, aplicadas durante o fabrico de, por exemplo, comprimidos, têm um impacto direto sobre as suas características como o aspeto, desagregação e propriedades de dissolução (Al-Hallack *et al.*, 2008; Herting e Kleinebudde, 2008; Villanova *et al.*, 2011).

É ainda necessário referir que a mistura ineficiente dos excipientes e da substância ativa pode ocasionar erros de dosagem e uniformidade de conteúdo num mesmo lote (Baracat *et al.*, 2009).

5. Algumas considerações sobre medicamentos de marca, cópias de marca e genéricos

Nos últimos anos, muitos países têm utilizado a promoção de medicamentos genéricos como uma das medidas dirigidas à redução ou controle do crescimento da despesa com medicamentos, na medida em que os genéricos são menos dispendiosos do que os correspondentes medicamentos de referência (Figura 15) (Maria, 2007).

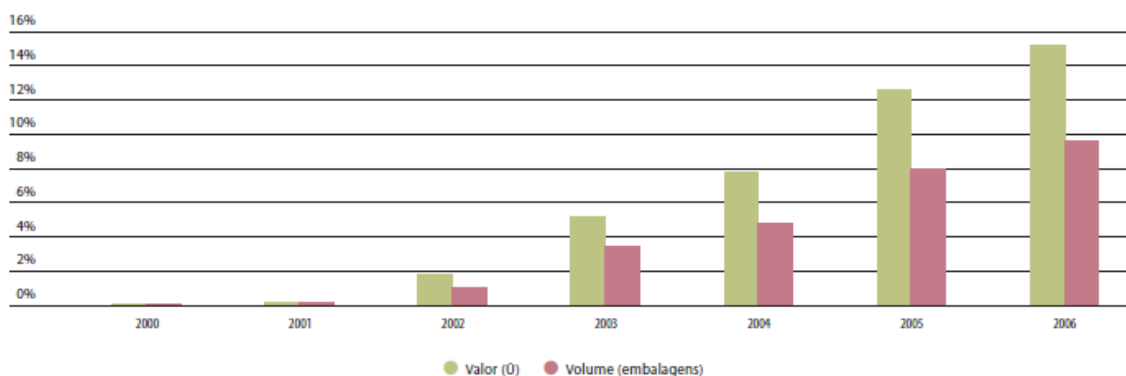


Figura 15 - Evolução das quotas de mercado dos medicamentos genéricos desde o ano 2000 até 2006 (Maria, 2007).

Um medicamento genérico é aquele que é terapêuticamente equivalente ao medicamento de referência, isto é, equivalente ao medicamento inovador cuja biodisponibilidade foi determinada durante o seu desenvolvimento, apresentando comprovada eficácia e segurança (Raw *et al.*, 2004).

Para que um medicamento seja registrado como genérico, é necessário que se comprove a sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento de referência (Rodrigues *et al.*, 2006; Storpirtis *et al.*, 2004).

Medicamento genérico com comprovada equivalência farmacêutica é aquele que contém a mesma substância ativa que o medicamento de referência e que é idêntico em

potencia, qualidade e pureza. A equivalência farmacêutica não implica, necessariamente, a bioequivalência, uma vez que diferenças nos excipientes ou no processo da produção podem levar a divergências no desempenho do produto em relação à dissolução e/ou biodisponibilidade (Bermudez, 1994; Saurabh e Kaushal, 2011). Dois medicamentos são bioequivalentes se forem farmacêuticamente equivalentes e se as suas biodisponibilidades, após administração na mesma dose molar, foram similares de tal forma que seus efeitos, com respeito à eficácia e segurança, sejam essencialmente os mesmos (Bermudez, 1994; Storpirtis *et al.*, 2004). Em termos terapêuticos, produtos equivalentes têm o mesmo efeito clínico e perfil de segurança podendo ser substituídos uns pelos outros, sem qualquer ajuste de dose ou monitorização adicional (Raw *et al.*, 2004).

A principal diferença entre o medicamento genérico e o de referência é que os ensaios pré-clínicos e clínicos não precisam de ser repetidos no caso do genérico. Os restantes requisitos (química, manufatura, rotulagem, etc) são os mesmos, independentemente de se tratar de um medicamento genérico ou não (Figura 16) (Raw *et al.*, 2004; Rumel *et al.*, 2006). É também de referir que, em Portugal, só após o Decreto-Lei n.º 16/95, que aprovou o Código da Propriedade Industrial, foi possível proteger produtos químicos e farmacêuticos como tais. Isto é, antes da publicação deste decreto, não eram patenteáveis em Portugal substâncias activas ou associações de substâncias activas que estavam na base dos medicamentos, sendo apenas susceptíveis de protecção os respectivos processos de fabrico. Para que fosse autorizada a comercialização do medicamento pelas Autoridades de Saúde, era necessário fornecer dados bibliográficos sobre a substância activa e a descrição do método de fabrico. Aos medicamentos que apareceram no mercado por esta via chamam-se vulgarmente "cópias de marca", não lhes tendo sido exigido que demonstrassem bioequivalência com o medicamento de referência. São vários os exemplos de medicamentos que são cópias de marca, como o Digassim que é a cópia de marca do Prozac e o Trifene que é a cópia de marca do Brufen, são apenas alguns deles (Caldas *et al.*, 2002; Infarmed, 2013).

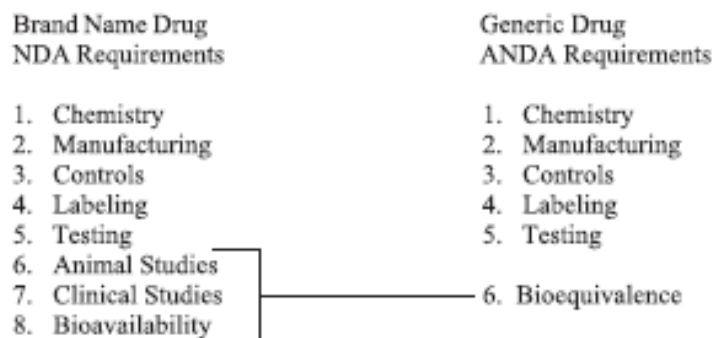


Figura 16 – Comparação entre os requisitos dos medicamentos de referência e dos genéricos (Raw *et al.*, 2004).

Então, quando do desenvolvimento de um medicamento genérico, o fabricante deve investir no desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra as mesmas especificações *in vitro* em relação ao medicamento de referência, devendo a substância ativa demonstrar a mesma eficácia e segurança, com taxa de absorção igual à do medicamento de referência de modo a ser terapêuticamente equivalente (Raw *et al.*, 2004; Storpirtis *et al.*, 2004). No entanto, aceita-se que a formulação e processo de fabrico não sejam os mesmos, desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos, o que geralmente ocorre devido ao fato de os equipamentos e fornecedores de matérias-primas diferirem de fabricante para fabricante (Storpirtis *et al.*, 2004).

Ainda assim, o fato de se obterem resultados semelhantes *in vitro* não garante que os produtos sejam bioequivalentes (Rumel *et al.*, 2006). Em alguns casos, o candidato a genérico pode ser equivalente ao medicamento de referência, apresentar perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência e, mesmo assim, não passar no teste de bioequivalência *in vivo*, o que pode levar a sérias preocupações em relação à segurança do utente (Saurabh e Kaushal, 2011; Storpirtis *et al.*, 2004).

Para além disto, a aprovação de um genérico através do teste de bioequivalência só comprova a intermutabilidade entre este genérico específico da empresa X com o medicamento de referência. A realização do mesmo teste entre dois genéricos não garante que seja verificada bioequivalência (Rumel *et al.*, 2006).

Como não poderia deixar de ser, o polimorfismo interfere também no caso dos medicamentos genéricos pois, embora a substância ativa possa ser a mesma, se a forma polimórfica for diferente o produto pode não ser terapêuticamente equivalente, já que o polimorfismo pode implicar marcadas diferenças nas propriedades físico-químicas do medicamento (Raw *et al.*, 2004). No entanto, por norma, a forma polimórfica não interfere na bioequivalência, não existindo nenhum requisito regulamentar que obrigue a usar a mesma forma polimórfica no genérico e no medicamento de referência (Barros de Araújo *et al.*, 2012; Saurabh e Kaushal, 2011).

A título de exemplo, a cefuroxima, uma cefalosporina, pode existir tanto na forma amorfa como na forma cristalina e foram aprovados genéricos desta molécula na forma amorfa e sob a forma de mistura cristalina/amorfa pois demonstrou-se que são bioequivalentes em relação ao medicamento de referência, o qual é formulado na forma amorfa. Como é uma substância pouco solúvel, é importante que o seu controlo seja efetuado de forma adequada, assim como no caso da varfarina sódica que também é pouco solúvel e tem margem terapêutica estreita. Esta molécula também existe tanto na forma cristalina como na amorfa e foram aprovados genéricos nas duas formas (Raw *et al.*, 2004; Saurabh e Kaushal, 2011).

É de particular interesse neste ponto não esquecer a importância dos excipientes, para além do perfil de dissolução. Como já foi anteriormente mencionado, os excipientes podem ter uma larga influência na formulação, podendo interferir com a dissolução do substância ativa e, conseqüentemente, com a velocidade de absorção e biodisponibilidade (Florence e Attwood, 2003; Prista *et al.*, 2009). Num medicamento genérico, os excipientes utilizados não tem de ser necessariamente os mesmos que se utilizaram na formulação do medicamento de referência. Este fato destaca a importância da avaliação do impacto das alterações efetuadas na formulação do medicamento genérico em relação ao seu perfil de dissolução, bioequivalência e biodisponibilidade. Deste modo, é possível que dois produtos sejam considerados equivalentes farmacêuticos, apesar de apresentarem formulações diferentes no que diz respeito a composição qualitativa e quantitativa dos excipientes (Storpirtis *et al.*, 2004).

A implementação dos medicamentos genéricos tem colaborado para melhorar o fabrico e garantia de qualidade dos medicamentos, introduzindo conceitos como bioequivalência, equivalência farmacêutica e biodisponibilidade. Mais, o processo de análise e registo de medicamentos tem sido otimizado, bem como o intercâmbio com instituições de diferentes países. É, no entanto, de referir que as chamadas cópias de marca já eram era sujeitas a controlo de qualidade antes de os medicamentos genéricos surgirem no mercado, apesar e ser inegável que estes promoveram uma marcada evolução neste campo (Caldas *et al.*, 2002; Storpirtis *et al.*, 2004).

6. Casos perspetivados e/ou conhecidos de problemas associados ao deficiente de controlo das propriedades físicas das matérias-primas

Existem situações nas quais determinado medicamento pode apresentar resposta terapêutica diferente do esperado (Rumel *et al.*, 2006).

O ritonavir é uma substância ativa antirretroviral, mais propriamente um inibidor da protéase (Infarmed, 2013). Durante o seu desenvolvimento e prematuro fabrico, parecia existir apenas numa fase monoclinica a qual, conhecida agora como forma I, não foi suficientemente eficaz quando administrada oralmente na forma sólida, requerendo que o produto (Norvir®) fosse formulado em cápsulas, contendo a substância ativa dissolvida numa solução hidro-alcoólica. Dois anos depois do seu lançamento, vários lotes de cápsulas de Norvir® começaram a falhar nas especificações de dissolução e a sua avaliação revelou a causa: uma segunda forma cristalina; desconhecida, do *ritonavir* (forma II) havia precipitado. Após todo o esforço e tempo gastos para identificar o problema, este lote, contendo a forma II, 50% menos solúvel que a forma I, foi afastado do mercado (Saurabh e Kausal, 2001; Singhal e Curatolo, 2004). Este exemplo demonstra como a inadvertida produção de uma forma polimórfica inadequada pode resultar em dosagens farmacêuticas ineficazes ou mesmo tóxicas. Uma vez conhecidas as diferentes formas que uma substância ativa pode apresentar, eventuais casos de ineficiência terapêutica, como ocorrido com o ritonavir, certamente seriam evitados ou facilmente reconhecidos (Singhal e Curatolo, 2004).

A acetil cefuroxima, um fármaco antibacteriano, quando é formulada na forma de uma dispersão amorfa, é uma opção bastante viável e segura, uma vez que a forma amorfa já foi comercializada anteriormente para além de na literatura constar a indicação de que o material amorfo não apresenta uma propensão apreciável para se converter na sua forma cristalina. No entanto, existe um segundo cenário possível para este fármaco, no qual este é formulado como uma mistura amorfa/cristalina. Esta formulação pode implicar alguma preocupação de forma a requerer que as características sólidas sejam monitorizadas, uma vez que existe a possibilidade de a forma amorfa, com o tempo, passar a cristalina, que é menos solúvel, passando a formulação a conter percentagens de forma cristalina e de forma amorfa diferentes das originais, o que pode implicar alterações sérias em termos de biodisponibilidade e eficácia. Nesta situação bastante incomum, um teste quantitativo seria recomendado, não apenas garantir adequada a consistência de lote para lote, mas também garantir o desempenho adequado do medicamento (INFARMED, 2013; Raw et al., 2004).

A forma metastável do palmitato de cloranfenicol, forma polimórfica B, apresenta uma bioatividade oito vezes superior à da forma polimórfica A e, se administrada em humanos, pode causar efeitos adversos como aplasia medular (Borka e Halebian, 1990).

Encontrar casos conhecidos de problemas associados a falhas ao nível do controlo na indústria não é fácil uma vez que estes não são publicitados e, quanto mais não seja, devido ao segredo industrial. O ritanovir é um dos poucos casos descritos, existindo outros casos não descritos, apenas perspetivados.

III- Conclusão

Atualmente, uma grande percentagem dos medicamentos apresentam-se no estado sólido. No entanto, ainda hoje, pouca importância é dada à caracterização física das formulações e às possíveis modificações do estado sólido após administração oral, apesar da implementação dos medicamentos genéricos ter vindo contribuir para melhorar o fabrico e para garantir a qualidade dos medicamentos. A granulometria dos pós, os excipientes, as operações de fabrico, a temperatura e o polimorfismo são fatores que afetam o estado físico do produto e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade, eficácia e segurança sendo pois, fundamental, que a forma sólida selecionada seja a correta.

O rigor, no controlo dos referidos fatores permite, então, obter medicamentos de eficácia superior, diminuindo também a probabilidade de ocorrência de lotes rejeitados. Deste modo, conclui-se que é de extrema importância desenvolver métodos que permitam rastrear as características físicas dos substância ativas e excipientes com maior precisão, sendo um dever da indústria farmacêutica controlar rigorosamente a qualidade e segurança dos seus procedimentos e produtos.

Bibliografia

Aaltonen, J., Alleso, M., Mirza, S., Koradia, V., Gordon, K.C., Rantanen, J. (2009). Solid form screening – a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutis*, 71, pp. 23-37.

Aceves, J.M., Cruz, R., Hernandez, E. (2000). Preparation and characterization of furosemide – eudragit controlled release systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 195, pp. 45- 53.

Adeyeye, C.M., Rowley, J., Madu, D., Javadi, M., Sabnis, S.S. (1995). Evaluation of crystallinity and drug release stability of directly compressed theophylline hydrophilic matrix tablets stored under varied moisture conditions. *International Journal of Pharmaceutics*, 116, pp. 65-75.

Adolfsson, A., Nystrom, C. (1996). Tablet strenght, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics*, 132, pp. 95-106.

Aguiar, M.R.M.P., Gemal, A.L., Gil, R.A.S.S. (1999). Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. *Química Nova*, 22(4), pp. 553-564.

Alindo, M., Finn, E. (1992). *Física*. 6ª Edição. Lisboa, Escolar editora, pp. 11.

Al-Hallak, M.H.D.K., Xu, Z., Ghaffari, F., Lobenberg, R. (2008). The effect of compression forces on the stability of dibasic calcium phosphate dihydrate tablets in the presence of glutamic acid hydrochloride monitored by isothermal calorimetry. *Thermochimica acta*, 467, pp. 86-90.

Asare-Addo, K., Levina, M., Siahboomi, A.R.R., Nokhodchi, A. (2011). Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose matrix

tablets apparatus USP, 2012 III, simulated fasted and fed conditions. *Carbohydrate Polymers*, 86, pp. 85-93.

Associação Nacional das Farmácias (2001). *Formulário galénico português 1*. Centro Tecnológico do Medicamento.

Barakat, M.M., Montanher, C.L.S., Kubacki, A.C., Martinez, R.M., Zonta, G.A.N., Duarte, J.C., Nery, M.M.F., Gianotto, E.A.S., Georgetti, S.R., Casagrande, R. (2009). Avaliação da qualidade de formulações manipuladas e industrializadas de sinvastatina. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28(3), pp. 427-432.

Barmpalexis, P., Kachrimanis, K., Georgarakis, E. (2011). Solid dispersions in the development of a nimodipine floating tablet formulation and optimization by artificial neural networks and genetic programming. *European Journal of Biopharmaceutics*, 77, pp. 122-131.

Barros de Araujo, G.L. (2009). *Caracterização no estado sólido dos polimorfos de tibolona*. São Paulo. Universidade de São Paulo.

Barros de Araujo, G.L., Pitaluga, A., Antonio, S.G., Santos, C.O.P., Matos, J.R. (2012). Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 33(1), pp. 27-36.

Benite, A. M. C., Machado, S. P., Barreiro, E. J. (2007). Uma visão da química bioinorgânica medicinal. *Química Nova*, 30 (8), pp. 2062-2067.

Bermudez, J. (1994). Medicamentos genéricos: uma alternativa para o mercado Brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 10(3), pp.368-378.

Borka, L., Haleblan, J.K. (1990). Crystal polymorphism of pharmaceuticals. *Acta Pharmaceutica Jugoslavia.*, 40, pp. 71-94.

Bourichi, H., Brik, Y., Huber, P., Cherrah, Y., Bouklouze, A. (2011). Solid-State Characterization and Impurities Determination of Fluconazol Generic Products Marketed in Morocco, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2 (6), pp 1-10.

Brandão, A.L.A. Influência do polimorfismo na farmacotécnica de cápsulas no setor magistral. *Revista Racine* 91 [Em linha]. Disponível em http://www.intecq.com.br/files/artigos/polimorfismo_e_farmacocinetica.pdf. [Consulta em 27/06/2013].

Brum, T.F., Laporta, L.V., Júnior, F.R.P., Gonçalves, C.A, Santos, M.R. (2012). Equivalência farmacêutica – estudo comparativo dos perfis dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 33(3), pp. 373-378.

Caldas, A.R., Cambão, R., Ferreira, J., Monteiro, J., Neto, J., Sousa, C., Pires, J. (2002). Utilização e importância dos medicamentos genéricos em Portugal. Introdução à Medicina, Universidade do Porto.

Chamberlain, J. (2007). Material functionality and fitness for purpose in solid dosage forms. *The Pharmaceutical Journal*, 278, pp. 78-79.

Chang, R., Cruickshank, B. (2005). *Química*. 8ª Edição. Madrid, Mc Graw Hill, pp 446-460.

Chang R., Goldsby, K. A. (2013). *Química*. 11ª Edição. New York, Mc Graw Hill, pp. 468-493.

Chawla, G., Gupta, P., Thilegavathi, R., Chakraborti, A. K., Bausal, A. K. (2003). Characterization of solid-state forms of celcoxib, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (3), pp. 305-317.

Chopra, R., Alderborn, G., Podczek, F., Newton, J.M. (2002). The influence of pellet shape and surface properties on the drug release from uncoated and coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 239, pp. 171-178.

Costa, M. M. R. R., Marques de Almeida, M. J. B. M. (2012). *Fundamentos de física*. 3ª edição. Coimbra, Almedina.

Christensen, N.P., Cornett, C., Rantanen, J. (2011). Role of excipients on solid-state properties of piroxicam during processing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(3), pp. 1202-1210.

Craig, D.Q.M., Royall, P.G., Kett, V.L., Hopton, M.L. (1999). The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 179, pp.179-207.

Elkhalifa, A.E.O., Georget, D.M.R., Barker, S.A., Belton, P.S. (2009). Study of the physical properties of kafirin during the fabrication of tablets for pharmaceutical applications. *Journal of Cereal Science*, 50, pp. 159-165.

Ferreira, T.F., Mourão, A.S.R., Ribeiro, L.A.L., Freitas, M.B. (2013). Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade hidroclorotiazida 25mg em medicamentos de referência e genéricos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 34 (1), pp. 63-68.

Florence A. T., Attwood D. (2003). *Princípios físico-químicos em farmácia*. IV volume. 3ª Edição. São Paulo, The MacMillen Press.

Florence A. T., Attwood, D. (2011). *Princípios físico-químicos em farmácia*. 2ª Edição. São Paulo, Pharmabooks.

Gennaro, A.R. (2000). *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20ª Edição. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.

Gilchrist, S. E., Letchford, K., Burt, H. M. (2012). The solid-state characterization of fusidic acid, *International Journal of Pharmaceutics*, 422 (1-2), pp. 245-253.

Giron, D., Mutz, M., Garnier, S. (2004). Solid-state of pharmaceutical compounds: impact of the ICH Q6 guideline on industrial development. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 77, pp. 709-747.

Ghodke, D.S., Chaulang, G.M., Patil, K.S., Nakhat, P.D., Yeole, P.G., Naikwade, N.S., Magdum, C.S. (2010). Solid state characterization of domperidone: hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*, 72(2), pp. 245-249.

Goddeeris, C., Willems, T., Mooter, G.V. (2008). Formulation of fast disintegrating tablets of ternary solid dispersions consisting of TPGS 1000 and HPMC 2910 or PVPVA 64 to improve the dissolution of the anti-HIV drug UC 781. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34, pp. 293-302.

Gomes, L.R. (2005). *Biofísica para ciências da saúde*. Porto, Universidade Fernando pessoa, pp. 34-36.

Gryczke, A., Schminke, S., Maniruzzaman, M., Beck, J., Douroumis, D. (2011). Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86, pp.275-284.

Guo, J.H. (1999). Aging processes in pharmaceutical polymers. *Reviews: Research focus*, 2(12), pp. 478-483.

Guo, Y., Shalaev, E., Smith, S. (2013). Physical stability of pharmaceutical formulations: solid state characterization of amorphous dispersions. *Trends in Analytical Chemistr*, 49, pp. 137-144.

Han, J., Suryanarayanan, R. (1999). A method for the rapid evaluation of the physical stability of pharmaceutical hydrates. *Thermochimica acta*, 329, pp. 163-170.

Healy, A.M., Corrigan, O.I. (1996). The influence of excipient particle size, solubility and acid strength on the dissolution of an acidic drug from two-component compacts. *International Journal of Pharmaceutics*, 143, pp.211-221.

Hernandéz, G.H., Moreno, A.G., Zaragoza, F.G., Porras, A.C. (2011). *Tratado de Medicina Farmacêutica*. Madrid, Médica Panamericana.

Herting, M.G., Kleinebudde, P. (2008). Studies on the reduction of tensile strength of tablets after roll compaction/dry granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70, pp. 372-379.

Hiestand, E.N. (1997). Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44, pp.229-242.

Hong, S., Oh, S.Y. (2008). Dissolution kinetics and physical characterization of three layered tablet with poly (ethylene oxide) core matrix capped by carbopol. *International Journal of Pharmaceutics*, 356, pp. 121-129.

Horter, D., Dressman, J.B. (2001). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced drug delivery reviews*, 46, pp. 75-87.

Hunib-Ba, K. (2009). *Handbook of stability testing in pharmaceutical development*. New York, Springer.

INFARMED. (2005 a). *Farmacopeia Portuguesa VIII*. I volume. Lisboa, Ministério da Saúde, pp. 32-33, 53, 269, 619.

INFARMED. (2005 b). *Suplemento 2 da Farmacopeia Portuguesa VIII*. Lisboa, Ministério da Saúde.

INFARMED (2013). *Prontuário Terapêutico*. Ministério da Saúde.

Johari, G.P., Shanker, R.M. (2010). On determining the relaxation time of glass and amorphous pharmaceuticals' stability from thermodynamic data. *Thermochimica Acta*, 511, pp.89-95.

Kalinkova, G.N. (1999). Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, 187 (1), pp. 1-15.

Khankari, R., Chen, L., Grant, D. J. W. (1998), Physical characterization of nedocromil sodium hydrates, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, pp. 1052–1061.

Kratz, C.P., Mayorga, P.E., Petrovick, P.R. (2001). Formas farmacêuticas monolíticas como sistemas multiparticulados. *Caderno de Farmácia*, 17(1), pp. 19-26.

Kulkarni, C., Kendrick, J., Kelly, A., Gough, T., Dash, R.C., Paradkar, A. (2013). Polymorphic transformation of artemisinin by high temperature extrusion. *Cryst Eng Comm*, (15), pp. 6297–6300.

Kulshrestha, A., Joshipura, D. (2013). Polymorphism in fexofenadine hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Chemistry*, 5(1), pp. 279-283.

Lachman, L., DeLuca, P., Akers, M.J. (2001). Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 1277-1355.

Lane, R. A., Buckton, G. (2000). The novel combination of dynamic vapour sorption gravimetric analysis and near infra-red spectroscopy as a hyphenated technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 207, pp. 49-56.

Lago, V.V., Pereira, R.N., Bertol, C.D. (2012). Propriedades micromeríticas e análise físico-química de matérias-primas de alopurinol. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 33(3), pp. 385-393.

Leite, R.S., Macedo, R.O., Torres, S.M., Batista, C.N.B., Baltazar, L.O., Neto, S.A.L., Souza, F.S. (2012). Evaluation of thermal stability and parameters of dissolution of nifedipine crystals. *Journal Thermal Analysis Calorimetry*, 111, pp. 2117-2123.

Löbenberg, R., Amidon, G.L. (2000). Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, pp. 3-12.

Lust, A., Laidmae, I., Palo, M., Aaltonen, J., Veski, P., Heinamaki, J., Kogermann, K. (2013). Solid-state dependent dissolution and oral bioavailability of piroxicam in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48, pp. 47-54.

Mahieu, A., Willart, J.F., Dudognon, E., Eddleston, M.D., Jones, W., Danéde, F., Descamps, M. (2012). On the polymorphism of griseofulvin: identification of two additional polymorphs. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*, 102(2), pp. 462-468.

Maria, V. (2007). Importância dos medicamentos genéricos. *Cadernos de Economia*, 80, pp.52-58.

Moore, F., Okelo, G., Colón, I., Kushner IV. J. (2010). Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate. *International Journal of Pharmaceutics*, 400, pp.37-41.

Mosharraf, M., Nystrom, C. (1995). The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 122, pp. 35-47.

Muniz, G.S.O., Junior, A.Z.O., Garcia, M.T.J. (2012). Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e a sua concentração, na dissolução do fármaco. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 33(3), pp. 361-371.

Naveen, C., Shastri, N., Tadikonda, R.R. (2012). Use of the liquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(5), pp. 502-508.

Neal, M. J. (2000). *Compêndio de farmacologia médica*. Lisboa, Instituto Piaget, pp.21.

Newman, A.W., Byrn, S.R. (2003). Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. *Reviews: research focus*, 8(19), pp. 898-905.

Oliveira, M.A., Yoshida, M.I., Gomes, E.C.L. (2011). Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, 34(7), pp. 1224-1230.

Palermo, R., Anderson, C.A., Drennen, J.K. (2012). Use of thermal, diffraction, and vibrational analytical methods to determine mechanisms of solid dispersion stability. *Journal Pharmaceutical Innovation*, 12(7), pp.1-11.

Papageorgiou, G.Z., Bikiaris, D., Karavas, E., Politis, S., Docoslis, A., Park, Y., Stergiou, A., Georgarakis, E. (2006). Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of Nimodipine/PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation. *The AAPS Journal*, 8(4), pp.623-631.

Podczek, F. (2012). Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets - From empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics*, 436, pp. 214-232.

Pombal, R., Barata, P., Oliveira, R. (2010). Estabilidade dos medicamentos manipulados, *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 7, pp. 322-333.

Prista, N., Alves, A.C., Morgado, R.M.B. (1979). *Tecnologia farmacêutica e farmácia galénica*. III volume. 2ª edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, N., Alves, A.C., Morgado, R.M.B. (1990). *Tecnologia farmacêutica e farmácia galénica*. III volume. 3ª edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, N., Alves, A.C., Morgado, R.M.B. (1996). *Tecnologia farmacêutica e farmácia galênica*. I volume. 4ª edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, N., Alves, A.C., Morgado, R.M.B., Lobo, J.S. (2008). *Tecnologia farmacêutica*. I volume. 7ª edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, N., Alves, A.C., Morgado, R.M.B., Lobo, J.S. (2009). *Tecnologia farmacêutica*. III volume. 6ª edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Pombal, R., Barata, P., Oliveira, R. (2010). Estabilidade dos medicamentos manipulados, *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 7, pp.322-333.

Puri, V., Dantuluri, A.K., Kumar, M., Karar, N., Bansal, A.K. (2010). Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of apoorly water soluble drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 40, pp.84-93.

Raw, A.S., Furness, M.S., Gill, D.S., Adams, R.C., Holcombe, F.O., Yu, L.X. (2004). Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 397-414.

Reger, D., Wolf, S., Mercer, E. (1993). *Química: Princípios e aplicações*. 2ª edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 451-455.

Ridout, J., Probert, M. R. (2013). High-pressure and low-temperature polymorphism in C-H...F-C hydrogen bonded monofluorotoluenes. *Crystal Growth & Design*, 13, pp. 1943-1948.

Rodrigues, P.O., Cardoso, T.F.M., Silva, M.A.S., Matos, J.R. (2005). Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da zidovudina (AZT). *Acta Farmacêutica Bonaerense*, 24(3), pp. 383-387.

Rodrigues, P.O., Stulzer, H.K., Cruz, A.P., Foppa, T., Cardoso, T.M., Silva, M.A.S. (2008). Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma*, 18 (3/4), pp. 16-21.

Rumel, D., Nishioka, S.A., Santos, A.A.M. (2006). Intercambialidade de medicamentos: abordagem clinica e o ponto de vista do consumidor. *Revista de Saúde Publica*, 40(5), pp.921-927.

Santos, H.M.M., Veiga, F.J.B., Pina, M.E.T., Sousa, J.J.M.S. (2004). Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas*, 40(4), pp. 455-470.

Santos, V. (2012). Estabilidade e tempo de vida útil de fármacos e medicamentos. Porto. Universidade Fernando Pessoa.

Saurabh, G., Kaushal, C. (2011). Pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug application (ANDA) – A regulatory perspective. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(3), pp. 6-17.

Shete, G., Puri, V., Kumar, L., Bansal, A.K. (2010). Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS PharmSciTech*, 2(2), pp. 598-608.

Silva, K.E.R., Alves, L.D.S., Soares, M.F.R., Passos, R.C.S., Faria, A.R., Neto, R.P.J. (2009). Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 30(2), pp.129-135.

Singhal, D., Curatolo, W. (2004). Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery*, 56, pp. 335-347.

Snider, D.A., Addicks, W., Owens, W. (2004). Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery*, 56, pp. 391-395.

Spong, B.R., Price, C.P., Jayasankar, A., Matzger, A.J., Hornedo, N.R. (2004). General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 241-274.

Spong, B.R., Price, C.P., Jayasankar, A., Matzger, A.J., Hornedo, N.R. (2004). General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 241-274.

Storey, R.A., Ymén, I. (2011). *Solid state characterization of pharmaceuticals*. Wilshire, Wiley.

Storpirtis, S., Marcolongo, R., Gasparotto, F.S., Vilanova, C.M. (2004). Contexto de intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, 16(9), pp. 51-56.

Stulzer, H.K., Silva, M.A.S. (2006). Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo captopril. *Acta Farmacêutica Bonaerense*, 25(4), pp. 497-504.

Sun, Y., Zhu, T., Cai, T., Gunn, E.M., Yu, L. (2012). Stability of amorphous pharmaceutical solids: crystal growth mechanisms and effect of polymer additives. *American association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 14(3), pp. 380-388.

Thakur, S.S., Maheswaram, K. M.P., Mantheni, D.R., Kaza, L., Perara, I., Ball, D.W., Moran, J., Riga, A.T. (2012). Solid-state mechanical properties of crystalline drugs and excipients. *Journal Thermal Analysis and Calorimetry*, 108, pp.283-287.

United States of Pharmacopoeia 35- National Formulary 30 (2012), pp. 287 - 417 [Em linha]. Disponível em www.USP, 2012nf.com. [Consultado em 27/09/2013].

Viana, M.M. (2004). *Materiais porosos*. Belo Horizonte. Universidade Federal de Minas Gerais.

Villanova, J.C.O., Ayres, E., Oréfice, R.L. (2011). Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. *European Journal of Pharmaceutics*, 79, pp. 664-673.

Vora, K. L., Buckton, G., Clapham, D. (2004). The use of dynamic vapour sorption and near infra-red spectroscopy (DVS – NIR) to study the crystal transitions of theophylline and the report of a new solid – state transition. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22 (2-3), pp. 97-105.

Xie, Y., Tao, W., Morrison, H., Chiu, R., Jona, J., Fang, J., Cauchon, N. (2008). Quantitative determination of solid-state forms of a pharmaceutical development compound in drug substance and tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 362, pp. 29-36.

Yoshioka, S., Stella, V.J. (2002). *Stability of drugs and dosage forms*. New York, Kluwer Academic Publishers.

Yu, L. (2001). Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, pp. 27-42.

