

José Pedro Martins Felgueiras Manso

Caracterização Física das Formas Farmacêuticas Sólidas

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2013

Caracterização Física das Formas Farmacêuticas Sólidas

José Pedro Martins Felgueiras Manso

Caracterização Física das Formas Farmacêuticas Sólidas

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2013

José Pedro Martins Felgueiras Manso

Caracterização Física das Formas Farmacêuticas Sólidas

Atesto a originalidade do trabalho:

Trabalho apresentado à
Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre
em Ciência Farmacêuticas

Orientador:

Professor Doutor José Catita

Porto 2013

Resumo

A maioria dos produtos farmacêuticos comercializados é-o sob a forma de formas farmacêuticas sólidas. A escolha de uma formulação ideal prende-se com o facto de o medicamento ter de cumprir todos os pressupostos regulamentares inscritos nas farmacopeias, tanto para a substância ativa como para a forma farmacêutica em causa, sendo que também deve atingir o, ou os objetivos terapêuticos e por fim atingir elevados níveis produtivos.

A melhoria nas propriedades físicas (solubilidade, tamanho das partículas, polimorfismo p.ex.) das formas farmacêuticas sólidas, quer ao nível dos excipientes ou fármacos exercem bastante influência na qualidade do medicamento final, bem como no menor custo de produção do mesmo, pelo facto de o produto final ser afetado pelas propriedades das formas farmacêuticas sólidas.

Esta monografia tem como objetivo a revisão das técnicas disponíveis para o estudo das propriedades físicas das formas farmacêuticas sólidas, bem como a caracterização das formas farmacêuticas sólidas e a sua relação com os perfis de dissolução ao nível da farmacocinética.

ABSTRACT

It is evident that the majority of marketed pharmaceuticals are in the form of solid dosage forms. The choice of an optimal formulation is related to the fact that the medicine has to meet all the conditions listed in pharmacopoeia regulations, both for the active substance and to pharmaceutical form in question, and must also achieve the therapeutic purposes and/or finally achieve high production levels.

The improvement of physical properties (solubility, particle size or polymorphism) of solid dosage forms, either at the level of excipients or active ingredients exerts an important effect on the quality of the final drug and also on production cost. In fact, all the final product is affected by the properties of solid dosage forms.

This monograph aims to review the available techniques for the study of the physical properties of solid dosage forms, as well as the characterization of solid dosage forms and their relationship with the dissolution profiles in the pharmacokinetics.

ÍNDICE PRINCIPAL

Resumo	5
Abstract	5
Introdução	8
<i>formas farmacêuticas sólidas (FFS)</i>	9
<i>Caracterização das FFS</i>	11
<i>Técnicas abordadas neste trabalho</i>	13
1. Propriedades das partículas	14
1.1 Solubilidade	15
1.2. Tamanho da Partícula	17
1.3 Molhabilidade	17
1.4 Polimorfismo	19
2. Técnicas utilizadas na caracterização física das formas farmacêuticas sólidas. ..	20
2.1 Microscopia ótica e eletrônica	21
2.2 Distribuição do tamanho das partículas	23
2.3 Área de Superfície.....	26
2.4 Difração de Raios-X	26
2.5. Friabilidade e Dureza.....	29
2.6. A calorimetria de solução	32
2.7. Métodos térmicos de análise.....	33
3. Impacto: Económico e na saúde	40
Conclusão	42
Bibliografia	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Biodisponibilidade absoluta (Intravenosa) e relativa (oral).	14
Figura 2 - Desintegração da forma farmacêutica e difusão das moléculas do fármaco no meio gástrico. Adaptado de Durán <i>et al.</i> 2010.	15
Figura 3 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). Adaptado de Malaterre V., <i>et al.</i> 2009.	17
Figura 4 - Ângulo de contacto da particular sólida com a água/óleo. Adaptado de Fenouillot <i>et al.</i> , 2009.	19
Figura 5 - Microscopia ótica de Ácido Ascórbico cristalino. Adaptado de Munson, 2009.	23
Figura 6 - Microscopia eletrónica de varrimento de amostra de Rifampicina. Legenda: a) Rifampicina amorfa; b) Rifampicina sob a forma cristalina. Adaptado de Agrawal, <i>et al.</i> , 2004.	23
Figura 7 – Montagem experimental para análise da difração de raio-x. Adaptado de Chang e Cruickshank, 2005.	28
Figura 8 – Reflexão dos raios-x por duas camadas de átomos da forma cristalina. Adaptado de Chang e Cruickshank, 2005	29
Figura 9 – Curva de fusão, temperatura vs. tempo, com contínua monitorização da temperatura ao longo do processo. Adaptado de McCauley e Brittain, 1995.	37
Figura 10 – Esquema simplificado do equipamento para Análise Térmica Diferencial (DTA). Adaptado de Bernal <i>et al.</i> , 2002.	38
Figura 11 – Esquema simplificado do equipamento para a análise de Calorimetria Diferencial de varrimento (DSC); Legenda: A) DSC com fluxo de calor, B) DSC com compensação de calor. Adaptado de Bernal <i>et al.</i> , 2002.....	39
Figura 12 – Esquema Simplificado do equipamento para análise Termogravimétrica (TG). Adaptado de McCauley e Brittain, 1995.	40
Figura 13 – Curvas de DSC e TG de uma amostra de Omeprazol Sódico em ar de atmosfera (50 ml/min) e a uma velocidade de aquecimento de 10°C/min. Adaptado de Murakami <i>et al.</i> , 2009.	40

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Adaptado de USP35- NF30, página 417.....	35
--	----

INTRODUÇÃO

Atualmente a maioria dos produtos farmacêuticos comercializados é-o sob a forma de formas farmacêuticas sólidas. A escolha de uma formulação ideal prende-se com o facto de o medicamento ter de cumprir todos os pressupostos regulamentares inscritos nas farmacopeias, tanto para a substância ativa como para a forma farmacêutica em causa, sendo que também deve atingir o ou os objetivos terapêuticos e por fim atingir elevados níveis produtivos. Por este motivo, a otimização das características físicas e mecânicas de um fármaco é uma das etapas mais importantes dos estudos de pré-formulação e que irá determinar e condicionar o comportamento do medicamento e, conseqüentemente, a sua ação terapêutica. Por outro lado, e dado o facto de as propriedades físicas das formas farmacêuticas, neste caso, formas farmacêuticas sólidas, condicionarem a maior ou menor automatização do processo de fabrico, desde cedo que a indústria farmacêutica se preocupou com a otimização destas propriedades.

Esta monografia tem como objetivo a revisão das técnicas disponíveis para o estudo das propriedades físicas das formas farmacêuticas sólidas, bem como a caracterização das formas farmacêuticas sólidas e a sua relação com os perfis de dissolução ao nível da farmacocinética.

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS (FFS)

As formas farmacêuticas sólidas, resultantes da transformação dos fármacos num pó, que se pode dispensar diretamente ou aglutinado em diversos estados, representam a maioria dos medicamentos prescritos. (prista et. al. tecnologia farmacêutica)

As cápsulas duras têm ganho grande aceitação, a tal ponto que constituem hoje, juntamente com os comprimidos, as formas mais correntes de administração oral de fármacos. Segundo a F.P. VIII (2005), os comprimidos são preparações sólidas contendo uma dose de uma ou de várias substâncias ativas, sendo geralmente obtidos por compressão de um volume constante de partículas. Podem ser deglutidos ou mastigados, bem como dissolvidos ou desagregados em água, antes da administração ou permanecerem na boca para aí libertarem a substância ativa. Geralmente as substâncias ativas são adicionadas de excipientes como diluentes, aglutinantes, desagregantes, lubrificantes, entre outros, necessários à obtenção da forma farmacêutica, que podem modificar o seu comportamento no trato gastro-intestinal.

Os comprimidos apresentam um conjunto de vantagens e que podemos sintetizar em: precisão na dosagem, conservação muito superior à das soluções, rapidez na preparação, economia, atendendo à facilidade de produção e rendimento, boa apresentação, fácil deglutição e reduzido volume. Segundo a F.P. VIII (2005), as cápsulas são preparações sólidas constituídas por um invólucro duro ou mole, de forma e capacidade variáveis, contendo uma dose de substância ativa. O invólucro é constituído por gelatina ou por outras substâncias cuja consistência pode ser ajustada por adição, por exemplo, de glicerina ou de sorbitol. Podem igualmente juntar-se outros excipientes, como agentes tensioativos, opacificantes, conservantes antimicrobianos, edulcorantes, aromatizantes e corantes, estes últimos permitindo a sua mais fácil identificação e proteção da luz (Winfield et al., 2003). São consideradas uma das melhores formas para acondicionar substâncias medicamentosas, pois protegem-nas da acção do ar, da luz e da humidade. Além disso, são facilmente administradas, pois graças à elasticidade das suas paredes, são de mais fácil deglutição que os comprimidos. Possibilitam ainda, em alguns casos, a associação de substâncias normalmente incompatíveis, permitem mascarar o sabor e odor desagradáveis dos fármacos; podem ser preparadas com grande facilidade e

precisão de dosagem, ocupam pequeno volume, têm uma boa conservação e a sua apresentação é agradável.

Considerando o modo de cedência da substância ativa, as formas farmacêuticas sólidas orais podem classificar-se, de acordo com a F.P. VIII (2005) em formas farmacêuticas de libertação convencional e formas farmacêuticas de libertação modificada. As formas farmacêuticas de libertação convencional, ou imediata são preparações em que a libertação da(s) substância(s) ativa(s) não foram objeto de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. Dentro deste grupo, existem as formas de libertação muito rápida (libertando 80% do fármaco em 15 minutos) e as formas de libertação imediata, onde o sistema farmacêutico serve apenas de suporte à substância activa, libertando-se 85% do fármaco entre os 15 e os 60 minutos. As formas farmacêuticas de libertação modificada são preparações em que a libertação da(s) substância(s) activa(s) foi objecto, quanto à velocidade e/ou ao local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. Dentro deste grupo incluem-se as formas de libertação retardada, onde a libertação do princípio activo é retardada por um período de tempo determinado, após o qual a libertação é quase imediata, as formas de libertação sequencial, um tipo especial de forma farmacêutica que se caracteriza por uma libertação sequencial da(s) substância(s) activa(s) e as formas de libertação prolongada, onde a libertação do princípio ativo é reduzida após a sua administração, de modo a manter a atividade terapêutica, a reduzir os efeitos tóxicos, ou para atingir qualquer outro fim terapêutico. As formas de libertação modificada permitem diminuir o número de administrações diárias, contribuir para a diminuição ou mesmo desaparecimento dos picos plasmáticos, aumentar as concentrações plasmáticas eficazes para os princípios ativos de semi-vida biológica relativamente curta, diminuir a acumulação do fármaco no organismo, proteger o fármaco de uma eventual degradação pelos fluidos biológicos, nomeadamente o suco gástrico e economizar o fármaco (Kwit, 1963; Bourke et al., 2000; Manadas et al., 2002).

As formas farmacêuticas sólidas produzem-se a partir de matérias primas sólidas em que as substâncias ativas são também sólidas (Prista et. al. tecnologia farmacêutica).

CARACTERIZAÇÃO DAS FFS

A formulação de formas farmacêuticas é particularmente complexa, dadas as diferentes características dos materiais e a natureza específica de algumas operações realizadas durante o fabrico.

Neste trabalho, vamos apenas aprofundar as características dos ingredientes sólidos e assim, indiretamente, as características físicas dos ingredientes utilizados como sólidos.

A caracterização física dos sólidos tem que ter em conta diversos aspetos, nomeadamente: a dimensão, a distribuição granulométrica, a área de superfície específica, a densidade, o ponto de fusão, a análise térmica, a humidade(cinética), a molhabilidade e as características de dissolução.

Contudo, se avaliarmos as propriedades das partículas a três níveis, correspondendo estes à caracterização molecular, à caracterização de uma partícula e por último, à caracterização das propriedades de um conjunto de partículas (do pó como um todo), a caracterização pode ser sistematizada tendo em conta:

- Caracterização química (ou molecular):

- hidratação e/ou solvatos
- constante de dissociação
- coeficiente de partilha
- solubilidade absoluta
- estabilidade (no estado sólido, em função do pH e na presença de excipientes)
- dissolução (cinética de dissolução, perfil em função do pH)

- Caracterização física (ou da partícula):

- dimensão,
- ponto de fusão

- distribuição granulométrica,
 - área de superfície,
 - densidade,
 - molhabilidade,
-
- Caracterização mecânica (ou do conjunto de partículas)
 - coesão
 - adesão
 - escoamento
 - volume aparente
 - comportamento durante a consolidação
 - carga eléctrica
 - dureza
 - friabilidade

Dado que este trabalho apenas se refere à caracterização física das formas farmacêuticas sólidas, vamos apenas focar a atenção na caracterização da partícula em si (caracterização física) e abordar os ensaios que permitem a caracterização das seguintes propriedades: dimensão, distribuição granulométrica, área de superfície, densidade, molhabilidade, dissolução (cinética de dissolução, perfil em função do pH). (prista et. al Tecnologia Farmacêutica).

TÉCNICAS ABORDADAS NESTE TRABALHO

As propriedades das partículas, nomeadamente: dimensão, ponto de fusão, distribuição granulométrica, área de superfície, densidade, molhabilidade - são definidas como aquelas características materiais que teoricamente podem ser determinadas recorrendo à análise de um pequeno conjunto de partículas.

Uma vez que o tamanho amostral necessário, é reduzido, assim que esteja disponível uma pequena quantidade, na ordem dos miligramas, o estudo das características físicas das mesmas já é possível.

A abordagem à caracterização física das formas farmacêuticas sólidas pode ser efetuada em torno de questões relacionadas com o seu estado sólido e conseqüentemente, com a eficácia/eficiência do fármaco, i.e., do seu comportamento como fármaco.

Por este motivo, a caracterização física pode ser efetuada de diversas formas, seguindo distintas linhas de atuação. Byrn et. al (1995) propuseram alguns diagramas de atuação no que concerne à elaboração de estratégias para analisar as formas farmacêuticas sólidas.

Estes diagramas tinham com objectivo uma decisão facilitada relativa à análise das formas farmacêuticas sólidas, tendo por base a forma em que esse mesmo sólido se encontrava no momento da análise. Como tal, a forma de análise variava consoante estivéssemos na presença de polimorfos (i.e., quando a substância cristaliza em cristais de diferentes formatos), hidratos/solvatos (quando a substância, ao cristalizar, contém água/solvente na sua rede cristalina), formas amorfas (quando a substância não atinge o estado cristalino e acaba num estado desordenado).

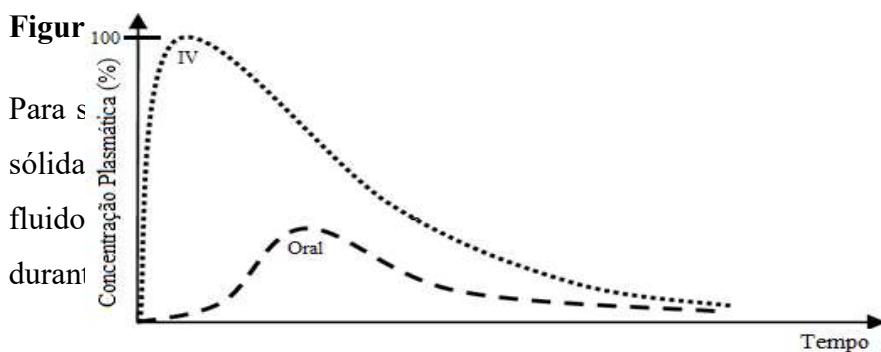
Independentemente dos diagramas de decisão quanto à caracterização destas formas farmacêuticas sólidas, para que as mesmas possam então ser caracterizadas, há necessidade de recorrer a técnicas específicas, como a Difração de Raio X, a Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a Espectroscopia de Infravermelho, a microscopia e métodos térmicos de análise.

A utilização destas técnicas vai depender das propriedades a analisar como é discutido no capítulo seguinte.

1. PROPRIEDADES DAS PARTÍCULAS

Desde sempre o propósito máximo da indústria farmacêutica e da sua investigação relacionou-se com a produção de formas farmacêuticas que respondessem às reais necessidades terapêuticas dos utentes de forma eficaz e eficiente. Sendo assim na produção dos comprimidos e cápsulas, para além do princípio ativo, outros produtos denominados de excipientes são adicionados de forma a melhorar a aparência física da formulação assim como a sua estabilidade e desintegração após a administração oral (Jackson *et al.*, 2000; Panakanti e Narang, 2012). Embora os excipientes sejam considerados substâncias farmacologicamente inertes estes influenciam as características de libertação do princípio ativo da matriz. Como tal as entidades responsáveis pela investigação e desenvolvimento de novas formas farmacêuticas devem ter especial atenção na seleção e avaliação destas mesmas substâncias ao nível do processo de produção para que após a administração do medicamento se verifique uma ótima biodisponibilidade assim como efeito terapêutico (Chakraborty, *et al.*, 2009).

A biodisponibilidade traduz-se na extensão com que um princípio ativo atinge a circulação sanguínea a partir da forma farmacêutica administrada (Herkenne *et al.*, 2007). Dentro deste parâmetro distinguem-se dois tipos de biodisponibilidade, a biodisponibilidade absoluta e a relativa. A biodisponibilidade absoluta relaciona-se com a disponibilidade de 100% do fármaco presente na formulação administrada enquanto a biodisponibilidade relativa está relacionada com a administração de outras formas farmacêuticas que não a intravenosa (IV), como por exemplo os comprimidos e soluções orais em que a biodisponibilidade é inferior a 100% (EMEA/CPMP, 2000).



).

forma farmacêutica
o e dissolução nos
figura 2. No entanto
es às partículas da

substância ativa que vão influenciar a biodisponibilidade da mesma (EMEA/CPMP, 2000). Em alguns casos, as propriedades físico-químicas da substância ativa tais como: solubilidade, o tamanho das partículas, polimorfismo, coeficiente de partição água/óleo, grau de ionização, influenciam a sua disponibilidade fisiológica. (Cascone *et al.* 2011). Assim sendo, é importante para a eficácia de um produto que as características inerentes ao fármaco sejam vastamente estudadas durante o desenvolvimento farmacotécnico do produto.

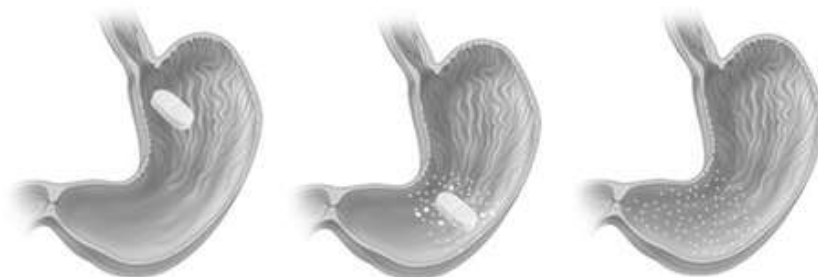


Figura 2 - Desintegração da forma farmacêutica e difusão das moléculas do fármaco no meio gástrico. Adaptado de Durán *et al.*, 2010.

1.1 SOLUBILIDADE

A solubilidade molecular é uma propriedade físico-química bastante importante para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que se trata de uma importante propriedade que permite o acesso do fármaco às membranas biológicas (Faller e Ertl, 2007).

Segundo a International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), a solubilidade pode ser definida como a quantidade de uma substância que se dissolve num determinado volume de solvente e como tal pode ser expressa em concentração, molaridade, fração molar entre outras unidades. (Alsenz e Kansy, 2007; IUPAC, 2012). Quanto maior a solubilidade do fármaco, maior será a quantidade de fármaco dissolvido

no meio e, conseqüentemente, maior a sua biodisponibilidade no organismo humano (Faller e Ertl, 2007). A solubilidade de uma substância pode por sua vez ser influenciada por variáveis dependentes do próprio fármaco, como a polaridade, o tamanho da molécula, entre outras (Alsenz e Kansy, 2007).

Segundo Ketan *et al.* (2012), mais de 40 % das novas substâncias químicas desenvolvidas na indústria farmacêutica são muito pouco solúveis em água. Sendo que estas mesmas têm sido a principal causa de insucessos no processo de desenvolvimento de novos medicamentos (Ketan., *et al.*, 2012). Para tal têm sido desenvolvidos modelos computacionais que fazem a previsão da solubilidade das substâncias evitando assim os estudos experimentais e o aumento da taxa de insucesso na fase de descoberta e de desenvolvimento de novos medicamentos (Louis *et al.*, 2010). Outra forma de simplificar os estudos experimentais acerca da solubilidade é o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), isto é, uma estrutura científica para a classificação dos fármacos com base na solubilidade e na permeabilidade intestinal (Lennernäs e Abrahamsson, 2005).

De acordo com o BCS, figura 3, os fármacos podem ser classificados em quatro classes: classe I, II, III e IV (Breda *et al.*, 2009; Dash e Kesarie., 2011; Lobenberg e Amidon, 2000; Yu *et al.*, 2002). A classe I (por exemplo: metoprolol, diltiazem, verapamil, propranolol) classifica as substâncias que apresentam uma elevada dissolução e absorção intestinal (permeabilidade), embora a biodisponibilidade possa ser influenciada pela retenção gástrica sobretudo nos casos de formas farmacêuticas de liberação imediata. A classe II apresenta substâncias com baixa solubilidade e elevada permeabilidade (por exemplo: fenitoína, danazol, cetoconazol, nifedipina). Já a classe III apresenta substâncias com elevada solubilidade e baixa permeabilidade, (como por exemplo o aciclovir, captopril, cimetidina, neomicina B), que exibem uma elevada variação na velocidade e extensão da absorção do fármaco, devido a alterações fisiológicas e alterações da permeabilidade membranar. Finalmente a classe IV inclui fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, isto é substâncias com muitos problemas ao nível da administração oral, nomeadamente a absorção oral.



Figura 3 – Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). Adaptado de Malaterre V., *et al.*, 2009.

1.2. TAMANHO DA PARTÍCULA

Como anteriormente referido, a biodisponibilidade está dependente da desintegração, solubilização e consequente absorção das substâncias ativas para o organismo humano. A velocidade com que o fármaco se dissolve ficando assim disponível para a absorção está diretamente relacionada com o tamanho da partícula, isto é, quanto menor for o diâmetro das partículas maior será a superfície de contacto com o meio de dissolução, facilitando o processo de solubilização (Waterman e Sutton, 2003). Alguns estudos em partículas pouco solúveis em água demonstraram que a sua redução de tamanho, para micropartículas ou nanopartículas, melhora os processos de dissolução (Durán *et al.*, 2010; Horter e Dressman, 2001).

Contudo, alguns métodos convencionais de redução do tamanho da partícula como a moagem ou a secagem por spray acarretam um stress mecânico capaz de levar à degradação precoce dos fármacos. Também o possível stress térmico no decorrer da aplicação dos métodos convencionais é algo a ter em conta sobretudo no manuseamento de princípios ativos instáveis e/ou altamente sensíveis às temperaturas (Ketan *et al.*, 2012).

1.3 MOLHABILIDADE

A molhabilidade traduz-se na tendência apresentada por um determinado fluido, no que diz respeito a espalhar-se ou aderir sobre uma superfície sólida. Isto é, a molhabilidade pode ser definida termodinamicamente como o ângulo de contacto entre a superfície sólida e líquida. Entre a partícula sólida e o líquido cria-se uma tensão superficial, em que quanto menor for esta tensão maior será a molhabilidade e a solubilização da partícula no líquido (Horter e Dressman, 2001).

Neste fenómeno de tensão superficial e molhabilidade verifica-se a interação de forças adesivas (responsáveis pela interação ente o liquido e a superfície que o rodeia) e coesivas (que traduz a interação entre as moléculas do mesmo tipo). Em termos de ângulo de contacto, quando o ângulo de contacto é inferior a 90° diz-se que a partícula em estudo é hidrofílica (forças de adesão superiores às forças de coesão) enquanto que um ângulo de contacto superior a 90° e inferior a 180° sugere que estamos perante uma partícula hidrofóbica (forças de adesão inferiores às forças de coesão) (Fenouillot *et al.*, 2009).

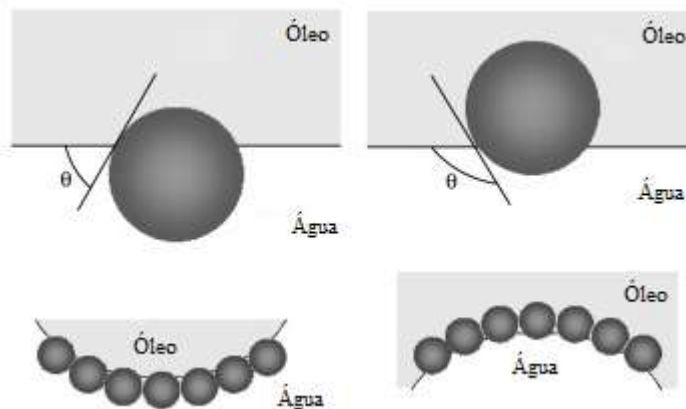


Figura 4 – Ângulo de contacto da particular sólida com a água/óleo. Adaptado de Fenouillot *et al.*, 2009.

Na realidade farmacêutica existem diversas partículas com baixa molhabilidade, algo que acaba por influenciar a solubilização, absorção e conseqüente biodisponibilidade do medicamento no organismo humano. Sendo assim, a indústria farmacêutica tenta ultrapassar este obstáculo através da adição de determinados excipientes, como por exemplo agentes emulsivos ou tensioativos, que melhoram a molhabilidade do fármaco diminuindo a tensão superficial que se cria entre o líquido e a partícula (Jato, 2001).

1.4 POLIMORFISMO

Em princípio todos os fármacos apresentam a capacidade de se cristalizarem em diferentes estruturas cristalinas, como tal todos os fármacos podem apresentar o fenômeno do polimorfismo. O polimorfismo traduz-se pela possibilidade de uma substância ativa existir em duas ou mais formas cristalinas, com diferentes arranjos e ou conformações moleculares ao nível da rede cristalina tridimensional (Giron *et al.*, 2004; Horter e Dressman, 2001).

Os compostos polimórficos sólidos de uma mesma substância química diferem na estrutura interna, pelos diferentes arranjos geométricos dos átomos e ainda pelas interações entre os átomos e como tal acabam por apresentar diferentes propriedades físicas e químicas como o ponto de fusão, a pressão de vapor, a reatividade química, a densidade (Horter e Dressman, 2001; Raw *et al.*, 2004). Por sua vez estas diferenças nas propriedades físicas e químicas podem ter um impacto direto sobre a produção, qualidade e desempenho das substâncias ativas como na estabilidade, dissolução e biodisponibilidade da mesma no organismo (Singhal e Curatolo, 2004). As formas cristalinas, como uma rede cristalina altamente organizada (reduzida energia interna) são mais estáveis e conseqüentemente menos solúveis, por outro lado as formas amorfas demonstram ser mais solúveis, uma vez que apresentam uma rede tridimensional desorganizada, com elevada energia interna (Durán *et al.*, 2010).

No entanto, o efeito do polimorfismo ao nível do processamento farmacêutico vai depender também da formulação, bem como do processo de produção. No caso de um medicamento ser produzido por compressão direta da substância ativa sólida e

particularmente quando o mesmo sólido constitui grande parte da massa da forma farmacêutica sólida, as propriedades do sólido tornam-se numa importante análise no processo de produção (Raw *et al.*, 2004).

Perante o importante impacto do fenómeno do polimorfismo para a qualidade dos medicamentos, as entidades reguladoras têm instituído alguns aspetos regulamentares para minimizar os riscos à população, exigindo, para o registo de medicamentos com fármacos novos ou mesmo genéricos, estudos que comprovem o controlo de qualidade das formas cristalinas existentes. Alguns desses estudos baseiam-se em métodos analíticos como a microscopia eletrónica, a difração de raio-X, a ressonância magnética nuclear de alta resolução (RMN), a espectroscopia no infravermelho (IR) e a análise térmica, que possibilitam a identificação e caracterização do polimorfismo e as diferentes formas cristalinas e amorfas (Raw *et al.*, 2004; Singhal e Curatolo, 2004).

2. TÉCNICAS UTILIZADAS NA CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DAS FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

A introdução de qualquer medicamento no mercado requer que o mesmo corresponda aos parâmetros de qualidade e segurança estipulados pelas autoridades regulamentares, para isso os laboratórios desenvolvem todo um protocolo de estudos de caracterização da matéria-prima desde uma fase muito inicial no desenvolvimento de novos medicamentos, para além de estudos de controlo de qualidade aplicados no processo de produção, armazenamento e comercialização (Brittain, 1995; Munson, 2009).

Ignorar as características físicas de qualquer matéria-prima na fase inicial da sua utilização pode ser um ato desastroso, isto porque as particularidades físico-químicas e estabilidade da matéria-prima podem afetar a viabilidade da formulação quanto à sua estabilidade, segurança e efeito terapêutico. Assim sendo torna-se crucial a caracterização física das matérias-primas (substância ativa e excipientes) utilizadas nas formulações, para uma melhor compreensão das suas propriedades químicas e físicas e consequente comportamento na formulação (Bugay, 2001).

A classe e variedade de estudos ao nível das características físicas vão variar necessariamente conforme a formulação a ser desenvolvida. Numa fase inicial do

processo de desenvolvimento, cada lote de substância ativa, excipientes e as misturas formuladas são caracterizadas da forma mais completa possível, para que se entenda qual ou quais as propriedades mais importantes e essenciais, para a produção de uma formulação aceitável. Entretanto à medida que o processo de desenvolvimento evolui apenas alguns parâmetros continuam a ser monitorizados.

Segundo Brittain (1995), as propriedades físicas podem ser classificadas em três níveis: o nível molecular, o nível da partícula e ainda o nível de conjunto de partículas, contudo neste trabalho apenas irão ser abordadas as técnicas de caracterização ao nível da partícula. Sendo assim, ao nível do estudo da partícula temos diversas técnicas de caracterização, como a microscopia ótica e eletrônica, distribuição do tamanho da partícula, difração de raio-X, e ainda os métodos de análise térmica.

Diversos são os exemplos de grupos de investigação que utilizam estas técnicas de caracterização, nos seus estudos de melhoramento de formas farmacêuticas já comercializadas como ainda em fase de desenvolvimento (Agrawal, *et al.*, 2004; Murakami, *et al.*, 2009; Ghugare, *et al.*, 2010; Shur e Price, 2012).

2.1 MICROSCOPIA ÓTICA E ELETRÓNICA

A evolução da morfologia de uma partícula sólida com atividade farmacológica é de extrema importância, uma vez que as suas propriedades exercem uma elevada influência sobre as características finais de uma formulação. No caso de algumas substâncias, estas podem ser facilmente identificadas, pelas suas características microscópicas, contudo tal identificação deverá ser confirmada por outra análise complementar (Newman e Brittain, 1995).

O termo microscópio tem sido amplamente aplicado a métodos que envolvem a visualização de materiais difíceis ou mesmo impossíveis de se ver a olho nu. Os microscópios cuja imagem se obtém por meio de fotões são designados de microscópios

óticos, onde é possível a análise de partículas na ordem do micrometro ou maiores, enquanto que aqueles que utilizam elétrons são denominados de microscópios eletrônicos, em que as partículas em análise apresentam o tamanho na ordem sub-micrométrica.

Algumas das aplicações da microscopia abrangem a determinação do tamanho e morfologia da partícula, a discriminação da forma cristalina e amorfa, a monitorização das possíveis alterações de forma por ação da temperatura (Munson, 2009). Para além desta análise microscópica ser dedicada fundamentalmente em matérias-primas sólidas puras, esta pode ser também aplicada à análise de uma formulação final.

O tipo de informações que podemos retirar de uma análise microscópica a uma partícula sólida é meramente qualitativa e não quantitativas, isto é, da visualização da nossa partícula em estudo ao microscópio apenas poderemos verificar as suas características estruturais e o tamanho relativo (Shur e Price, 2012). No entanto quando conjugamos o uso do microscópio com outras técnicas de caracterização, este torna-se uma importante ferramenta na caracterização física das partículas.

Quando a partícula sólida em estudo no microscópio ótico apresenta uma estrutura cristalina, esta imagem é acompanhada por um fenómeno de reflexão da luz, que por si depende da polarização e da direção de propagação da luz. Já nas substâncias sólidas amorfas este mesmo fenómeno não se verifica, figura 6.

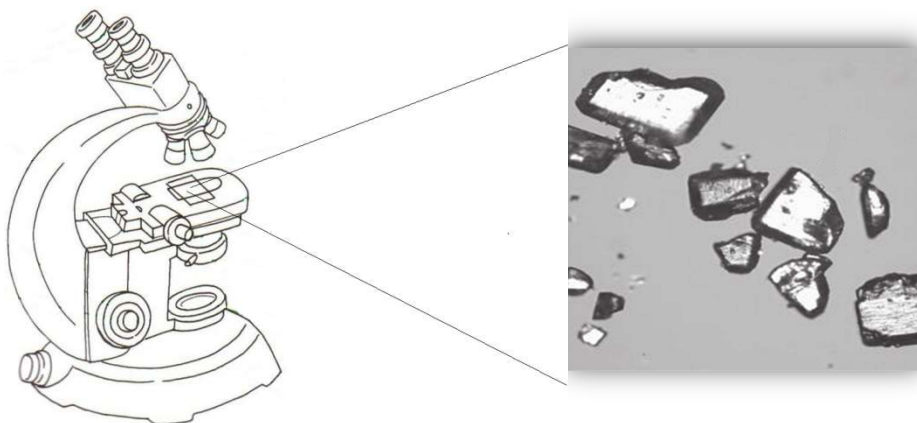


Figura 5- Microscopia ótica de Ácido Ascórbico cristalino. Adaptado de Munson, 2009.

Os comprimentos de onda visíveis ao olho humano limitam a resolução obtida no microscópio ótico. Uma alternativa a este obstáculo será o uso do microscópio eletrônico, capaz de proporcionar uma imagem com uma resolução de poucos nanómetros. Outra situação que se verifica nos microscópios óticos é o facto de estes exibirem uma imagem com uma vasta gama de contraste e profundidade de focagem ao contrário do microscópio eletrônico que oferece uma excelente imagem no que diz respeito aos detalhes da superfície das partículas (Brittain, 1995).

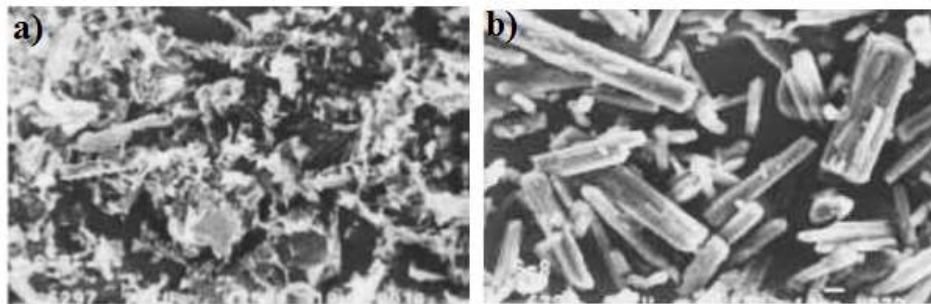


Figura 6 - Microscopia eletrônica de varrimento de amostra de Rifampicina. Legenda: a) Rifampicina amorfa; b) Rifampicina sob a forma cristalina. Adaptado de Agrawal, *et al.*, 2004

2.2 DISTRIBUIÇÃO DO TAMANHO DAS PARTÍCULAS

A determinação e o controlo do tamanho da partícula é uma necessidade frequente para a formulação e análise de formulações farmacêuticas. Como já foi referido, a variedade de tamanhos e de distribuição de uma partícula pode influenciar, sobretudo em formas farmacêuticas sólidas, a segurança, eficácia, estabilidade, viabilidade da dosagem e ainda o processo de produção da forma farmacêutica (Waterman e Sutton, 2003).

A forma de uma partícula apresenta uma elevada influência sobre a determinação do tamanho da partícula e à medida que o tamanho da partícula aumenta, também assim aumenta a sua tendência para apresentar uma forma irregular. Uma vez que as

substâncias ativas farmacêuticas apresentam uma variedade de tamanhos, a determinação da distribuição desses mesmos tamanhos demonstra-se essencial (Huang e Ku, 2010).

Na análise da distribuição de tamanhos da nossa matéria-prima, uma curva de distribuição de frequência pode ser obtida, tendo em conta o número de partículas num determinado intervalo de tamanho e o tamanho total (Randall, 1995).

Para a análise e determinação da distribuição do tamanho das partículas existe uma variedade de métodos, como a microscopia, a crivagem, a difração da luz e os métodos de deteção de zonas elétricas (Brittain 1995; Randall, 1995).

O uso do microscópio nesta análise possibilita a determinação do tamanho das partículas assim como detalhes mais precisos sobre a forma, e a homogeneidade da amostra. É uma técnica relativamente pouco dispendiosa, que não necessita de um procedimento de calibração nem de grandes quantidades de amostra, para se obter resultados fiáveis. Sendo num microscópio ótico, o alcance de tamanhos de partículas possíveis de se caracterizar é de 0,25 a 100 μm . Na análise microscópica deve-se ter em conta a gama de tamanhos, o diâmetro médio das partículas, número e percentagem de partículas no intervalo de cada tamanho e ainda a percentagem cumulativa do tamanho das partículas nos vários intervalos. Para uma análise mais precisa é necessário que no mínimo se faça a caracterização de 25 partículas, sendo que quantas mais caracterizações melhor (Randall, 1995).

A microscopia ótica revela uma grande desvantagem neste tipo de análise, que se relaciona com o facto de se tratar de um trabalho intensivo e sujeito a possíveis erros humanos. Para tal algumas técnicas como fotomicrografia e a utilização de analisadores de imagens (programa computacional que processa e analisa as imagens digitalizadas), ajudam a combater essa desvantagem (Munson, 2009; Randall, 1995).

O sistema de crivagem utilizado para a determinação da distribuição de tamanho de uma matéria-prima proporciona uma barreira física, que permite a separação da matéria-prima pelos seus diferentes tamanhos, num intervalo de 1 a 38 μm ou mais. Este tipo de pesquisa é muito utilizada a partículas de maiores dimensões, em que uma análise microscópica é bastante difícil (Randall, 1995).

Na crivagem, os crivos com maior abertura de malha posicionam-se na porção superior e as de malha inferior mais em baixo. Na prática coloca-se uma quantidade precisa de massa da matéria-prima na porção superior do sistema em coluna de crivos, aplica-se uma vibração por um determinado período de tempo e finalmente recolhe-se e pesa-se a

matéria-prima que restou em cada crivo. De forma a obter-se um resultado de distribuição de tamanho das partículas aceitável, deve-se usar pelo menos 5 crivos e o peso total final deverá corresponder a 0,5% ??? confirmar da massa inicialmente pesada para o estudo (Brittain, *et al.*, 1991; Randall, 1995).

A técnica de difração de luz utiliza a capacidade que as partículas possuem em difratar uma radiação que incida sobre as mesmas. O ângulo de difração diminui com o aumento do tamanho das partículas e a distribuição da luz difratada pode ser relacionada com a distribuição do tamanho das partículas da amostra. Normalmente utiliza-se para este tipo de técnica o laser, no entanto, quando as dimensões das partículas se aproximam do comprimento de onda da luz o recomendado é alterar a fonte de luz, com esta técnica consegue-se introduzir intervalos de trabalho entre 20nm a 2mm (Brittain, *et al.*, 1991; Randall, 1995).

Na prática a amostra a introduzir no sistema de dispersão de luz deverá estar sob a forma sólida ou em suspensão. Na obtenção de uma suspensão deve-se ter em atenção a escolha do meio de suspensão para que a matéria-prima apresente baixa solubilidade e permaneça dispersa no meio, sendo que para tal poderá ser necessário a adição de surfactantes (Randall, 1995).

A análise da dispersão da luz de uma determinada amostra não só nos proporciona informações acerca do tamanho das partículas como também dados sobre a polidispersão das mesmas (Brittain, *et al.*, 1991; Randall, 1995).

No que diz respeito aos métodos de deteção de zonas elétricas, este relaciona-se frequentemente com o princípio de Coulter e Elzone, método eletrónico para contar e medir partículas de qualquer tipo. Na prática, em primeiro lugar, as partículas de amostras são suspensas num meio com condução elétrica. A suspensão produzida passa posteriormente por um pequeno orifício com um eléctrodo imerso no lado oposto. A passagem das partículas pelo orifício faz alterar a resistência base elétrica do meio envolvente de cloreto de sódio, sendo que esta mesma alteração relaciona-se com o diâmetro das partículas em suspensão (Randall, 1995).

2.3 ÁREA DE SUPERFÍCIE

A área de superfície de um pó é determinada pela adsorção física de um gás numa superfície sólida, e calculando a quantidade de gás adsorvido, correspondente à monocamada molecular na superfície. A adsorção física resulta de forças relativamente fracas (Forças de Van Der Waals) entre as moléculas de gás adsorvido e a superfície adsorvente do pó em teste. A determinação é usualmente efectuada à temperatura do azoto líquido. A quantidade de gás adsorvido pode ser medida por métodos volumétricos ou de fluxo contínuo. (USP 35-NF30)

2.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

Os raios X são uma radiação eletromagnética situada entre a radiação ultravioleta e raios gama, no espectro eletromagnético. Esta ciência, com o tempo revelou ser uma pedra angular na ciência do século XX. O seu descobrimento e desenvolvimento promoveu a evolução de toda uma ciência relacionada com as partículas sólidas bem como a compreensão das ligações químicas ao nível molecular (Lifshi. 1999).

A USP (Farmacopeia Americana), refere que a técnica de Difracção de Raios X é baseada na propriedade intrínseca de cada cristal em desviar, num ângulo específico, a direção dos raios X emitidos sobre ele. O ângulo de desvio da radiação é único para cada forma do cristal permitindo assim caracterizá-lo. A equação matemática deste desvio é descrita pela lei de Bragg. A técnica consiste na incidência da radiação numa amostra e na deteção dos fotões difratados, que constituem o feixe difratado. Num material onde os átomos estejam arrançados periodicamente no espaço, característica das estruturas cristalinas, o fenómeno da Difração de Raios X ocorre nas direções de espalhamento que satisfazem a lei de Bragg (equação 1). Admitindo que um feixe monocromático de determinado comprimento de onda(λ) incide sobre um cristal a um ângulo θ , chamado de ângulo de Bragg podemos ter:

$$n \lambda = 2 d \sin \theta \quad (1)$$

onde, θ corresponde ao ângulo medido entre o feixe incidente e determinados planos do cristal, “d” é a distância entre os planos de átomos e “n” a ordem de difração.

As dimensões das unidades e os ângulos determinados permitem caracterizar com precisão a estrutura do cristal, proporcionando diferenças específicas entre as formas cristalinas de um determinado composto.

É uma técnica também importante na verificação da reprodutibilidade entre lotes de uma forma cristalina. A orientação aleatória da estrutura do cristal numa amostra em pó, leva ao desvio dos picos dos raios X de uma forma reprodutível em ângulos diferentes em relação ao feixe incidente. Cada tipo de difração é característica de uma estrutura cristalina específica para um dado composto. Uma forma amorfa não conduz à produção de um determinado desvio. Misturas de formas cristalinas diferentes podem ser analisadas usando-se intensidades normalizadas com ângulos específicos, os quais são únicos para a forma cristalina.

Uma das grandes vantagens da Difração de Raios X está na possibilidade de uma relação linear entre a intensidade dos picos de identificação da forma cristalina e a sua concentração, permitindo a quantificação de diferentes polimorfos em misturas com várias formas ou o acompanhamento das transformações polimórficas em formas amorfas (hidratadas ou não). Esta propriedade permite a sua utilização na avaliação da estabilidade de fármacos, podendo estabelecer o seu grau de cristalinidade no decorrer do tempo em função do stress que lhe é aplicado (USP35- NF30, página 427).

A técnica de difração de Raios X demonstra ser uma análise com bastante interesse e aplicabilidade, uma vez que não existe a possibilidade de dois compostos distintos criarem uma rede cristalina tridimensional totalmente igual nos seus planos espaciais (Brittain, *et al.*, 1991).

Praticamente o que se sabe sobre estruturas cristalinas tem sido aprendido a partir de estudos de difração de raio-x. Quando os raios-x incidem sobre uma partícula sólida, eles sofrem dispersão em todas as direções. Este fenómeno de difração dos raios-x refere-se à dispersão dos raios-x pelas unidades de um sólido cristalino. As figuras de difração/ dispersão obtidas são entretanto utilizadas para deduzir os arranjos das partículas na rede sólida, figura 8 (Brittain, *et al.*, 1991; Brittain, 1995; Lifshi, 1999).

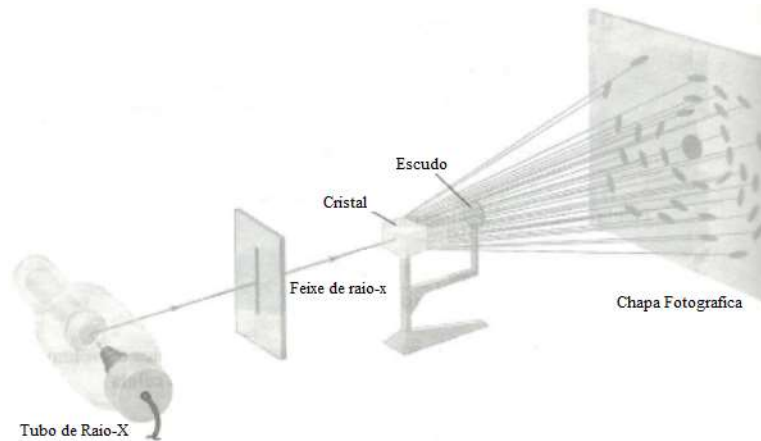


Figura 7 – Montagem experimental para a análise da difração de raio-x. Adaptado de Chang e Cruickshank, 2005.

Para uma análise de difração de raio-x faz-se incidir sobre o cristal, convenientemente introduzido no equipamento, um feixe de raios-x. Os átomos presentes no cristal vão absorver parte da radiação incidente voltando depois a emití-los, pelo fenómeno de difração. Para compreender como e possível obter uma figura de difração considera-se a dispersão de raio-x por átomos contidos em dois planos paralelos. Inicialmente os dois raios incidentes estão numa mesma fase um com o outro. A onda de cima é dispersa ou refletida por um átomo da primeira camada, enquanto a onda de baixo é dispersa por um átomo da segunda camada. Para que estas ondas dispersas voltem a estar em fase, a distância extra percorrida pela onda de baixo deve ser um múltiplo inteiro do comprimento de onda dos raios X, figura 9 (Chang e Cruickshank, 2005; Lifshi. 1999).

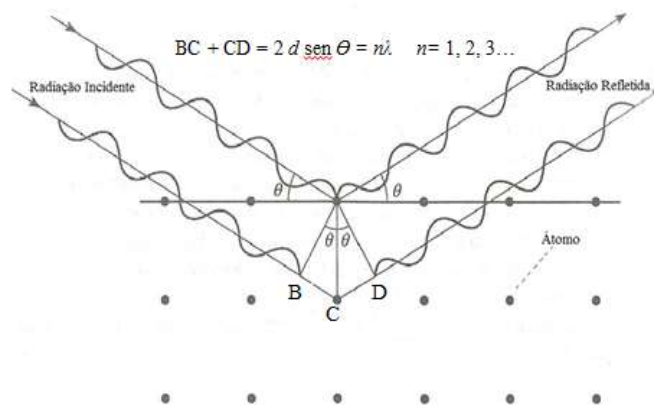


Figura 8 – Reflexão dos raios-x por duas camadas de átomos da forma cristalina. Adaptado de Chang e Cruickshank, 2005.

A técnica de difração de raio X é o método mais preciso para determinar comprimentos de ligação e ângulos entre ligações em moléculas no estado sólido, uma vez que os raios-x são difratados por elétrons. Os investigadores podem produzir mapas de contornos de densidade eletrónica a partir de figuras de difração usando um método matemático complexo. Basicamente, um mapa de contornos de densidade eletrónica diz-nos quais são as densidades eletrónicas relativas nas várias zonas da molécula, sendo que as densidades atingem um máximo perto do centro de cada átomo. Deste modo podemos determinar as posições dos núcleos e a partir deles os parâmetros geométricos da molécula (Chang e Cruickshank, 2005; Giron, *et al.*, 2004; Silva e Iha, 2010).

A análise da difração de raio-x é muito utilizada para a identificação de materiais cristalinos desconhecidos (minerais ou compostos inorgânicos). Outras aplicações incluem: a caracterização de materiais cristalinos, identificação de minerais de grão fino como argilas e outros, determinação do grau de pureza da amostra (Dutrow e Clark, 2012).

As desvantagens desta técnica relacionam-se com a possível ocorrência de sobreposição de picos de reflexão, a necessidade de acesso a uma biblioteca de referências padrão de compostos inorgânicos e de que a amostra seja moída em pó. No caso de materiais heterogéneos o limite de deteção é de aproximadamente 2% da amostra (Dutrow e Clark, 2012).

2.5. FRIABILIDADE E DUREZA

Para avaliar a friabilidade e Dureza das formas farmacêuticas sólidas, a Farmacopeia Portuguesa (FP) refere várias metodologias. Referimo-nos aqui, de forma exemplificativa aos comprimidos revestidos.

Ensaio de Friabilidade segundo a FP VIII

Este ensaio destina-se a medir, em condições determinadas, a friabilidade de comprimidos não revestidos, ou seja o fenómeno pelo qual a superfície dos comprimidos é danificada ou apresenta sinais de abrasão ou de rotura resultantes de choques mecânicos ou do atrito.

APARELHO

Utilize um tambor rotativo constituído por um polímero sintético transparente com 283 a 291 mm de diâmetro interno e 36 a 40 mm de altura com superfícies internas polidas e que não origine eletricidade estática. Uma das faces do tambor é amovível. Durante uma rotação, os comprimidos são projetados do centro do tambor para a parede exterior segundo uma trajetória curvilínea de raio interior compreendido entre 75,5 mm e 85,5 mm. O tambor está montado no eixo horizontal de um motor cuja velocidade de rotação é de 25 ± 1 rotações por minuto. Deste modo, em cada rotação os comprimidos rolam ou deslizam e caem sobre a parede ou uns sobre os outros.

MÉTODO

No caso de comprimidos de massa unitária inferior ou igual a 0,65 g, utilize uma amostra de 20 comprimidos; no caso de comprimidos de massa unitária superior a 0,65 g, utilize 10 comprimidos. Coloque os comprimidos num tamis nº 1000 e elimine o pó com ar comprimido ou com uma escova macia. Pese os comprimidos e coloque-os no tambor. Submeta-os a 100 rotações e retire os comprimidos do tambor. Elimine o pó como se descreveu anteriormente. Se nenhum dos comprimidos estiver partido ou rachado, determine a massa total em miligramas. Em regra, não é necessário repetir o ensaio. No entanto, se os resultados forem ambíguos ou se a perda de massa for superior a 1 por cento repita o ensaio mais duas vezes e calcule a média dos 3 resultados. A perda máxima de massa que é considerada aceitável, para a maior parte dos produtos, é

de 1 por cento da massa total dos comprimidos submetidos ao ensaio. No caso de comprimidos com diâmetro igual ou superior a 13 mm podem surgir problemas de reprodutibilidade relacionados com a irregularidade dos movimentos. Ajuste a posição do tambor de modo a evitar a aglomeração dos comprimidos na posição de repouso e que os impeça de cair livremente. Em regra, pode conseguir-se este objectivo inclinando o tambor de modo que o eixo forme um ângulo de 10° com a base.

EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

Ainda segundo a FP, a friabilidade exprime-se em perda de massa e é calculada em percentagem da massa inicial, devendo ser indicado o número de comprimidos utilizado.

Ensaio de Dureza segundo a FP VIII

Segundo a FP, este ensaio destina-se a medir, em condições determinadas, a dureza dos comprimidos, avaliada pela força necessária para provocar a sua rutura por esmagamento.

APARELHO

O aparelho é constituído por duas maxilas colocadas face a face, deslocando-se uma delas em direcção à outra. A superfície plana das maxilas é perpendicular ao sentido do deslocamento.

A superfície de esmagamento das maxilas é plana e maior que a zona de contacto com o comprimido. O aparelho é calibrado com um sistema cuja precisão é de 1 newton.

MÉTODO

Coloque o comprimido entre as maxilas atendendo, se for esse o caso, à forma, à ranhura e à gravação; em cada determinação, oriente os comprimidos sempre do mesmo modo relativamente à direcção de aplicação da força. Efectue a medição em 10 comprimidos, eliminando todos os resíduos antes de cada determinação. *Este processo não se aplica quando se utiliza um aparelho totalmente automático.*

EXPRESSÃO DOS RESULTADOS

Exprima os resultados indicando o valor médio e os valores máximo e mínimo das forças avaliadas, exprimindo sempre em newton. A FP refere ainda a necessidade de indicação do tipo de aparelho e, se necessário, a orientação dos comprimidos.

2.6. A CALORIMETRIA DE SOLUÇÃO

A Calorimetria de solução permite determinar a entalpia da solução, i.e., o calor libertado pela solução nas condições de pressão atmosférica constante. A entalpia da solução é definida como a entalpia da substância dissolvida na solução a uma concentração definida menos a entalpia da substância original. O solvente para o processo de dissolução tem de ser tal que a massa de sólido se dissolva dentro de um intervalo de tempo que coincide com o tempo de resposta do calorímetro. A entalpia de solução é proporcional à quantidade de sólido a ser dissolvido. Este valor pode ser definido como um mole de entalpia (molar) ou como um grama de entalpia específica. Se a substância possui pureza suficiente (conforme determinado pelo grau de precisão necessário) e, se for conhecida a sua massa molecular, é preferida a entalpia molar. A entalpia de solução é pouco dependente da temperatura (que geralmente ronda os 25°C) e a da concentração final do soluto.

Para expressar a cristalinidade, P_C , de uma substância, é geralmente preferido fazê-lo numa escala percentual. Este procedimento requer dois padrões de referência. Ou seja, um com elevado grau de cristalinidade da amostra, assumindo 100% de cristalinidade, tendo uma entalpia medida de solução de ΔH^s_C , e outro assumindo uma amostra amorfa 0% de cristalinidade e uma entalpia de solução de ΔH^s_a . A partir destes valores e da entalpia medida, ΔH^s_S da solução do sólido em estudo, a percentagem de cristalinidade do sólido, P_C , pode ser calculado pela seguinte equação:

$$P_C (\%) = 100 (\Delta H^s_S - \Delta H^s_a) / (\Delta H^s_C - \Delta H^s_a)$$

Claramente, a cristalinidade, expressa numa escala percentual, depende de três valores de medição, e as entalpias de solução podem ser substituídas por outras grandezas físicas correspondentes que dependem da cristalinidade. O valor da percentagem de cristalinidade de uma amostra, no entanto, depende não só da natureza e do método de

preparação dos dois padrões de referência, mas também da escolha da quantidade física que é medida.

A entalpia da solução é medida num calorímetro de solução, muitas vezes isoperibólico. Normalmente são feitas, pelo menos, três medições com cada amostra e é calculada a média destes valores. As necessidades exactas dependerão da capacidade do equipamento e do grau de precisão necessário. (USP35- NF30, página 287)

2.7. MÉTODOS TÉRMICOS DE ANÁLISE

Os eventos termodinâmicos determinados de forma precisa, como uma mudança de estado, podem constituir um indicador da idiossincrasia e a pureza da substância ativa. Têm sido estabelecidos padrões para a fusão ou a temperatura de ebulição de substâncias. Estas transições ocorrem a temperaturas características e, contribuem, portanto, para a identificação das substâncias. Devido à existência de impurezas que afetam estas características de forma previsível, os mesmos padrões contribuem para o controlo da pureza das substâncias.

A análise térmica, no sentido mais amplo, é a medida das propriedades físico-químicas dos materiais em função da temperatura. Os métodos instrumentais suplantaram largamente os métodos mais antigos que dependiam da inspeção visual e medições em condições fixas ou arbitrárias, uma vez que são mais objetivos, fornecem mais informações e são geralmente mais sensíveis, precisos e exatos. Além disso, eles podem fornecer informações sobre a dessolvatação, desidratação, decomposição, a perfeição cristalina, polimorfismo, a temperatura de fusão, sublimação, as transições vítreas, evaporação, pirólise, interações sólido-sólido, e a pureza. Estes dados são úteis para a caracterização das substâncias nomeadamente no que diz respeito a controlo de compatibilidade, estabilidade, embalagem, e de qualidade. (USP35- NF30, página 417)

TRANSIÇÃO E TEMPERATURAS DE PONTO DE FUSÃO

Quando uma amostra é aquecida, as transições podem ser observadas através de calorimetria diferencial de varrimento (DSC), análise térmica diferencial (DTA), ou microscopia de fase quente. Na DSC, o diferencial de calor entre a amostra e o material de referência pode ser determinado. Para compensar a potência de DSC, a amostra de referência e os materiais são mantidos à mesma temperatura, utilizando elementos de aquecimento individuais, em que a diferença na entrada de alimentação para as duas resistências está pré determinada. A DTA monitoriza a diferença entre as temperaturas da amostra e a de referência. As transições que podem ser observadas incluem as descritas na Tabela 1. No caso do ponto de fusão, o "pico" ou o primeiro sinal de fusão podem ser determinados de forma objetiva e reprodutível, muitas vezes dentro de poucos décimos de grau. Embora estas temperaturas sejam úteis para a caracterização de substâncias, e a diferença entre as duas temperaturas seja indicativo da pureza, os valores não podem ser diretamente comparados com intervalos visuais de ponto de fusão ou com constantes, tais como o do material puro. Além disso, deve ter-se muito cuidado na comparação dos resultados obtidos por diferentes métodos de análise. Métodos óticos podem medir o ponto de fusão como a temperatura à qual o último traço de sólido coalesce. Por outro lado, o ponto de fusão medido por DSC pode referir-se a temperatura de início ou a temperatura à qual foi observada a velocidade de fusão máxima (pico). No entanto, o pico é sensível à massa da amostra, à taxa de aquecimento, e outros fatores, ao passo que a temperatura inicial é menos afetada por estes fatores. Com técnicas térmicas, é necessário considerar as limitações de formação de solução sólida, insolubilidade na massa fundida, polimorfismo, e de decomposição durante a análise. (USP35- NF30, página 417)

Tabela 1. (Adaptado de USP35- NF30, página 417)

Sólido para líquido	Ponto de fusão	Endotérmico
Líquido para gás	Ponto de ebulição	Endotérmico
Líquido para sólido	Congelamento	Exotérmico
	Cristalização	Exotérmico
Sólido para gás	Sublimação	Endotérmico

Sólido para sólido	Transição vítrea	Evento de segundo grau
	Dessolvatação	Endotérmico
	Cristalização fria	Exotérmico
	Transição de fase	Endotérmico ou Exotérmico

As técnicas de análise térmica já são técnicas bem estabelecidas nos laboratórios de investigação e desenvolvimento farmacêutico. Estas análises são especialmente úteis no estudo do comportamento de substâncias sólidas inseridas em sistemas poli-fásicos assim como de excipientes. Desde que existem alterações de temperatura e humidade no decorrer do processo de produção e armazenamento das formas farmacêuticas, alterações na fase sólida podem ocorrer, levando assim a variações consideráveis na atividade, toxicidade e estabilidades de toda a formulação farmacêutica (McCauley e Brittain, 1995; Giron, 2002).

Os métodos de análise térmica consistem num grupo de técnicas em que uma propriedade da amostra é medida em função do tempo ou temperatura, enquanto a temperatura da amostra é aquecida ou arrefecida em condições atmosféricas específicas (Giron, 2002).

Estes métodos são uma importante ferramenta na indústria farmacêutica, uma vez que através destes estudos é possível escolher a forma de sal da nossa substância ativa, desde polimórficos, solvatos ou hidratos, tendo em conta as características térmicas mais apropriadas para a formulação a desenvolver (Giron, 2002; Giron, *et al.*, 2004).

No geral estas técnicas relacionam-se com a mudança nas propriedades dos materiais quando aquecidos, isto é, avalia-se o ponto de fusão da amostra em estudo. O ponto de fusão pode ser definido como a temperatura sobre a qual a fase sólida existe em equilíbrio com a fase líquida. Sendo que o ponto de fusão de cada substância é uma característica muito própria e única, a determinação desta mesma propriedade permite a caracterização, identificação e ainda a distinção entre os isómeros da substância em análise (McCauley e Brittain, 1995).

Na análise térmica de substâncias puras, estas apresentam graficamente uma temperatura bem definida de fusão, enquanto as substâncias impuras já apresentam um intervalo de temperaturas sob as quais ocorre essa mesma fusão. Quando a substância

sofrer uma transição de fase de fusão, o elevado grau de arranjo molecular existente no estado sólido é substituído pela natureza desordenada da fase líquida, sendo que a fase de transição é acompanhada por uma entropia e pelo aumento de volume (Brittain, 1991).

É possível a obtenção de uma curva de fusão, quando o sólido em análise é aquecido a uma velocidade constante e a sua temperatura monitorizada durante todo processo, figura 10. Abaixo do ponto de fusão, o calor simplesmente aumenta a temperatura do sólido de acordo com a capacidade calorífica do próprio material. No ponto de fusão, todo o calor introduzido no sistema é usado para converter a fase sólida para a líquida permanecendo no equilíbrio uns com os outros. Na condição de equilíbrio, o sistema exibe uma capacidade calorífica infinita (Brittain, 1991; McCauley e Brittain, 1995).

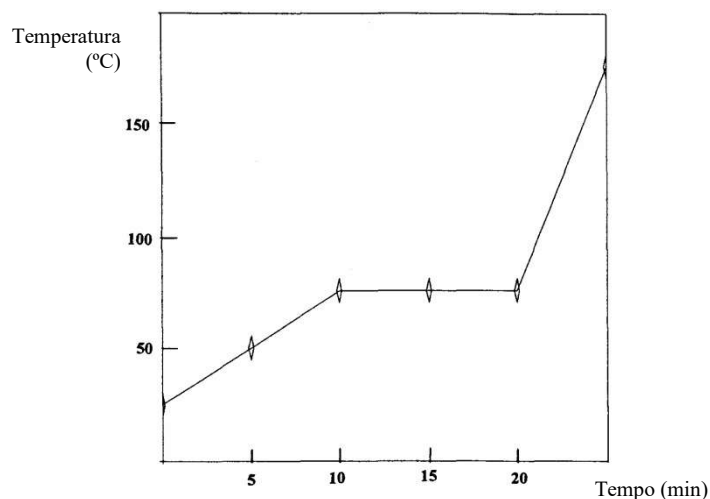


Figura 9 – Curva de fusão, temperatura vs. tempo, com contínua monitorização da temperatura ao longo do processo. Adaptado de McCauley e Brittain, 1995.

Os métodos de análise térmica englobam a Análise Térmica Diferencial (DTA), Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC) e a Termogravimetria (TG). A vantagem da maioria destas técnicas é a quantidade mínima de amostra que é necessária para a análise, quase todas as formas físicas podem ser analisadas, é possível a padronização da atmosfera. A desvantagem será a possibilidade de as propriedades do material a determinar serem significativamente diferentes a temperaturas elevadas comparadas com temperaturas mais baixas (Brittain,1991; Giron *et al.*, 2004; McCauley e Brittain, 1995).

Análise Térmica Diferencial (DTA), consiste na monitorização das diferentes temperaturas de uma substância amostra comparativamente com uma substância referência, figura 11. As diferenças de temperatura entre a amostra e a referência são observadas quando um processo de calor finito de reação tem lugar. Mudanças de estado sólido incluem conversões estruturais, reações de decomposição e processos de dessolvatação. Este tipo de evento pode exigir a entrada ou libertação de energia sob a forma de calor, que por sua vez, traduz-se em incidentes que afetam a temperatura da amostra em relação a substância referência não reativa (McCauley e Brittain, 1995). Apesar de ser possível o uso desta técnica como uma ferramenta quantitativa, tais aplicações não são triviais. Por esta mesma razão a DTA tem sido utilizada com senso quantitativo no que diz respeito à determinação das temperaturas a que os referidos eventos térmicos ocorrem. Tem sido reconhecido o uso da DTA para estudos de compatibilidade da substância ativa e os excipientes da formulação, assim como nos estudos de caracterização das substâncias ativas (McCauley e Brittain, 1995).

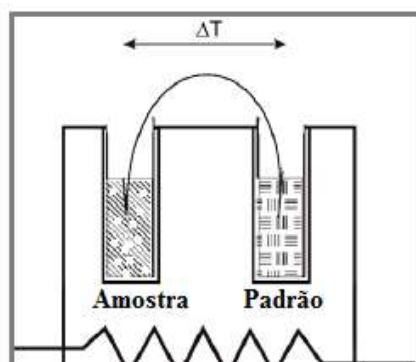


Figura 10 - Esquema simplificado do equipamento para a Análise Térmica Diferencial (DTA). Adaptado de Bernal *et al.*, 2002.

Calorimetria Diferencial de varrimento (DSC) é uma técnica de determinação de pureza direta, rápida, sensível e bastante precisa. Porém da mesma forma que acontece com as restantes técnicas térmicas, a DSC também apresenta limitações como o facto de não poder ser aplicada a princípios ativos que se decompõem ao fundir (Giron, 1995). Tal como a técnica DTA, a técnica DSC faz a caracterização pela monitorização dos eventos endotérmicos e exotérmicos, no entanto relaciona-se mais com a quantidade de calor envolvida para esse mesmo evento e não com a diferença de temperatura entre amostra e substância referência (Giron, 2002). Nesta análise a amostra e a substância referência são mantidas a uma mesma temperatura, sendo para tal necessário a manutenção de um fluxo de calor (Giron *et al.*, 2004).

Os resultados obtidos informam sobre a taxa diferencial de aquecimento em função da temperatura, sendo que as unidades podem ser em watts/segundo, calorias/segundo ou mesmo joules/segundo). A área sob o pico do gráfico DSC é diretamente proporcional ao calor absorvido pelo evento térmico, e integração destas áreas dos picos proporciona o calor de reação (Giron, 2002; Giron, *et al.*, 2004).

A técnica DSC pode ser de dois tipos: DSC com compensação de calor e DSC com fluxo de calor, figura 12 (Giron, 2002). No caso da DSC com compensação de calor a amostra e a substância referência são mantidas a uma mesma temperatura pela utilização de elementos de aquecimento individuais e o parâmetro registado é a diferença entre a absorção de energia para os dois elementos de aquecimento. A DSC com fluxo de calor apresenta um único elemento de aquecimento para a amostra e substância referência para a monitorização do calor diferencial entre a amostra e a referência (Giron, 2002).

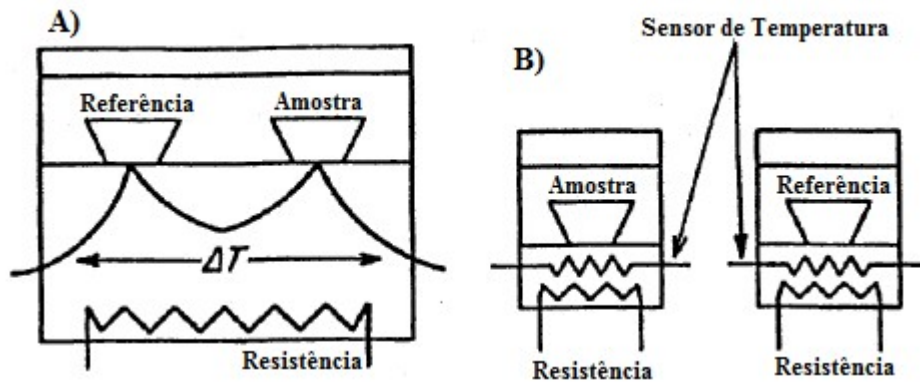


Figura 11 – Esquema simplificado do equipamento para a análise de Calorimetria Diferencial de varrimento (DSC); Legenda: A) DSC com fluxo de calor, B) DSC com compensação de calor. Adaptado de Bernal *et al.*, 2002.

A Termogravimetria (TG) consiste na monitorização térmica e medição da perda de massa da substância em análise em função da temperatura aplicada. Este tipo de análise é restrita para estudos que envolvam quer perda quer ganho de massa, sendo na maioria das vezes utilizada para os estudos de desolvatação e decomposição dos materiais. Na análise termogravimétrica temos uma constante monitorização da massa da amostra através de uma microbalança capaz de determinar alterações de massa na ordem dos miligramas, figura 13. A TG revela-se como uma técnica de análise térmica bastante útil na determinação quantitativa do teor volátil de um sólido, na avaliação da estabilidade e decomposição dos materiais, assim como na determinação de humidade do material sólido (Giron, 2002).

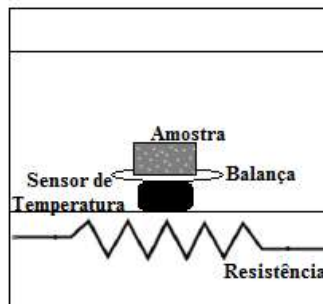


Figura 12 – Esquema simplificado do equipamento para a análise Termogravimétrica (TG). Adaptado de McCauley e Brittain, 1995.

Os resultados das diferentes técnicas térmicas anteriormente referenciadas podem ser visualizados de forma mais organizada através da construção de gráficos como o da figura 14, em que os eventos térmicos são assim identificados e caracterizados. Sobretudo na análise DTA e DSC é possível identificar processos endotérmicos e exotérmicos. Entre os fenómenos endotérmicos temos a fusão, sublimação, absorção e desidratação enquanto os fenómenos exotérmicos englobam a cristalização, desorção, quimiosorção, combustão e polimerização (McCauley e Brittain, 1995).

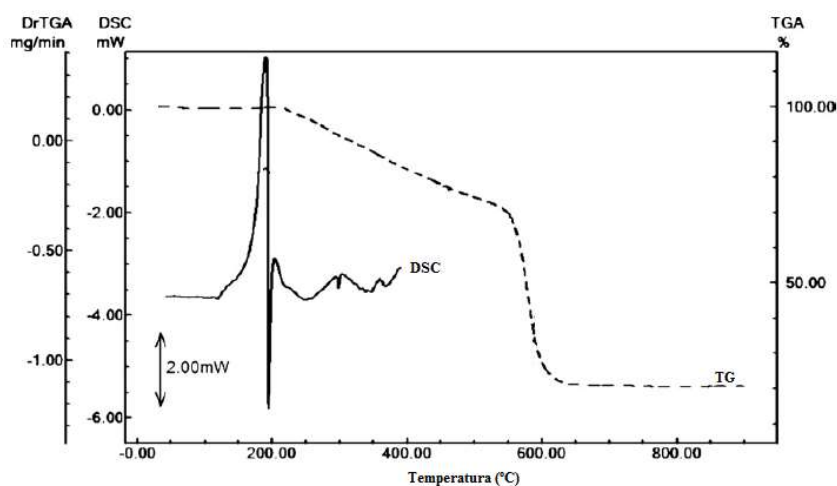


Figura 13 – Curvas de DSC e TG de uma amostra de Omeprazol Sódico em ar de atmosfera (50 ml/min) e a uma velocidade de aquecimento de 10°C/min. Adaptado de Murakami *et al.*, 2009.

3. IMPACTO: ECONÓMICO E NA SAÚDE

As propriedades físicas de um fármaco, incluindo o polimorfismo, a solubilidade, o grau de ionização e o tamanho das partículas, têm um profundo impacto em duas das mais importantes características necessárias aquando do desenvolvimento de um fármaco: são elas a solubilidade e a estabilidade (Huang, 2006).

No processo de desenvolvimento e de comercialização de qualquer fármaco, a estabilidade individual de cada substância e, conseqüentemente, do produto final, é um dos requisitos mais básicos não só para a elaboração dos dossiers de regulamentação e controlo, bem como para os ensaios clínicos ou até ao nível do marketing (K Huynh-Ba, 2009).

Ao nível da solubilidade, propriedade que, como referido anteriormente, afeta o acesso do fármaco às membranas biológicas, verifica-se conseqüentemente um grande impacto no comportamento do fármaco. Como tal, a solubilidade afeta de forma inequívoca a biodisponibilidade do fármaco.

Substâncias ativas pouco solúveis demonstram uma absorção gastrointestinal lenta que conduz a uma inevitável biodisponibilidade variável e possível toxicidade. Esta baixa solubilidade pode ser causada por dois fatores, nomeadamente a elevada lipofilia ou as fortes interações intramoleculares, que proporcionam a necessidade de uma maior quantidade de energia para ocorrer a solubilização (Faller e Ertl, 2007; Stegemann *et al.*, 2007).

Problemas de solubilidade têm-se tornado o maior desafio para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, no entanto existem diversas estratégias que têm sido estudadas e adotadas com o objetivo de melhorar a solubilidade dos fármacos ao nível dos fluidos humanos. Estas técnicas podem ser divididas em três grandes grupos: métodos físicos, químicos e micelares (Ketan *et al.*, 2012). No que diz respeito aos métodos físicos estes englobam a micronização (redução do tamanho da partícula), modificações na rede cristalina das partículas, cocristalização, dispersões sólidas, entre outras, enquanto os métodos químicos reúnem alterações químicas como alterações de pH, derivatizações, complexações e formação de sais, e ainda os métodos micelares como a adição de excipientes tensoativos, a produção de microemulsões, lipossomas e técnicas com fluidos supercríticos (Cooper, 2010; Ketan *et al.*, 2012; Lu e Park, 2012).

No que diz respeito aos excipientes, alguns podem agir como promotores da solubilidade, melhorando a molhabilidade do fármaco por um mecanismo de diminuição da tensão superficial que se cria entre o líquido e a partícula, como é o caso do polissorbato e outros agentes emulsivos (Jato, 2001). Outros excipientes solúveis podem promover a desintegração da forma farmacêutica permitindo uma dissolução mais rápida do conteúdo libertado, como é o caso da lactose, amido, cloreto de sódio,

entre outros. Adicionalmente, os excipientes podem ser responsáveis pela modelação da velocidade de dissolução da substância ativa, tornando-a mais lenta/prolongada devido à utilização de matrizes hidrófobas. Este tipo de sistema matricial liberta lentamente o fármaco, mantendo a biodisponibilidade e a concentração plasmática constante (Jackson *et al.*, 2000; Panakanti e Narang, 2012).

Por sua vez, o tamanho das partículas revela-se de extrema importância, dado o facto de a diminuição do tamanho das partículas permitir uma maior exposição ao solvente. Esta maior exposição tem como consequência um aumento da sua dissolução. Por outro lado, a uniformidade ao nível da dosagem é também influenciada pelo tamanho das partículas, já que quanto menor o tamanho das partículas, mais uniforme será a dosagem pelo facto de aumentar o número de partículas que podem participar na dosagem. Finalmente, o tamanho das partículas influencia também o manuseamento dos materiais aquando da sua manipulação ao nível industrial.

Quando nos referimos ao polimorfismo ou ao grau de ionização, por outro lado, não podemos deixar de referir a sua influência na biodisponibilidade do fármaco. Diferentes formas polimórficas e diferentes graus de ionização vão condicionar a velocidade de absorção e solubilidade do fármaco (Florence, 2006).

Posto isto, a análise das propriedades físicas é de extrema importância para a atividade terapêutica de cada fármaco e/ou para a imunogenicidade da molécula. O impacto para a saúde da manipulação das propriedades físicas destas formas farmacêuticas sólidas está aqui bem definido, uma vez que as mesmas são fundamentais para o desenvolvimento de um fármaco efetivo e eficaz. Isto é acima de tudo justificado pelo facto de o produto final ser afetado pelas propriedades das formas farmacêuticas sólidas o que, conseqüentemente tem grande impacto quer ao nível económico, quer ao nível da saúde.

CONCLUSÃO

Ao longo da realização desta monografia foi identificada uma clara influência das características físicas das formas farmacêuticas sólidas na melhoria das propriedades finais dos fármacos obtidos. São claras as vantagens da utilização de formas de libertação modificada em diversos fármacos, permitindo uma maior automatização ao nível da produção industrial, bem como na melhoria das propriedades farmacocinéticas

dos mesmos que, por sua vez, vão influenciar diretamente a escolha do fármaco aquando da sua compra. A melhoria ao nível da administração do fármaco, com um conseqüente aumento da adesão à terapêutica por parte do doente com a redução do número de tomas diárias ou a redução da quantidade de fármaco administrado ao doente com uma maior biodisponibilidade proporcionando um controlo mais adequado da absorção do fármaco e uma diminuição da incidência de efeitos adversos.

Conclui-se por isso que a melhoria nas propriedades físicas (escoamento, ângulo de repouso e índice de compressibilidade, p.ex.) das formas farmacêuticas quer ao nível dos excipientes ou princípios ativos exercem bastante influência na qualidade do fármaco final, bem como no menor custo de produção do mesmo, pelo facto de o produto final ser afetado pelas propriedades das formas farmacêuticas sólidas.

BIBLIOGRAFIA

Agrawal, S., Ashokraj, Y., Bharatam, P. V. et al. (2004). Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, pp. 127–144

Alsenz, J., Kansy, M. (2007). High throughput solubility measurement in drug discovery and development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 546-567.

Bernal, C., Couto, A. B., Breviglieri, S. T., *et al.* (2002). *Química Nova*, 25 (5), pp. 849-855.

Breda, S. A. *et al.* (2009). Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. *International Journal of Pharmaceutics*, 371, pp. 106-113.

Brittain, H. G. (1995). Overview of Physical Characterization Methodology. In: Brittain H. G. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. New Jersey, pp.2-33.

Brittain, H. G., Bogdanowich, S. J., Bugay, D. E. *et al.* (1991). Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Pharmaceutical Research*, 8 (8), pp. 963-973

Bugay, D. E. (2001). Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, pp. 43–65.

Cascone, S. *et al.* (2011). The influence of dissolution conditions on the drug ADME phenomena. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79, pp. 382-391.

Chakraborty, S. *et al.* (2009). Lipid – An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73, pp. 1–15.

Chang, R., Cruickshank, B. (2005). Difração de Raio X por Cristais. In: Chang, R., Cruickshank, B. *Química, 8ª ed, Mc Graw Hill*, pp. 453-462.

Cooper, E. R. (2010). Nanoparticles: A personal experience for formulating poorly water soluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 141, pp. 300–302.

Dash, V., Kesari, A. (2011). Role of Biopharmaceutical Classification System in drug development program. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 5(1), pp. 28-31.

Durán, N. *et al.* (2010). Tecnologia de nanocristais em fármacos. *Química Nova*, 33(3), pp. 151-158.

Dutrow, B. L., Clark, C. M. (2012). X-ray Powder Diffraction (XRD). [Em linha]. Disponível em

<http://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/XRD.html>

[Consultado em 28-03-2013].

EMA/CPMP. (2000). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98). *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*. London.

Faller, B., Ertl P. (2007). Computational approaches to determine drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59; pp. 533–545.

Farmacopeia Portuguesa VIII (2005), INFARMED.

Fenouillot, F., Cassagnau, P., Majesté, J. C. (2009). Uneven distribution of nanoparticles in immiscible fluids: Morphology development in polymer blends. *Polymer*, 50(6), pp. 1333–1350.

Florence AT, Attwood D (2006). *Physicochemical Principles of Pharmacy*. Pharmaceutical Press. 4^aEd.

Ghugare, P., Dongre, V., Karmuse, P. *et al.* (2010). Solid state investigation and characterization of the polymorphic and pseudopolymorphic forms of indapamide. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51, pp. 532–540.

Giron, D. (1995). Thermal-analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochim Acta.*, 248, pp.1-59.

Giron, D. (2002). Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 68, pp. 335-357

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.

Herkenne, C. *et al.* (2007). In vivo methods for the assessment of topical drug bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 25, pp. 87-103.

Huang, C., Ku, M. S. (2010). Prediction of drug particle size and content uniformity in low-dose solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 383, pp. 70–80

Huang, L.F., Wei-in, T.(2004). Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Advanced drug delivery reviews*, 56, 3, pp. 321-324

Huynh-Ba, K.(2009). Handbook of stability testing in pharmaceutical development, DOI 10.1007/978-0-387-85627-8-12. pp. 7-42

Hörter, 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.

IUPAC Gold Book - Compendium of Chemical Terminology. (2012).Solubility. [Em linha]. Disponível em <<http://goldbook.iupac.org/S05740.html>>. [Consultado em 24/03/2013].

Jackson, K., Young, D., Pant, S. (2000). Drug–excipient interactions and their effect on absorption. *PSTT*, 3, pp. 336-345.

Jato, J. L. V. (2001). Consideraciones biofarmacéuticas. In: Jato, J. L. V. (Ed). *Tecnología Farmacéutica volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmaceuticos y operaciones básicas*. Editorial Síntesis, pp. 30-42.

Ketan, T. Savjani, K. T., *et al.* (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research Network Pharmaceutics*, pp. 1-10.

Lennernäs, H., Abrahamsson, B. (2005). The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57, pp. 273-285.

Lifshi. E. (1999). X- Ray Diffraction. In: Lifshi. E. *X-ray Characterization of Materials*, Federal Republic of Germany, Wiley-VCH, pp. 1-27

Louis, B., Agrawal V. K., Khadikar P. V. (2010). Prediction of intrinsic solubility of generic drugs using MLR, ANN and SVM analyses. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, pp. 4018-4025.

Lu, Y., Park, K.. (2012). Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*.

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.

Malaterre, V., et al. (2009). Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (3), pp. 311–323.

McCauley, J.A., Brittain, H. G. (1995). Thermal Methods of Analysis. In: Brittain H. G. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. New Jersey, pp.224-250.

Munson, E. J. (2009). Analytical Techniques in Solid-state Characterization. In: Qiu Y., Chen, Y., Zhang, G. G. Z., et al. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice*, pp. 61-74.

Murakami, F. S., Lang, K. L., Mendes, C., et al. (2009). Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49, pp. 72–80

Newman, A. W., Brittain, H. G., (1995). Particle Morphology: Optical and Electron Microscopies. In: Brittain H. G. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. New Jersey, pp. 127-154.

Panakanti, R., Narang, A. S. (2012). Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. *Pharmaceutical Research*, May.

PRISTA, L.N. & ALVES, A.C.(1996). *Tecnologia Farmacêutica*. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 14.

REMYN'TON'S pharmaceutical sciences. 20 ed. Randall, C. S. (1995). Particle Size Distribution. In: Brittain H. G. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. New Jersey, pp.158-183.

Rang, H. P. *et al.* (2007). Absorção e Distribuição de Fármacos. In: Rang, H. P. *et al.* *Farmacologia*, 6ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier Editora.

Raw, A. S., Furness, M. S., Gill, D. S., et al. (2004). Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56, pp. 397–414.

Shur, J., Price, R. (2012). Advanced microscopy techniques to assess solid-state properties of inhalation medicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 369–382.

Silva, G., Iha, K. (2010). Polymorphism: characterization and study of the properties of a crystalline phase. *J. Aerosp. Technol. Manag.*, 2(3), pp. 331-338.

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

Stegemann, S. et al. (2007). When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), pp. 249-261.

USP35- NF30, página 287 in www.uspnf.com consultado a 3/3/2013

USP35- NF30, página 407 in www.uspnf.com consultado a 3/3/2013

USP35- NF30, página 417 in www.uspnf.com consultado a 3/3/2013

USP35- NF30, página 427 in www.uspnf.com consultado a 3/3/2013

Waterman, K. C., Sutton, S. C. (2003). A computational model for particle size influence on drug absorption during controlled-release colonic delivery. *Journal of Controlled Release*, 86, pp. 293–304.

Yu, L. X. et al. (2002). Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharmaceutical Research*, 19(7), pp. 921-925.