

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Amorfização e co-amorfização como estratégias  
de incremento da solubilidade de substâncias  
activas pouco solúveis em água (BCS - classe II)**

**Sophie Isabelle Coelho Rey**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



**Amorfização e co-amorfização como estratégias  
de incremento da solubilidade de substâncias  
activas pouco solúveis em água (BCS - classe II)**

**Sophie Isabelle Coelho Rey**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Prof. Dr. João F. Pinto**

**2017**

A presente monografia foi redigida ao abrigo do antigo Acordo Ortográfico da  
Língua Portuguesa.

## Resumo

A solubilidade de substâncias activas e de excipientes em água é um dos parâmetros mais importantes no que concerne formulações para formas farmacêuticas para administração oral. Estima-se que 40% dos fármacos aprovados e cerca de 90% daqueles em desenvolvimento possuem fraca solubilidade. Para resolver este problema diversas abordagens têm sido estudadas e reportadas na literatura como técnicas de incremento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. O recurso a modificações químicas tais como prófarmacos, sais e alterações do pH do meio são já métodos aplicados de forma rotineira. Outras modificações, de carácter físico, podem também ser efectuadas nesse sentido, nomeadamente através da redução do tamanho de partículas do fármaco, de processos de complexação, da utilização de tensoactivos, da dispersão do fármaco em transportadores e de modificações da rede cristalina.

A formação de partículas amorfas e co-amorfas é uma abordagem física promissora para promover o incremento da solubilidade de fármacos pouco solúveis (BCS – classe II). Estes podem ser obtidos por técnicas de condensação de vapor, arrefecimento de massas fundidas (método de fusão e método de extrusão por fusão), disrupção mecânica da rede cristalina (moagem com bolas e moagem criogénica), precipitação a partir de uma solução (evaporação do solvente, secagem por aspersão, liofilização, electrofiação e recurso a fluidos supercríticos) ou outras técnicas (extrusão por ultrassons e impressão a jacto). A escolha de um destes métodos em detrimento de outros irá depender das características do fármaco. No entanto, qualquer análise das diferentes técnicas de produção não estaria completa sem mencionar os diferentes parâmetros que permitem caracterizar a formulação final obtida. A cristalinidade, o arranjo molecular, a dissolução e a previsão da estabilidade são os parâmetros mais importantes a analisar relativamente à caracterização de formas farmacêuticas amorfas e co-amorfas. Técnicas como a difracção de raios-X, a calorimetria de varrimento diferencial (DSC), a espectroscopia de Raman e a espectroscopia de infravermelho podem ser empregues nesse sentido.

Independentemente das inúmeras metodologias já existentes, novos esforços têm que continuar a ser feitos de forma a permitir encontrar soluções mais optimizadas para a formulação de fármacos amorfos, que contribuam, simultaneamente, para um aumento da solubilidade do fármaco e também para um aumento da sua estabilidade.

**Palavras-chave:** Amorfo; Biodisponibilidade; Co-amorfo; Dispersão sólida; Solubilidade

## Abstract

The solubility of active substances and excipients is one of the most important parameters relating to formulations for oral administration. It is estimated that 40% of approved drugs and about 90% of the molecules in development have poor solubility. To solve this problem several approaches have been studied and reported in the literature as techniques for expanding the solubility of poorly soluble drugs. The use of chemical modifications such as prodrugs, salts and the modification of the pH of the formulation are already routinely applied methods. Other modifications of a physical nature may also be applied such as the reduction of the particle size of the drug, complexation of the drug, use of surfactants, dispersion of the drug in carriers and modifications of the crystal lattice.

The formation of amorphous and co-amorphous drugs is a promising chemical approach to promote increased solubility of poorly soluble drugs (BCS - class II). It can be obtained by vapour condensation techniques, cooling of a melt (fusion method and melt extrusion method), mechanical disruption of the crystal lattice (ball milling and cryo-milling), precipitation of a solution (solvent evaporation, spray-drying, freeze-drying, electrospinning and the use of supercritical fluids) or other techniques (ultrasound extrusion and inkjet printing). Choosing one of those methods over others depends on the physicochemical properties of the drug. Additionally, any analysis of the different production techniques would not be complete without mentioning the different parameters that allow to characterize the final formulation. Crystallinity, molecular arrangement, dissolution and prediction of stability are the most important parameters to be analysed for the characterization of amorphous and co-amorphous dosage forms. Technologies such as X-ray diffraction, DSC, Raman spectroscopy and infrared spectroscopy may be employed in this regard.

Regardless of the many existing methodologies, new initiatives should continue to be made to allow to obtain more optimized solutions for amorphous drug formulations, which simultaneously contribute to an increase in drug solubility and an increase in its stability

**Keywords:** Amorphous; Bioavailability; Co-amorphous; Solid dispersion; Solubility

## **Agradecimentos**

Ao apresentar a minha monografia final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas não posso deixar de agradecer a algumas pessoas que, directa ou indirectamente, me ajudaram neste processo de aprendizagem e desenvolvimento de novas capacidades técnicas, científicas e pessoais.

Em primeiro lugar, agradeço a orientação que o Prof. Doutor João F. Pinto me disponibilizou durante a elaboração da presente monografia. Obrigada pelas dicas, conselhos que me forneceu, sempre no sentido de melhorar o trabalho efectuado e obter resultados pertinentes de acordo com os objectivos definidos. Obrigada também pela prontidão em ajudar-me a direccionar todo o processo no sentido da obtenção de uma revisão bibliográfica de conjunto pertinente e aliciante.

Faço também questão de agradecer à minha mãe, especialmente pelos conselhos que ela me forneceu ao longo de todo o processo, pelas críticas e pelos elogios motivadores que me fizeram crescer pessoalmente e profissionalmente. Alcançar esta fase do meu percurso académico teria sido impossível sem ela.

Em particular, gostaria de fazer um agradecimento sincero ao meu namorado Ivo Loureiro, cujo apoio e capacidade de me ouvir e orientar foram imprescindíveis para ter força para seguir em frente e concluir a minha formação académica. Nos bons e maus momentos ele esteve sempre presente para me incentivar e motivar a dar sempre o melhor de mim, sonhando cada vez mais com um futuro ambicioso, quer a nível profissional, quer a nível pessoal.

Um agradecimento sincero à Ana Bastos, por me ter dado muita motivação e ajuda nos apertos finais de todo este processo. Esta monografia não teria sido possível sem o seu apoio e optimismo inabalável.

Por fim, faço questão de fazer um agradecimento muito especial aos meus grandes amigos, Catarina Silva, Catarina Barreiro, João Fernandes e Melissa Carvalho, que, conhecendo-me como me conhecem, me souberam reerguer e ajudar quando assim o precisei. Agradeço-lhes todos os bons momentos ao longo destes últimos 5 anos, todas as sessões de estudo produtivas e todos os momentos de diversão.

# Abreviaturas

BCS – Sistema de Classificação Biofarmacêutico

DSC – Calorimetria de Varrimento Diferencial

NCBI – *National Center for Biotechnology Information*

USFDA – US Food and Drug Administration

OMS – Organização Mundial de Saúde

EMA – Agência Europeia do Medicamento

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

CMC – Concentração micelar crítica

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

HPC – Hidroxipropilcelulose

FTIR – Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

$T_g$  – Temperatura de transição vítrea

$T_m$  – Temperatura de fusão

Log P – Coeficiente de partição

Log D – Coeficiente de distribuição

FSC – Fluidos supercríticos

RESS – Expansão rápida de uma solução supercrítica

SFI – Impregnação de fluidos supercríticos

DoC – Grau de cristalinidade

CK – Cinética de cristalização

SR – Relaxamento estrutural

IR - Infravermelho

RMN – Ressonância magnética nuclear

# Índice:

1	Introdução .....	9
2	Objectivos .....	10
3	Materiais e Métodos.....	11
4	Sistema de Classificação Biofarmacêutico .....	12
5	Solubilidade .....	14
5.1	Importância da solubilidade.....	16
5.2	Processo de dissolução.....	17
6	Solubilização de fármacos pouco solúveis .....	19
6.1	Modificações físicas.....	19
6.1.1	Modificações da rede cristalina .....	19
6.1.1.1	Sólidos amorfos e co-amorfos .....	20
6.1.1.2	Polimorfos e pseudopolimorfos .....	22
6.1.1.3	Cocristais.....	23
7	Formulações amorfas e co-amorfas .....	25
7.1	Produção .....	27
7.1.1	Condensação de vapor .....	28
7.1.2	Arrefecimento de massa fundida .....	28
7.1.2.1	Método de fusão.....	28
7.1.2.2	Método de extrusão por fusão.....	29
7.1.3	Disrupção mecânica da rede cristalina.....	29
7.1.3.1	Moagem (moinho de bolas) .....	30
7.1.3.2	Moagem criogénica.....	30
7.1.4	Precipitação de uma solução.....	31
7.1.4.1	Evaporação do solvente .....	31
7.1.4.2	Secagem por aspersão .....	31
7.1.4.3	Liofilização .....	32
7.1.4.4	Electrofiação .....	33
7.1.4.5	Fluidos supercríticos .....	33
7.1.5	Outras técnicas .....	34
7.1.5.1	Extrusão por ultrassons .....	34
7.1.5.2	Impressão a jacto.....	34
7.2	Estabilidade.....	35
7.2.1	Estabilização de fármacos amorfos.....	37
7.2.1.1	Dispersões sólidas amorfas .....	37
7.2.1.2	Confinamento espacial.....	38
7.2.1.3	Formação de complexos .....	38
7.3	Caracterização.....	43
7.3.1	Cristalinidade .....	44
7.3.2	Arranjo molecular .....	45
7.3.3	Dissolução.....	45
7.3.4	Previsão de estabilidade.....	46
7.4	Considerações regulamentares.....	47
8	Discussão .....	48
9	Conclusões .....	50
	Referências Bibliográficas .....	51



## Índice de Figuras:

Figura 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutico.....	12
Figura 2: Representação esquemática do processo de dissolução .....	17
Figura 3: Modificações físicas para fármacos pouco solúveis.....	19
Figura 4: Arranjo molecular de um sólido cristalino e de um sólido amorfo .....	20
Figura 5: Classificação de formulações co-amorfas (adaptado de (31)).....	21
Figura 6: Abordagem estruturada no desenvolvimento de novas formulações amorfas .....	26
Figura 7: Técnicas de produção de sólidos amorfos.....	27

## Índice de Tabelas:

Tabela 1: Classes de solubilidade (FP 9.0, adaptado (13)).....	15
Tabela 2: Protocolo para determinação da classe de solubilidade de substâncias .....	16
Tabela 3: Tipos de cristais e propriedades gerais .....	23
Tabela 4: Factores que aparentam afectar a estabilidade física de fármacos amorfos.....	36
Tabela 5: Sistemas co-amorfos reportados na literatura .....	40
Tabela 6: Técnicas físicas para caracterizar sólidos amorfos (adaptado de (46)).....	43

# 1 Introdução

A solubilidade de substâncias activas e de excipientes é um dos parâmetros mais importantes para alcançar as concentrações sistémicas pretendidas de fármacos e o seu conseqüente efeito farmacológico. Dado o rápido desenvolvimento da área farmacêutica na última década, um número significativo de novos fármacos que obtêm aprovação para introdução no mercado possui fracas propriedades biofarmacêuticas. Estima-se que 40% dos fármacos aprovados e cerca de 90% das moléculas em desenvolvimento possuem fraca solubilidade.(1)

Para resolver este problema diversas abordagens têm sido estudadas e reportadas na literatura como técnicas de incremento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. A produção de formulações amorfas e co-amorfas aparenta ser uma solução para este problema. Estas podem ser obtidas por técnicas de condensação de vapor, arrefecimento de massas fundidas, disrupção mecânica da rede cristalina, precipitação a partir de uma solução ou outras técnicas que não se encontram incluídas nas anteriores. Os sólidos farmacêuticos na forma amorfa, contrariamente à sua correspondente forma cristalina, são caracterizados por um arranjo desordenado de moléculas que forma uma rede cristalina não distintiva, responsável pelo aumento da sua solubilidade.(2) No entanto, a instabilidade verificada por este tipo de compostos tem provocado uma necessidade de realização de estudos mais detalhados sobre a produção de formulações amorfas estáveis. É com base nesta necessidade, que uma revisão da literatura aprofundada sobre os métodos de produção e estabilização de formulações amorfas e co-amorfas se torna necessária. É importante também definir um ponto de situação relativamente às técnicas já utilizadas assim como o seu resultado, de forma a poder, futuramente, otimizar estes processos de produção para obtenção de formulações amorfas e co-amorfas estáveis mais solúveis do que as suas correspondentes formas cristalinas.(3)

Com esta perspectiva, nesta monografia, abordam-se inicialmente as diferentes técnicas físicas e químicas de solubilização de fármacos poucos solúveis, de forma a contextualizar a importância da amorfização e co-amorfização como técnicas de incremento da solubilidade de fármacos em água. Seguidamente, são descritos diversos métodos de produção de fármacos amorfos e co-amorfos, de forma mais específica. Adicionalmente, faz-se uma abordagem a certas considerações a ter, inerentes à estabilidade de formulações deste tipo de fármacos e, finalmente, serão descritos os parâmetros para caracterização destas mesmas formulações e as diferentes técnicas analíticas para os determinar.

## 2 Objectivos

Com a redacção desta monografia intenta-se efectuar uma revisão bibliográfica sobre a temática “Amorfização e co-amorfização como estratégias de incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis em água (BCS – classe II)”.

Neste sentido, pretende-se, de uma forma geral:

- Enumerar, descrever e caracterizar os diferentes métodos de produção de formulações constituídas por fármacos amorfos e co-amorfos;

Mais especificamente, pretendeu-se:

- Descrever conceitos de solubilidade, solubilização e sistema de classificação biofarmacêutico;
- Enumerar e caracterizar diferentes técnicas químicas e físicas de solubilização de fármacos para além dos processos de amorfização e co-amorfização;
- Tecer considerações inerentes à estabilidade de formas farmacêuticas amorfas e co-amorfas;
- Relatar metodologias analíticas de caracterização de formas farmacêuticas amorfas.

### 3 Materiais e Métodos

Para a realização da presente monografia, realizou-se uma revisão da literatura publicada, em bases de dados, nomeadamente, *B-ON*, *American Chemical Society*, *NCBI*, *Science Direct*, *Springer*, *Elsevier*, *Web of Knowledge* e *Web of Science*. Adicionalmente, pesquisas de carácter mais generalista foram efectuadas nos motores de busca *Google* e *Google Scholar*. Foram pesquisadas publicações científicas recorrendo às palavras-chave: “amorfo”, “biodisponibilidade”, “co-amorfo”, “dispersão sólida” e “solubilidade”.

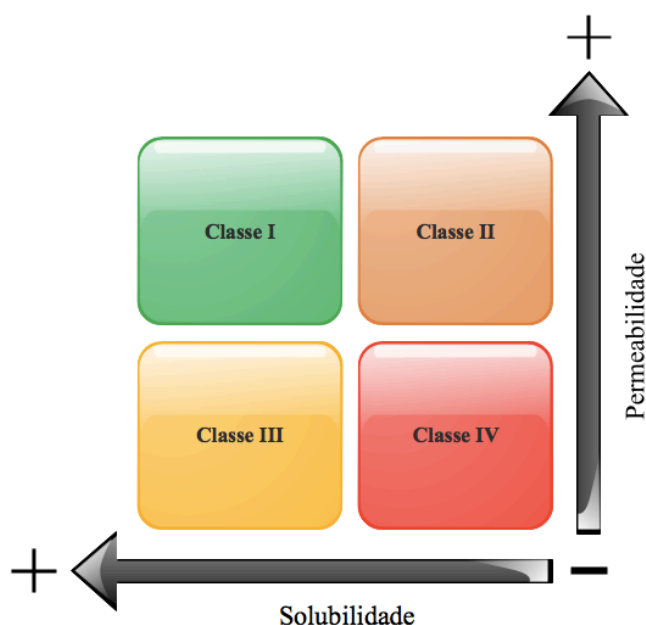
Foi imposta uma restrição temporal, dando preferência a referências publicadas entre o ano 2000 e a actualidade, sendo que, para obtenção de informação sobre alguns conceitos mencionados ao longo desta monografia, algumas das referências apresentadas são anteriores a esse período.

Filtraram-se os documentos pelo idioma e seleccionaram-se apenas os de língua inglesa, portuguesa e francesa. Após leitura do resumo e, em alguns casos, após a leitura integral do artigo em causa, foi possível a selecção dos artigos mais relevantes para o tema a desenvolver. Foram também utilizados artigos referenciados na selecção de artigos obtidos inicialmente. Por fim, procedeu-se, do mesmo modo, à pesquisa de livros publicados na área da química e da tecnologia farmacêutica.

## 4 Sistema de Classificação Biofarmacêutico

O Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS) é definido como uma ferramenta científica de classificação de substâncias activas baseada na sua solubilidade aquosa e na sua permeabilidade intestinal, proposta em 1995 por *Amidon et al.*(4) É considerada uma ferramenta útil para o desenvolvimento de fármacos, permitindo estimar a contribuição da dissolução, da solubilidade e da permeabilidade intestinal dos mesmos na sua biodisponibilidade oral.(5)

Este sistema de classificação permite dividir as substâncias activas em quatro grupos em função do seu grau de solubilidade e do seu grau de permeabilidade, conforme se encontra exposto na Figura 1.(6)



**Figura 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutico**

De acordo com o BCS, os fármacos da Classe I possuem elevada solubilidade e elevada permeabilidade, os da Classe II possuem baixa solubilidade e elevada permeabilidade, os da Classe III possuem elevada solubilidade e baixa permeabilidade e os da Classe IV possuem baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Segundo esta classificação, um fármaco possui elevada solubilidade se a sua dose mais elevada for solúvel em 250 ml ou menos de um meio aquoso com pH compreendido entre 1 e 6,8. Relativamente à permeabilidade, um fármaco é classificado como tendo permeabilidade elevada quando a extensão de absorção *in vivo* é

determinada como sendo 85% ou mais de uma dose administrada, com base na determinação do balanço de massa ou em comparação com uma dose de referência intravenosa.(7)

Para poder classificar uma substância activa numa das classes supracitadas é necessário realizar diversos ensaios que permitam a determinação da sua dissolução *in vitro* e da sua permeabilidade, recorrendo a equipamentos de dissolução específicos (Farmacopeia Portuguesa 9.0, 2.9.3. *Ensaio de dissolução das formas sólidas*) e a modelos *in vitro* de determinação da absorção. Existe também a possibilidade de optar por sistemas integrados de dissolução/absorção.(8)

Actualmente, existem *guidelines* sobre o processo de avaliação de bioequivalência de novos fármacos que englobam o BCS, redigidas pela USFDA (US *Food and Drug Administration*), pela OMS (Organização Mundial de Saúde) e pela EMA (Agência Europeia do Medicamento).(9) Esta nova abordagem permite a bioisenção de fármacos da Classe I e da Classe III do BCS, que consiste num processo de substituição de estudos de bioequivalência *in vivo* por estudos *in vitro* na aprovação de novos fármacos.(6)

O BCS é, então, uma importante ferramenta/guia para o desenvolvimento de novos sistemas de administração oral de fármacos, permitindo desenvolver estruturas e propriedades físico-químicas dos mesmos no sentido da optimização da sua biodisponibilidade. A aplicação do BCS no desenvolvimento de novos fármacos permite, portanto, encurtar a duração do seu processo de desenvolvimento até introdução no mercado, reduzir a exposição desnecessária de voluntários saudáveis ao fármaco, e aumentar a possibilidade de substituição de testes de bioequivalência por ensaios de dissolução *in vitro*.(10)

O conhecimento desta classificação permite estabelecer grupos de substâncias activas com necessidade acrescida de descoberta de novas técnicas de produção que aumentem a sua solubilidade e/ou permeabilidade. Os fármacos categorizados na Classe II do BCS são um grupo de especial interesse nesta perspectiva. Diversas técnicas para aumentar especificamente a solubilidade desta classe de fármacos serão discutidas nos capítulos seguintes.

## 5 Solubilidade

A solubilidade de substâncias activas e de excipientes é um dos parâmetros mais importantes para alcançar as concentrações sistémicas pretendidas de fármacos e o seu consequente efeito farmacológico. Qualquer fármaco necessita de estar na forma de solução aquosa no local de absorção para poder efectivamente ser absorvido.(11)

A solubilidade é definida, segundo *Florence et. al.*, como a capacidade de uma substância no estado sólido, líquido ou gasoso, designada por soluto, se dissolver num solvente sólido, líquido ou gasoso, formando uma solução homogénea do soluto no solvente.(12,13) Por outro lado, a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) determina que a composição analítica de uma solução saturada, expressa em termos da proporção de um determinado soluto num determinado solvente, é a solubilidade desse soluto.(14) A extensão de solubilidade de uma substância é determinada como a concentração de saturação à qual a adição de mais soluto não provoca um aumento da sua concentração em solução.(12)

Uma utilização frequente do conceito de solubilidade em diversas áreas de investigação levou ao surgimento de diversas formas de a descrever. De uma forma mais comum, esta pode ser expressa em concentração por massa (grama de soluto por quilograma de solvente ou grama de soluto por 100 mililitro de solvente), molaridade, molalidade, fracção molar ou outras unidades de concentração similares.(15)

Adicionalmente, a Farmacopeia Portuguesa estabeleceu termos descritivos para diferentes solubilidades de diversas substâncias químicas, para uma temperatura compreendida entre 15°C e 25°C (Tabela 1), desde a classificação de “muito solúvel” a “praticamente insolúvel”. Para além desta classificação, os termos “parcialmente solúvel” e “miscível” podem ainda ser utilizados para designar, respectivamente, uma mistura em que certos constituintes se dissolvem e para descrever um líquido miscível em todas as proporções com o solvente indicado.(16)

**Tabela 1: Classes de solubilidade (FP 9.0, adaptado (16))**

<b>Termos Descritivos</b>	<b>Quantidades aproximadas do solvente, em mililitros, para uma grama da substância</b>
Muito solúvel	< 1
Facilmente solúvel	1 – 10
Solúvel	10 – 30
Ligeiramente solúvel	30 – 100
Pouco solúvel	100 – 1.000
Muito pouco solúvel	1.000 – 10.000
Praticamente insolúvel	> 10.000

Expressar a solubilidade desta forma torna-se vantajoso devido à simplicidade da classificação e do método. No entanto, a presença de outras espécies em solução pode afectar grandemente o resultado (efeito do ião comum).(15) A Farmacopeia Portuguesa descreve que, para determinar em que categoria específica uma dada substância química se encontra, é necessário proceder à sua dissolução à temperatura de  $25^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, precedidos de 1 minuto de agitação. Se a dissolução não ocorrer nesses 15 minutos, poderão seguir-se mais 15 minutos de dissolução à mesma temperatura referida anteriormente. O ensaio é efectuado com uma amostra inicial de 100 mg finamente pulverizada, seguindo um procedimento sequencial até dissolução completa da amostra. O protocolo e respectiva interpretação do resultado encontram-se resumidos na Tabela 2.(17)

A capacidade de uma substância em dissolver-se num determinado meio pode ainda ser estudada recorrendo à determinação do seu coeficiente de partição, que é definido como uma medida de solubilidade diferencial de uma substância num solvente hidrofóbico (octanol) e num solvente hidrofílico (água). O logaritmo da razão entre estes dois valores permite ordenar diversas substâncias em função da sua hidrofiliabilidade ou hidrofobicidade, propriedade esta especialmente útil na previsão da velocidade de dissolução de fármacos em meio intestinal.(15)



**Tabela 2: Protocolo para determinação da classe de solubilidade de substâncias  
(FP 9.0, adaptado (17))**

<b>Ensaio</b>	<b>Massa de amostra total (mg)</b>	<b>Volume total de solvente (ml)</b>	<b>Dissolução</b>
<b>1</b>	100	0,1	Completa – <b>Muito solúvel</b> Incompleta – Ensaio 2 com o mesmo tubo
<b>2</b>	100	0,1 + 0,9	Completa – <b>Facilmente solúvel</b> Incompleta – Ensaio 3 com o mesmo tubo
<b>3</b>	100	1,0 + 2,0	Completa – <b>Solúvel</b> Incompleta – Ensaio 4 com o mesmo tubo
<b>4</b>	100	3,0 + 7,0	Completa – <b>Ligeiramente solúvel</b> Incompleta – Ensaio 5 com nova amostra
<b>5</b>	10	10,0	Completa – <b>Pouco solúvel</b> Incompleta – Ensaio 6 com nova amostra
<b>6</b>	1	10,0	Completa – <b>Muito pouco solúvel</b> Incompleta – <b>Praticamente insolúvel</b>

## 5.1 Importância da solubilidade

A administração de fármacos *per os* é a via mais conveniente e frequentemente empregue para veiculação de fármacos devido à facilidade de administração, elevada *compliance* por parte do doente, óptima relação custo-efectividade, reduzidos impedimentos quanto à esterilidade da preparação e elevada flexibilidade no *design* de novas formas farmacêuticas.(15)

O maior desafio destas formas farmacêuticas reside, portanto, na sua fraca biodisponibilidade. Esta vai depender de inúmeros factores, nomeadamente da solubilidade aquosa, da permeabilidade do fármaco, da taxa de dissolução, do metabolismo de primeira passagem, do metabolismo pré-sistémico e da susceptibilidade do fármaco a mecanismos de efluxo.(18,19)

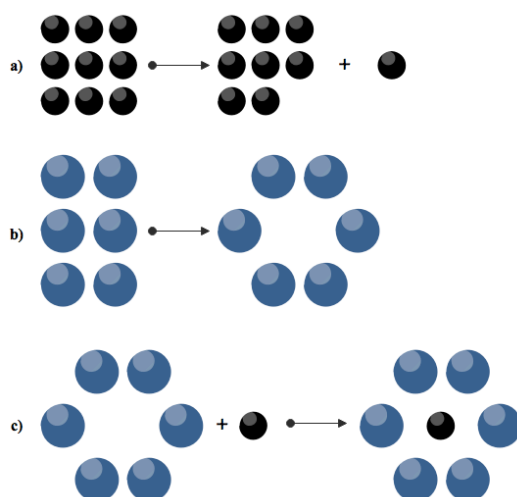
Entende-se logo que, para fármacos pouco solúveis em meio aquoso, é necessária a administração oral de doses superiores de forma a alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas. Sendo assim, o problema da falta de solubilidade de muitos fármacos é um grande

desafio para a elaboração de novas formulações. Este facto torna-se especialmente relevante para fármacos da Classe II do BCS, cuja biodisponibilidade pode ser aumentada unicamente através do seu aumento de solubilidade e taxa de dissolução nos fluidos do tracto gastrointestinal.(20)

## 5.2 Processo de dissolução

Vários progressos têm sido alcançados relativamente a formas de previsão da solubilidade de solutos em meio aquoso, recorrendo simultaneamente a estimativas da sua superfície molecular e à natureza dos seus principais grupos químicos constituintes.(21)

A dissolução é um processo que decorre de forma dinâmica, estabelecendo-se um equilíbrio entre o processo de dissolução e a junção de fases. A importância da área de superfície torna-se evidente após o conhecimento do processo de dissolução de um cristal, como se encontra representado na Figura 2. Este processo pode ser dividido em três etapas. Numa primeira etapa, a), uma molécula do soluto é removida do cristal. Simultaneamente, é aberta uma cavidade no solvente – b). Por fim, a molécula do soluto anteriormente removida do cristal é inserida na cavidade formada no solvente – c), terminando assim o processo de dissolução.(12)



**Figura 2: Representação esquemática do processo de dissolução**

Este processo depende então da natureza e da composição do solvente utilizado, das forças existentes na rede cristalina, assim como da temperatura e da pressão do meio onde ocorre o processo de solubilização.(22,23) A solubilidade não vai depender pois do tamanho das partículas nem de outros factores cinéticos, dado que, esperando tempo suficiente, até as partículas de maiores dimensões acabarão por se solubilizar.(1)

## 6 Solubilização de fármacos pouco solúveis

O recurso a técnicas para a solubilização de fármacos pouco solúveis em água faz parte da rotina do desenvolvimento de novas formulações na indústria farmacêutica. A técnica ideal para cada caso deverá ter em consideração certos aspectos tais como as propriedades do fármaco, a natureza dos excipientes seleccionados e a natureza da forma farmacêutica pretendida.(15)

As diferentes técnicas de incremento da solubilidade de fármacos pouco solúveis podem ser classificadas, de uma forma geral e abrangente, em modificações químicas, não abordadas nesta monografia, ou modificações físicas, algumas das quais referidas no ponto 6.1.

### 6.1 Modificações físicas

As modificações físicas de fármacos pouco solúveis pretendem alterar características físicas das partículas do fármaco tais como a sua dimensão, a sua organização espacial e a estrutura da sua rede cristalina.(24) As diferentes modificações físicas actualmente conhecidas passíveis de incrementar a solubilidade de fármacos pouco solúveis encontram-se representadas na Figura 3.

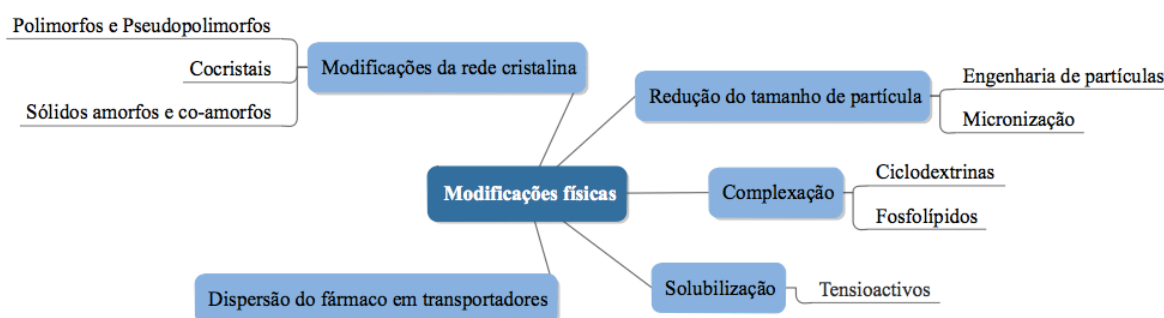
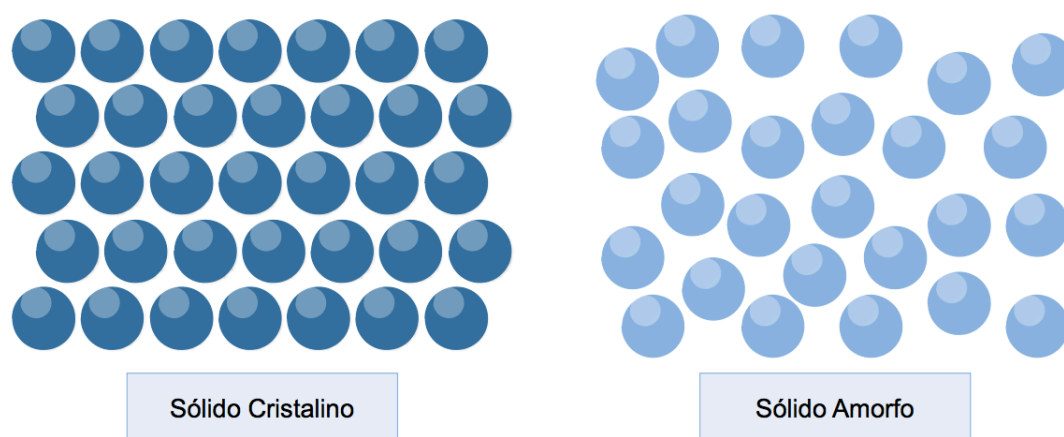


Figura 3: Modificações físicas para fármacos pouco solúveis

#### 6.1.1 Modificações da rede cristalina

Os sólidos farmacêuticos (substâncias activas e excipientes) podem apresentar-se na forma cristalina ou na forma amorfa (Figura 4). No estado cristalino, as unidades constituintes do sólido encontram-se ordenadas numa rede rígida, a rede cristalina. O estado amorfo,

contrariamente ao estado cristalino, consiste num arranjo desordenado de moléculas que não possui uma rede cristalina distintiva.(2)



**Figura 4: Arranjo molecular de um sólido cristalino e de um sólido amorfo**

Alterações da rede cristalina são importantes do ponto de vista farmacêutico pois estas têm implicações na morfologia do fármaco e excipientes, no tamanho de partícula, no surgimento de polimorfismos, no processo de solvatação e hidratação. Modificações destes parâmetros irão, portanto, ter consequências a nível da filtração, do fluxo de pós, da compressão, da dissolução e da biodisponibilidade da formulação.(25)

#### **6.1.1.1 Sólidos amorfos e co-amorfos**

É um facto já bem estabelecido que a utilização de formas amorfas dos fármacos pode ser uma abordagem útil no incremento da solubilidade de fármacos da Classe II do BCS. Uma molécula na forma amorfa encontra-se num estado de energia mais elevado comparativamente à sua forma cristalina. Devido ao aumento da mobilidade no sistema verifica-se então um aumento da solubilidade do fármaco amorfo.(26) No entanto, compostos no estado amorfo são conhecidos por possuírem fraca estabilidade termodinâmica, podendo cristalizar ao longo do tempo de armazenamento de uma determinada formulação, removendo assim a sua vantagem em termos de solubilidade.(27)

Existem, actualmente, técnicas de estabilização de compostos amorfos, nomeadamente através da sua combinação com transportadores poliméricos, originando uma dispersão sólida. (28,29) O termo dispersão sólida tem sido utilizado para descrever uma família de formas farmacêuticas nas quais o fármaco se encontra disperso numa matriz biologicamente inerte,

geralmente com o intuito de aumentar a biodisponibilidade oral do fármaco.(30) O incremento de solubilidade verificado para este tipo de formulações pode ser atribuído à dispersão do fármaco a nível molecular e/ou aos efeitos de solubilização do polímero.(31) Um subtipo de dispersão sólida, segundo a classificação descrita por Dengale et al. (Figura 5), são as formulações co-amorfas, que possuem elevada solubilidade e, adicionalmente, maior estabilidade comparativamente a formulações amorfas. De um ponto de vista físico, as dispersões sólidas podem ser subdivididas em misturas eutéticas, soluções sólidas, suspensões vítreas e, por último, soluções vítreas, nas quais se encontram incluídas as formulações co-amorfas. As formulações co-amorfas consistem numa combinação de dois ou mais compostos de baixo peso molecular que originam um sistema amorfo monofásico e homogêneo.(32)



**Figura 5: Classificação de formulações co-amorfas (adaptado de (32))**

Desde 2009, com o surgimento do conceito de formulações co-amorfas, foram propostas misturas co-amorfas fármaco/fármaco e misturas co-amorfas fármaco/excipiente. Na primeira categoria ocorre a combinação de dois fármacos farmacologicamente complementares, sendo que ambos actuam como estabilizador do outro. Já na segunda categoria recorre-se a excipientes para estabilizar o fármaco amorfo presente na formulação.(33) O interesse da utilização de co-amorfos tem aumentando comparativamente ao uso de polímeros. A utilização de moléculas como a ureia, o ácido cítrico e nicotinamida como excipientes em formulações de co-amorfos tem sido cada vez mais discutida entre a comunidade científica. Adicionalmente, a possibilidade de veiculação simultânea de dois ou mais fármacos por este

processo, tem despertado novas ideias na área da terapêutica oncológica. Para fármacos que não possuam um análogo em terapêuticas combinadas, tem-se também estudado a possibilidade de utilização de excipientes de baixo peso molecular, nomeadamente aminoácidos.(26)

Os sólidos amorfos e co-amorfos possuem uma elevada importância na indústria farmacêutica, não só pela sua capacidade de solubilização de fármacos pouco solúveis, como também pela sua facilidade de produção.

### **6.1.1.2 Polimorfos e pseudopolimorfos**

O polimorfismo de fármacos tem sido alvo de investigações intensivas no ramo farmacêutico nos últimos 40 anos.(34) Um elevado número de estudos sobre a formação, identificação, caracterização e significância farmacêutica do polimorfismo tem sido reportado na literatura.(35)

Quando as moléculas de um dado composto se organizam em duas ou mais formas obtêm-se polimorfos com estruturas cristalinas diferentes. Estas variações provocam diferenças nos padrões de difracção de raio-X dos polimorfos. Apesar de ainda não ser bem compreendido o processo de forma a prever que fármacos são mais prováveis de apresentar este fenómeno, existem classes de fármacos mais susceptíveis do que outras. Os polimorfos possuem então diferentes características físicas e químicas, nomeadamente no que concerne pontos de fusão e solubilidades.(25) É baseado nestas diferenças que se pode recorrer a determinados polimorfos para aumento da biodisponibilidade de fármacos, garantindo que o polimorfo presente na forma farmacêutica possui as características ideais e pretendidas para a sua correcta dissolução e absorção no tracto gastrointestinal.(36)

O pseudopolimorfismo é definido como um sistema que possui moléculas de solvente integradas na estrutura molecular. Este tipo de sistema também permite um aumento da solubilidade do fármaco superior à que se verifica na sua forma básica cristalina.(36,37)

### 6.1.1.3 Cocristais

Os cristais contêm arranjos de moléculas e átomos bem organizados. As forças de ligação estabelecidas entre as unidades estruturais do cristal são responsáveis pela sua elevada estabilidade. Estas forças podem ser classificadas em forças iónicas, ligações covalentes, forças de *van der Waals* e ligações de hidrogénio. Consequentemente, a predominância de uma destas forças é que dá a designação do tipo de cristal em causa: iónico, covalente, molecular ou metálico. Os tipos de cristais existentes e as suas propriedades encontram-se resumidos na Tabela 3. Adicionalmente, os cristais podem ser classificados em função da sua forma geométrica em cúbico simples, tetragonal, ortorrômbico, romboédrico, monoclinico, triclinico ou hexagonal.(38)

**Tabela 3: Tipos de cristais e propriedades gerais**

<b>Tipo de cristal</b>	<b>Forças responsáveis pela ligação das unidades</b>	<b>Propriedades gerais</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Iónico</b>	Atracção electrostática	Duro, frágil, ponto de fusão elevado, fraco condutor de calor e electricidade	NaCl, LiF, MgO, CaCO <sub>3</sub>
<b>Covalente</b>	Ligação covalente	Duro, ponto de fusão elevado, fraco de condutor de calor e electricidade	Diamante, SiO <sub>2</sub>
<b>Molecular</b>	Forças de dispersão, forças dipolo-dipolo, ligações de hidrogénio	Macio, baixo ponto de fusão, fraco condutor de calor e electricidade	Ar, CO <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, sacarose
<b>Metálico</b>	Ligação metálica	Macio a duro, ponto de fusão baixo a elevado, bom condutor de calor e de electricidade	Todos os elementos metálicos

A síntese de cocristais tem sido um estratagema cada vez mais utilizado para incrementar a solubilidade de fármacos, a taxa de dissolução *in vivo*, e consequentemente, a biodisponibilidade. Esta abordagem é prática no seu conceito pois não existe a necessidade de mudar a estrutura molecular e/ou a interação farmacológica do fármaco envolvido na formulação.(39)

O processo de cristalização a partir de uma dada solução é efectuado em processos sucessivos. Numa fase inicial ocorre a supersaturação da solução, que pode ser alcançada por



arrefecimento, evaporação, adição de um agente precipitante ou reacção química que altere a natureza do soluto. Em seguida, ocorre a formação de um núcleo cristalino que, por fim, vai servir de ponto de crescimento e formação de cristais adicionais. Este último processo pode ser visto como o inverso de um processo de solubilização.(27)

Os cocristais podem afectar vários aspectos farmacocinéticos do fármaco, incluindo, entre outros, a sua absorção. A diversidade de formas sólidas existentes através do processo de cocrystalização pode então facilitar mudanças ao nível da solubilidade. Portanto, não é surpreendente que a investigação destas formas no desenvolvimento de novos fármacos seja um passo rotineiro. Com o reconhecimento crescente de formulações de cocristais do ponto de vista clínico, regulamentar e legal, a comercialização de formulações deste tipo é meramente uma questão de tempo.(40,41)

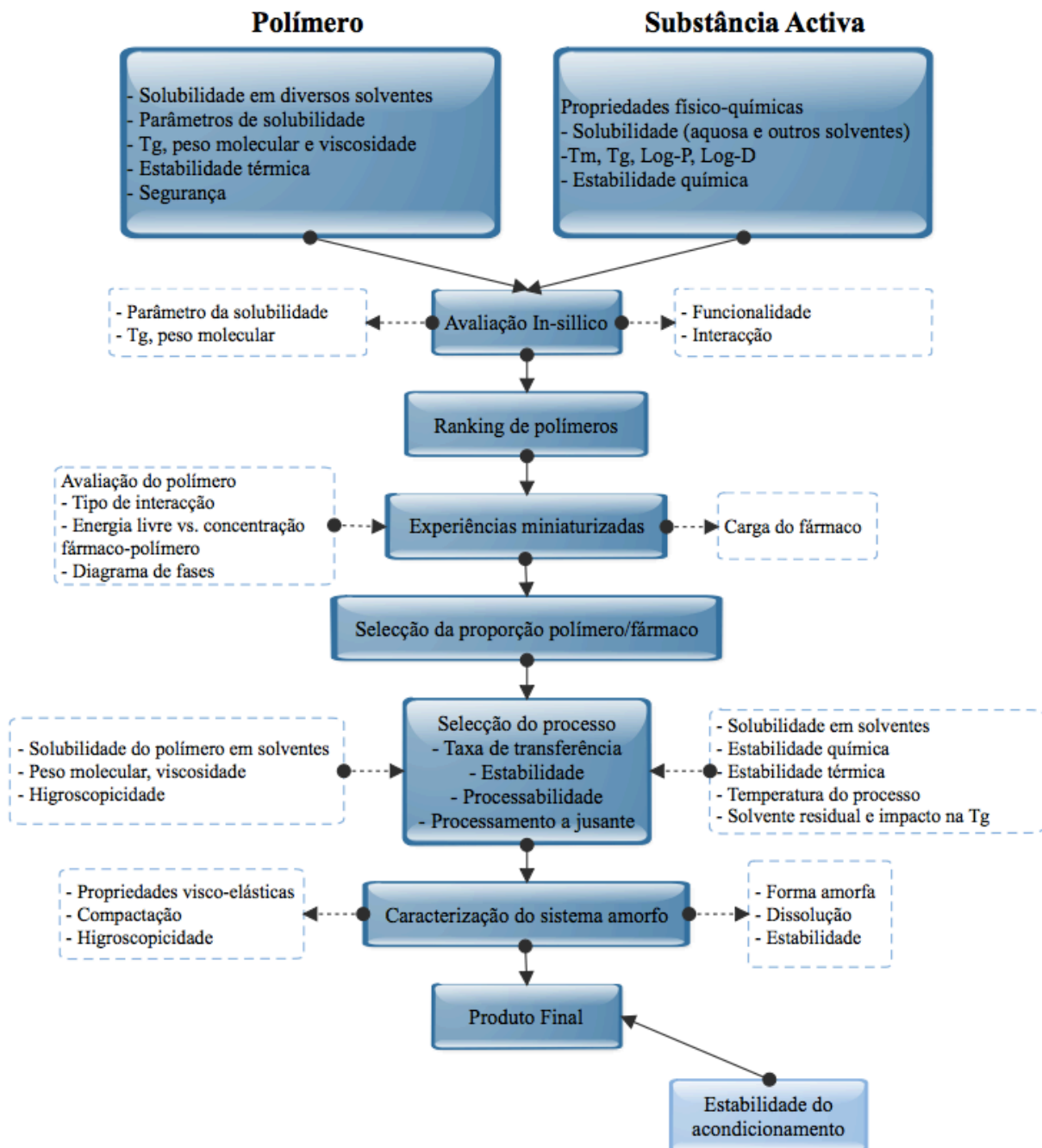
## 7 Formulações amorfas e co-amorfas

Os sólidos farmacêuticos (substâncias activas e excipientes) podem apresentar-se na forma cristalina ou na forma amorfa. O estado amorfo, contrariamente ao estado cristalino, consiste num arranjo desordenado de moléculas que não possui uma rede cristalina distintiva. A transformação de um fármaco na sua forma amorfa é uma das abordagens mais promissoras para resolução do problema de falta de solubilidade de novos fármacos. Sabe-se que este tipo de forma sólida possui elevada energia e uma maior área de superfície em contacto com o meio de dissolução.(42)

O termo co-amorfo foi introduzido pela primeira vez para diferenciar misturas amorfas constituídas apenas por componentes de baixo peso molecular, de misturas de fármacos amorfos com polímeros (dispersões sólidas).(42)

Nos sólidos amorfos, devido ao aumento da mobilidade das unidades estruturais constituintes do sistema, ocorre um aumento característico de solubilidade, que, conseqüentemente, leva a um aumento da concentração de saturação e da taxa de dissolução.(3) No entanto, esta abordagem põe um problema: em contacto com um meio aquoso ocorre uma redução da temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ), o que potencializa a probabilidade do sólido amorfo recrystalizar. Fármacos amorfos que se encontrem acima da sua  $T_g$  têm tendência a recrystalizar de forma rápida por ser possível a formação repentina de um núcleo que irá actuar como suporte inicial do processo de cristalização. É então necessário o desenvolvimento de novas formulações e processos de produção para contrariar este fenómeno e aumentar a estabilidade destes fármacos.(43)

As propriedades dos sistemas amorfos resultam das características físico-químicas do(s) fármaco(s) e dos excipientes. Apesar do vasto conhecimento teórico e prático de sistemas amorfos no que respeita à estabilidade cinética e termodinâmica, ainda poucas formulações foram introduzidas no mercado. Um dos motivos subjacentes que poderá estar a condicionar esta questão reside na falta de uma abordagem estruturada no desenvolvimento de novas formulações amorfas. Esta problemática poderá estar a causar um aumento de custos do processo de investigação e desenvolvimento assim como um aumento da sua duração, impedindo e atrasando a saída de novas formulações para o mercado. *Shah et. al*, em 2012, estabeleceram uma abordagem estruturada no desenvolvimento de novas formulações amorfas que poderá servir de guia para ultrapassar esta barreira. Uma esquematização dessa abordagem está resumida na Figura 6.(44)



**Figura 6: Abordagem estruturada no desenvolvimento de novas formulações amorfas**

(adaptado de (44))

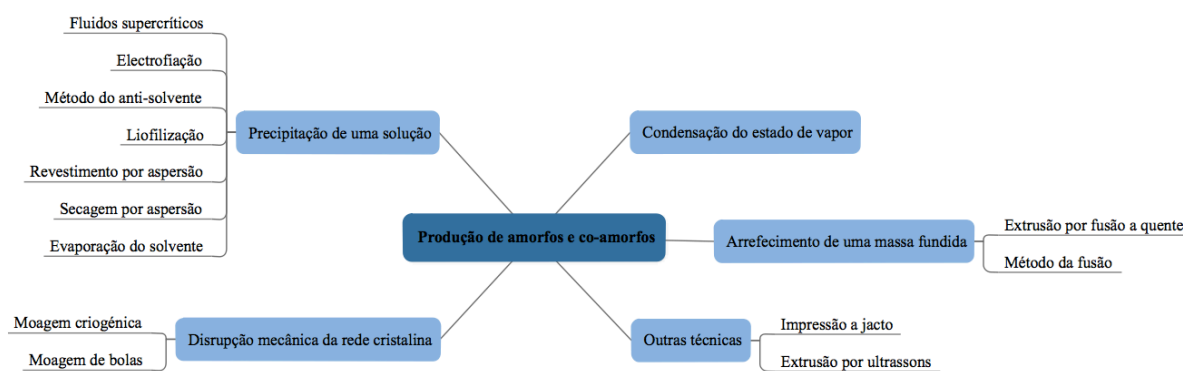
## 7.1 Produção

Quer seja por razões termodinâmicas ou cinéticas, a produção de sólidos amorfos pode ser directa para alguns materiais, mas difícil para outros. Globalmente, os processos de produção podem ser divididos em processos termodinâmicos e em processos de desordem cinética.(45) No primeiro caso, inicia-se a produção a partir de uma forma não cristalina estável, isto é, o fármaco fundido ou em solução, que irão sofrer, respectivamente, um processo de arrefecimento rápido ou um processo de precipitação seguido de evaporação do solvente. Os processos de desordem cinética envolvem directamente a conversão do fármaco na forma cristalina ao seu estado sólido amorfo através da aplicação de forças de cisalhamento, esmagamento e impacto.(32)

São várias as técnicas para produção deste tipo de compostos: condensação, arrefecimento de uma massa fundida, disrupção mecânica da rede cristalina e precipitação de uma solução.(46) Em qualquer um dos casos, a escolha do processo de produção assim como as condições do processo podem influenciar a quantidade e a qualidade de material amorfo no produto final.(26)

A selecção de um método de produção em detrimento de outro será efectuada em função das características dos excipientes e da substância activa a formular, com especial ênfase na sua estabilidade térmica.

Nesta secção serão discutidas as técnicas de produção de compostos amorfos, referindo as suas principais características, vantagens e desvantagens. A Figura 7 esquematiza as técnicas de obtenção de fármacos amorfos.



**Figura 7: Técnicas de produção de sólidos amorfos**

### **7.1.1 Condensação de vapor**

Esta técnica envolve a formação de um vapor do composto a ser amorfizado, através do seu aquecimento numa câmara de vácuo. Quando este fluxo de vapor contacta com um substrato frio colocado no interior da câmara, este condensa e sofre um arrefecimento súbito que promove a sua transformação para um sólido amorfo. Este método geralmente produz sólidos amorfos em finas películas com aproximadamente 5-50 µm de espessura.(3)

Esta técnica de produção de sólidos amorfos não é muito explorada no ramo farmacêutico, sendo geralmente aplicada a metais dada a sua elevada estabilidade no estado de vapor.(47)

### **7.1.2 Arrefecimento de massa fundida**

Esta segunda técnica consiste no aquecimento do sólido a temperaturas superiores ao seu ponto de fusão, seguindo-se o arrefecimento da massa fundida a diferentes taxas de forma a amorfizar o sólido. Existem diversas formas distintas de realizar esta técnica nomeadamente, pelo método de fusão e método de extrusão por fusão.(47)

#### **7.1.2.1 Método de fusão**

O método de fusão foi utilizado pela primeira vez para a preparação de misturas eutéticas simples por *Sekiguchi, Obi Leuner e Dressman* no ano de 2000. Este método decorre com a fusão do fármaco no transportador seguido de um processo de arrefecimento e pulverização do produto obtido. Existem, no entanto, algumas limitações ao processo: a utilização de temperaturas elevadas pode, facilmente, provocar a degradação do fármaco durante o processo de fusão; e pode haver uma miscibilidade incompleta entre o fármaco e o transportador.(48)

A fase de arrefecimento da massa fundida é, geralmente, efectuada num banho de gelo com agitação vigorosa e constante. A massa sólida final poderá então ser esmagada, pulverizada e tamisada. Mais recentemente, algumas modificações a esta técnica foram implementadas. O processo de arrefecimento passou a ser realizado derramando uma fina camada da massa fundida sobre uma placa de ferrite ou de aço inoxidável e arrefecida por um fluxo de ar ou água do lado oposto da placa. Adicionalmente, uma supersaturação do fármaco ou soluto no sistema pode frequentemente ser obtida pelo arrefecimento rápido da massa fundida ainda quando esta se encontra a altas temperaturas. Sob tais condições, as moléculas de soluto são retidas na matriz do solvente devido ao processo instantâneo de solidificação. Esta técnica de

têmpera, muitas vezes utilizada na área da metalurgia, permite a obtenção de uma dispersão mais fina quando utilizada para formar misturas simples.(49)

### **7.1.2.2 Método de extrusão por fusão**

A extrusão é um processo de conversão de uma matéria-prima num produto uniforme a nível da sua forma e densidade, forçando-o através de uma matriz sob condições controladas. Este processo pode decorrer de forma contínua, característica que o torna apelativo do ponto de vista industrial. Ao longo dos últimos anos, o método de extrusão por fusão tem visto a sua área de aplicação ser expandida. Utilizado inicialmente na indústria dos plásticos, a sua aplicação na indústria farmacêutica tornou-se significativa, passando a fazer parte da matriz de operações de produção de diversas formas farmacêuticas: grânulos, pellets, comprimidos, supositórios, implantes, stents e sistemas transdérmicos.(50)

Um extrusor é formado por duas partes distintas, um sistema de transporte que conduz o material e simultaneamente procede à sua mistura e um parafuso sem fim no interior de um cilindro. Ao atingir o fim do cilindro, a massa fundida é forçada a passar através de um disco perfurado, originando filamentos que serão posteriormente cortados e esferonizados.(51)

Este método é essencialmente o mesmo que o método de fusão, possuindo as mesmas desvantagens. No entanto possui, comparativamente, mais vantagens. Outros excipientes como plastificantes, tensioactivos e antioxidantes podem ser incluídos na mistura se necessário. Além disso, um processo de mistura como o que decorre num extrusor possibilita a obtenção de uma dispersão molecular do fármaco e do transportador, com a possibilidade de ocorrerem interacções entre eles que permitam alcançar o benefício máximo de estabilidade da formulação. Por fim, a temperatura do extrusor assim como o design do parafuso podem ser modificados em função das necessidades e para controlar também o fluxo do material através do mesmo.(52,53)

### **7.1.3 Disrupção mecânica da rede cristalina**

Os sólidos amorfos podem também ser preparados recorrendo a energia mecânica para quebrar a rede cristalina. Este resultado pode ser alcançado recorrendo a um moinho de bolas ou a um processo de moagem criogénica. Neste tipo de processos, o sólido cristalino é moído individualmente ou em combinação com o transportador sob condições controladas. A

conversão do estado cristalino para o estado amorfo ocorre devido à ocorrência de um fenómeno de aquecimento localizado seguido de um arrefecimento rápido.(3)

A principal vantagem destes processos reside na ausência de aquecimento, sendo que os processos de degradação térmicos podem ser minimizados recorrendo a condições de processo controladas. Adicionalmente, estes processos não necessitam do recurso a solventes e, portanto, tornam-se uma boa alternativa ecológica. O maior desafio, no entanto, manifesta-se na dificuldade de passagem da escala laboratorial à industrial e na dificuldade de prevenção da aglomeração de sólidos no vaso onde ocorre o processo de moagem.(54)

#### **7.1.3.1 Moagem (moinho de bolas)**

A moagem pode ser efectuada num moinho de bolas, que possui um recipiente cilíndrico de aço ou porcelana onde é colocada a matéria-prima, e que contém esferas cilíndricas também de metal ou porcelana. Este recipiente é então animado de um movimento rotativo em volta do seu eixo maior. O processo de queda das esferas umas nas outras é que irá então permitir a fragmentação do material a pulverizar através de fenómenos de impacto e atrito.(51)

Apesar de esta técnica ser frequentemente utilizada para proceder à redução do tamanho de partícula de diversas matérias-primas, não é utilizada de forma rotineira para a obtenção de dispersões de compostos amorfos, apesar de ter sido comprovado ser uma técnica adequada para este propósito.(55)

#### **7.1.3.2 Moagem criogénica**

A formação de compostos amorfos por moagem criogénica ocorre num banho de azoto líquido a temperaturas muito inferiores à  $T_g$  da matéria-prima, por um mecanismo de acumulação de defeitos na rede cristalina que pode ser gradual ou espontâneo.(56)

No processo de moagem criogénica, a câmara de moagem é submersa em azoto líquido, garantindo assim que o calor produzido pela moagem não tem qualquer efeito prejudicial nas matérias-primas. Todas as perturbações ocorridas durante uma moagem criogénica resultam então unicamente do stress mecânico sofrido pelas partículas e não pela energia térmica.(57)

A grande vantagem deste método consiste, portanto, na possibilidade da sua utilização para compostos termolábeis.(58)

#### **7.1.4 Precipitação de uma solução**

Uma outra forma de produzir compostos amorfos é caracterizada pela precipitação de uma solução. Neste método, o fármaco e o seu transportador são dissolvidos num solvente comum que, mais tarde, é removido recorrendo a diversos equipamentos e metodologias. Quando o solvente é completamente removido, forma-se uma fina película da dispersão sólida ou um pó da dispersão sólida. Estes métodos são adequados a compostos termolábeis tendo em conta que o ponto de ebulição dos solventes utilizados é geralmente baixo e estes podem ser removidos à temperatura ambiente recorrendo a processos sob vácuo. O maior desafio destes métodos prende-se com a remoção do solvente, a possível cristalização do fármaco e do seu transportador e o impacto dos solventes utilizados a nível ambiental.(3)

##### **7.1.4.1 Evaporação do solvente**

Até ao surgimento do método de evaporação do solvente, as soluções sólidas eram preparadas exclusivamente pelo método de fusão. Um importante pré-requisito para a produção de dispersões sólidas por este método é a necessidade que tanto o fármaco como o transportador sejam suficientemente solúveis no solvente. O solvente é geralmente removido a temperaturas entre os 23 e os 65°C. Neste ponto, é necessário relembrar que pequenas variações no processo poderão levar a pequenas mudanças na performance do produto final. Adicionalmente, a incompleta remoção do solvente poderá ser um problema de segurança do medicamento final do ponto de vista da toxicidade.(59)

Com a implementação do método de evaporação do solvente, muitos dos problemas associados ao método de fusão foram resolvidos. Este método mais recente permite então a sua utilização para compostos termolábeis e permite também a utilização de polímeros com pontos de fusão demasiado elevados para serem preparados por um método de fusão tradicional.(60)

##### **7.1.4.2 Secagem por aspersão**

A técnica de secagem por aspersão é um processo de produção já bem implementado na indústria farmacêutica e que permite a obtenção de formulações de fármacos no seu estado amorfo. No entanto, a complexidade da técnica de secagem por aspersão conjuntamente com



as peculiaridades inerentes aos compostos amorfos tem tornado esta área um alvo de inúmeros estudos.(61)

O processo de secagem por aspersão envolve energias elevadas, é um processo contínuo e permite o seu aumento de escala sem grandes dificuldades. Podem ser produzidas, através desta técnica, nano e micropartículas com uma distribuição estreita, não sendo necessária um longo período de processamento.(62) A secagem por aspersão, para além de permitir a transformação de fármacos cristalinos em amorfos, tem sido utilizado em cada vez mais aplicações, como a produção de microcápsulas, partículas de libertação controlada, micropartículas compostas, nanopartículas e lipossomas. Este processo decorre em várias etapas. Primeiro, a solução/suspensão de aspersão é bombeada para a câmara de secagem através de um bico de aspersão. Durante a sua saída pelo bico de aspersão, ocorre a atomização da solução que entra em contacto com o fluido de secagem (geralmente ar pressurizado). O tempo de permanência na câmara de secagem depende dos parâmetros definidos inicialmente para o processo e das dimensões do equipamento.(63) Existe, adicionalmente, uma aplicação alternativa desta técnica de aspersão, em que o fármaco e o seu transportador servem de revestimento a uma partícula inerte.(64)

#### **7.1.4.3 Liofilização**

Uma alternativa a estas técnicas de secagem é a liofilização. É uma técnica amplamente utilizada na área farmacêutica para aumentar a estabilidade a curto e longo prazo de fármacos lábeis, especialmente proteínas. As formulações produzidas por esta técnica não só possuem a vantagem de serem mais estáveis, como também facilitam os seus processos de manipulação (transporte e armazenamento). Para aplicação deste processo na produção de uma dada formulação é necessário um cuidado acrescido na selecção dos parâmetros óptimos, sob pena do processo poder demorar dias ou até semanas.(65)

Embora esta técnica seja referida na literatura como uma técnica promissora e adequada no sentido de incorporar o fármaco em diversas matrizes, o seu uso na preparação de fármacos amorfos é ainda pouco utilizado. Tal facto poderá estar relacionado com a baixa temperatura de solidificação da maioria dos solventes orgânicos. No entanto, este processo apresenta duas vantagens major face aos restantes: o fármaco encontra-se sujeito a um stress térmico mínimo e o risco da separação de fases é minimizado assim que a mistura passa pelo processo de vitrificação.(66)

#### **7.1.4.4 Electrofiação**

A electrofiação é mais uma das técnicas que permite a obtenção de formulações constituídas pelo fármaco na sua forma amorfa. É uma metodologia que permite, de forma simples e contínua, a produção de nanofibras. Estas têm demonstrado a sua utilidade em diversas áreas como a filtração, formação de compósitos, têxteis, catalisadores, medicamentos falsificados e diversas investigações científicas na área da medicina e engenharia de tecidos.(67)

O processo de electrofiação decorre num equipamento constituído por três componentes: uma fonte de alimentação de elevada voltagem, uma fieira e um colector.(68) Quando uma corrente de elevada voltagem (5-30 kV) é aplicada numa solução do fármaco e do seu transportador, ocorre uma deformação em forma de cone da solução do transportador (geralmente polimérica). Ao ultrapassar um determinado ponto limite, a força electrostática presente na gota deformada de polímero permite a quebra da tensão superficial e forma-se então um jacto de solução do polímero com o fármaco. Este jacto electrificado move-se em direcção ao colector, formando um fio longo e fino, constituído pelo fármaco e pelo polímero na forma de dispersão sólida.(69) A técnica de electrofiação tipicamente consegue produzir fibras com diâmetro compreendidos entre os 10 nm até apenas alguns micrómetros.(70)

#### **7.1.4.5 Fluidos supercríticos**

Um fluido supercrítico (FSC) existe, acima da sua temperatura e pressão críticas, numa só fase. Este tipo de fluidos pode dissolver solventes não voláteis e podem ser utilizados a condições de temperatura e pressão mais suaves. As grandes vantagens dos FSC residem no seu custo-efectividade, segurança e fácil remoção. Inicialmente, os FSC eram utilizados industrialmente para a purificação de fármacos e polímeros e extracção de compostos medicinais a partir de plantas.(71)

O dióxido de carbono é o FSC mais frequentemente utilizado a nível farmacêutico por possuir propriedades bastante favoráveis, nomeadamente: não é tóxico, possui baixo custo, não é inflamável e tem uma temperatura e pressão crítica baixas.(72)

Existem três processos básicos para a obtenção de dispersões sólidas recorrendo a fluidos supercríticos: expansão rápida de uma solução supercrítica (RESS), precipitação de uma solução saturada recorrendo a um FSC como anti-solvente e impregnação de fluidos

supercríticos (SFI). Qualquer um destes métodos permite a produção de dispersões sólidas do fármaco amorfo e de um polímero.(3)

### **7.1.5 Outras técnicas**

Existem ainda outras técnicas de produção de fármacos amorfos que, no entanto, do ponto de vista do seu mecanismo, não se enquadram nas categorias referidas anteriormente. Estas técnicas são a extrusão por ultrassons e a impressão a jacto.

#### **7.1.5.1 Extrusão por ultrassons**

A utilização de ultrassons permite aumentar o fluxo de materiais viscosos e pegajosos em diferentes processos. De uma forma similar, o processo de extrusão por ultrassons tem vindo a ser utilizado com o intuito da produção de fármacos amorfos. A metodologia desta técnica é em tudo semelhante ao processo de extrusão por fusão, no entanto, para além disso, o processo decorre com a constante utilização de ultrassons para facilitar o fluxo da massa fundida. Não pode ser considerado uma nova técnica só por si, mas sim uma variante do processo de extrusão por fusão. Torna-se, portanto, mais vantajoso do que este último quando a massa fundida possui elevada viscosidade e fraca fluidez.(73,74)

#### **7.1.5.2 Impressão a jacto**

A capacidade de personalizar a terapêutica é uma das tendências actuais no que concerne diferentes projectos de investigação. O desenvolvimento bem-sucedido de tais formulações poderá resolver questões actuais como a insuficiente segurança e efectividade de algumas terapêuticas para grupos específicos de doentes com necessidades muito específicas. Portanto, o surgimento de novas tecnologias torna-se necessário para responder a potenciais necessidades futuras.(75) A produção de sistema de veiculação farmacêutica recorrendo a técnicas de impressão tem demonstrado ser uma abordagem promissora e com potencial para efectuar a transição da terapêutica actual para uma terapêutica mais individualizada. As tecnologias a jacto, um dos tipos de impressão existentes actualmente, tem demonstrado permitir uma elevada precisão e flexibilidade de dose. A flexibilidade de dose pode ser obtida quer variando a resolução, a área de impressão ou aplicando múltiplas camadas.(76)

A partir desta tecnologia, é formado um objecto sólido através da impressão de um agente aglutinante em áreas previamente seleccionadas de camadas sucessivas de pó. Cada peça é construída sobre uma plataforma localizada num pino suportado por um pistão. O leito de pó, inicialmente espalhado sobre a plataforma por um rolo, é selectivamente impresso com a cabeça de impressão a jacto de forma a fundir os pós nas áreas desejadas. O pistão vai descendo de forma a poder acomodar camadas de impressão adicionais. O processo é então repetido até que o design pretendido esteja completo.(77) As instruções para cada camada são fornecidas por um software de representação tridimensional do *design*.(78) Estudos relativamente a este método de produção têm sido efectuados com o intuito de criar formulações amorfas cada vez mais detalhadas e personalizadas em função das necessidades específicas do doente.(79)

## 7.2 Estabilidade

Tendo em conta que os fármacos amorfos são termodinamicamente instáveis, estes possuem tendência para reverter ao seu estado cristalino com o tempo. No entanto, é também esta propriedade que lhes permite possuírem uma solubilidade em meio aquoso superior à da correspondente forma cristalina. Estabilizar estes sistemas sem perder esta vantagem é então parte do desafio da formulação de sistemas de veiculação de fármacos na forma amorfa.(3)

Muitos esforços têm sido desenvolvidos nos últimos anos no sentido da compreensão dos factores críticos do processo de recristalização assim como em descobrir novos métodos de estabilização de fármacos amorfos. Os factores que influenciam a estabilidade de um composto amorfo podem ser classificados em factores moleculares (mobilidade molecular, entropia de cristalização, força motriz entálpica, força motriz termodinâmica e ligações de hidrogénio) e factores não-moleculares (stress ambiental, método de preparação e condições de produção).(80) Estes factores e a descrição do seu impacto na estabilidade de fármacos amorfos encontram-se descritos na Tabela 4.

**Tabela 4. Factores que aparentam afectar a estabilidade física de fármacos amorfos**

<b>Factor</b>	<b>Indicador</b>	<b>Impacto observado na estabilidade</b>
<b>Mobilidade molecular</b>	Temperatura de transição vítrea ( $T_g$ )	A estabilidade aumenta com o aumento da $T_g$ (81)
	Relaxamento estrutural ( $\alpha$ )	Acima da $T_g$ , um aumento do relaxamento estrutural aumenta a taxa de recristalização (82)
	Motilidade local ( $\beta$ )	Esta motilidade ocorre de forma acentuada para temperaturas superiores a $0,8T_g$ , diminuindo a estabilidade (83)
<b>Barreira entrópica</b>	Entropia configuracional	A rigidez da molécula reduz o número de conformações possíveis, levando a uma baixa entropia que favorece o processo de cristalização (84)
<b>Força motriz entálpica</b>	Entalpia configuracional	Uma entalpia configuracional superior aparenta favorecer o processo de cristalização (85)
<b>Força motriz termodinâmica</b>	Energia livre de Gibbs	Preditor mais fraco do processo de cristalização. Ainda sem grandes correlações estabelecidas (86)
<b>Ligações de hidrogénio</b>		Ligações intermoleculares mais fortes no sólido amorfo são responsáveis por um aumento da sua estabilidade (87)
<b>Stress ambiental</b>	Humidade, stress mecânico e temperatura	Um aumento de humidade e stress mecânico é responsável pela plastificação do material suficiente para diminuir a $T_g$ e permitir o processo de cristalização à temperatura ambiente (88)
<b>Método de preparação</b>	Fusão, evaporação de solvente e métodos de activação mecânica	Todos os métodos de preparação resultam em diferentes características de stress sobre o fármaco, produzindo diversos graus de relaxamento molecular (89)
<b>Condições de produção</b>	Taxa de arrefecimento, temperatura do processo e tempo de processamento	A estabilidade aparenta aumentar com o aumento da taxa de arrefecimento. A temperatura do processo influencia a orientação molecular e consequente estabilidade do composto (90)

Quando se trata da estabilidade física de um fármaco no estado amorfo, devem ser, portanto, considerados diversos processos cinéticos e termodinâmicos. Uma simples tentativa directa de caracterização da estabilidade física é insuficiente. No entanto, através da avaliação adequada das características dos compostos envolvidos na formulação relativamente aos factores que influenciam a estabilidade, é possível efectuar uma análise multivariada no sentido de prever a estabilidade da formulação final.(80)

### **7.2.1 Estabilização de fármacos amorfos**

Actualmente, as técnicas de estabilização de fármacos amorfos possuem a mesma abordagem: contrariar o processo de cristalização do fármaco. Isto pode ser alcançado de diferentes formas, nomeadamente através da dispersão das moléculas do fármaco numa rede polimérica no estado sólido (dispersões sólidas amorfas), recorrendo a técnicas de confinamento espacial para restringir o processo de nucleação e crescimento de cristais e através da formação de complexos. O recurso a formulações co-amorfas enquadra-se nesta última categoria e tem sido estudada como alternativa às dispersões sólidas amorfas nos últimos 5 anos.(91)

As diferentes técnicas de estabilização de sólidos amorfos encontram-se descritas com mais detalhe nas secções seguintes desta monografia.

#### **7.2.1.1 Dispersões sólidas amorfas**

O desenvolvimento de dispersões sólidas amorfas é uma abordagem com variadas vantagens. Estas permitem o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água e sua estabilização assim como permitem a libertação controlada de fármacos muito solúveis em meio aquoso. Adicionalmente, a produção deste tipo de formulações pode ser facilmente adaptada à escala industrial, sem custos muito elevados e com a possibilidade de ser aplicada a inúmeros fármacos com diferentes propriedades físicas.(59)

Actualmente, a produção de dispersões sólidas amorfas é o método de eleição no incremento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, assim como na estabilização de fármacos na forma amorfa.(92) No entanto, dificuldades em prever e controlar a estabilidade física destas formulações tem sido um grande impedimento para a sua colocação no mercado. Este facto deve-se em parte à falta de conhecimento do grau de influência do processo e dos parâmetros do processo de produção destas formulações. Certas abordagens computacionais

para prever a estabilidade e a dissolução das dispersões sólidas amorfas encontram-se actualmente a ser testadas, sem, no entanto, ainda alcançarem os resultados pretendidos. Estas limitações trazem o processo de desenvolvimento de dispersões sólidas amorfas a um patamar em que o sucesso da formulação final será alcançado por uma abordagem de tentativa-erro.(91)

### **7.2.1.2 Confinamento espacial**

Já é bem definido que compostos orgânicos e inorgânicos exibem diferentes comportamentos quando se encontram confinados a um espaço restrito, como sucede com nanoporos e nanocanais.(93) Ao aplicar este raciocínio a fármacos amorfos, após o processo de nucleação, não existe espaço suficiente para que o crescimento dos cristais ocorra, impedindo assim o processo de cristalização. O grau de confinamento espacial, isto é, as dimensões e a geometria do espaço, e as interacções interfaciais entre o poro e o fármaco podem afectar de forma significativa as propriedades físicas da formulação final. É neste sentido que este conceito tem sido adoptado pela indústria farmacêutica. Os sistemas mais estudados recorrem habitualmente a sílica mesoporosa com um tamanho de poro na ordem dos 2 a 50 nm.(94)

Esta abordagem, de um ponto de vista científico, é de elevado interesse. No entanto, a falta de conhecimento relativa aos mecanismos de acção envolvidos na estabilização, a fraca capacidade de carga dos poros e o desconhecimento dos efeitos das tecnologias aplicadas a jusante da aplicação do confinamento do fármaco amorfo, fazem desta abordagem uma técnica de estabilização que necessita de ser estudada mais aprofundadamente para poder ser aplicada futuramente a novas formulações. Face à literatura actual, não existem ainda vantagens adicionais desta abordagem em relação à biodisponibilidade do fármaco comparativamente a outras abordagens, nomeadamente à formulação de dispersões sólidas amorfas.(91)

### **7.2.1.3 Formação de complexos**

A formação de complexos solúveis recorrendo a outros compostos químicos (macromoléculas ou moléculas de baixo peso molecular), é outra estratégia de incremento da estabilidade de fármacos amorfos. Estes complexos incluem a utilização de ciclodextrinas e a formação de formulações co-amorfas, já mencionadas anteriormente. Estas últimas têm sido testadas como alternativa às dispersões sólidas amorfas. Estas formulações co-amorfas constituídas pelo fármaco e um excipiente ou por dois ou mais fármacos, têm verificado serem úteis na

estabilização de formas sólidas amorfas. No entanto, pouco se sabe ainda sobre as interações estabelecidas entre as moléculas dos constituintes da formulação.(29)

A principal limitação desta abordagem reside na dificuldade em encontrar um formador da fase co-amorfa adequado, dada a especificidade molecular envolvida na formação de co-amorfos. Neste sentido, ainda é necessário desenvolver um processo de triagem que permita acelerar o processo de desenvolvimento. O aumento de escala aparenta também ser um problema na produção de co-amorfos. No entanto, a aplicação de técnicas mais adequadas ao meio industrial como a secagem por aspersão, a liofilização e a extrusão por ultrassons parece ser uma solução para este problema.(91)

Não obstante, a produção de formulações co-amorfas tem já demonstrado ser mais vantajosa do que a de dispersões sólidas amorfas. Ao contrário das dispersões sólidas, os co-amorfos possuem um elevado número de interações intermoleculares que permitem prevenir o processo de recristalização. Adicionalmente, são caracterizados por uma elevada flexibilidade conformacional que permite uma maior miscibilidade dos compostos e prevenção do fenómeno de separação de fases. Por fim, a presença de moléculas de baixo peso molecular promovem o efeito antiplastificante, aumentando assim a estabilidade da formulação.(95) Neste sentido, diversos sistemas co-amorfos foram já investigados e produzidos, como se pode verificar através dos dados apresentados na Tabela 5.



**Tabela 5: Sistemas co-amorfos reportados na literatura**

<b>Formulações co-amorfas</b>	<b>Método de preparação</b>	<b>Razão</b>	<b>Mecanismo de formação</b>	<b>Ref.</b>
<b>Formulações co-amorfas fármaco/fármaco</b>				
Cimetidina:Indometacina	ES	-	Interações moleculares	(96)
Cimetidina:Diflunisal	ES	-	Interações moleculares	(97)
Cimetidina:Naproxeno	MB	1:1	Interações moleculares	(98)
Indometacina:Cloridrato de Ranitidina	MB	1:1	Interações moleculares	(33)
Indometacina:Naproxeno	Arrefecimento	1:1	Formação de heterodímeros; interações moleculares	(99)
Sinvastatina:Glipizida	MC; MB	1:1; 1:2	Efeito anti-plastificante da Glipizida	(100)
Atorvastatina:Carvedilol: Glibenclamida	ES	1:1	Interações moleculares	(101)
Indometacina:Naproxeno	Arrefecimento	1:1	Formação de heterodímeros	(102)
Curcumina:Artemisinina	ES	1:1	Interações moleculares; formação de um sistema miscível	(103)
Ritonavir:Indometacina	ES	2:1	Efeito anti-plastificante	(60)
Ritonavir:Quercetina	ES	1:2	Capacidade de formação vítrea da Quercetina	(104)
Ezetimiba:Indapamida	Arrefecimento	10:1	Capacidade de formação vítrea da Indapamida	(105)
Nateglinida:Cloridrato de Metformina	MB	1:1	Troca de prótons	(106)
Talinolol:Naringina	Arrefecimento	1:1; 2:1	Interações moleculares; formação de um sistema miscível	(107)
Glipizida:Atorvastatina	MC	1:1	-	(108)

Naproxeno:Indometacina	SA	-	Interacções moleculares	(109)
Omeprazol:Amoxicilina tri-hidratada	Co-moagem	3:7; 1:1; 7:3	Interacções moleculares	(110)
Tranilaste:Cloridrato de Difenihidramina	Arrefecimento	1:1	Interacções moleculares; reduzida mobilidade molecular	(111)
Indometacina:Cimetidina; Naproxeno:Cimetidina	Arrefecimento; Precipitação; MB	1:1	Relaxamento molecular	(112)
<b>Formulações co-amorfas fármaco/excipiente</b>				
<b>Sacarina</b>				
Repaglinida	ES	1:1	Interacções moleculares	(113)
Cloridrato de Lurasidona	ES	1:1	Interacções moleculares	(114)
<b>Aminoácidos</b>				
Carbamazepina:Triptofano; Indometacina:Fenilalanina:Arginina	MB	1:1; 1:1:1	Interacções moleculares; aumento da $T_g$	(115)
Naproxeno:Prolina	MB	1:1	Interacções moleculares	(116)
Glibenclamida:Serina; Sinvastatina:Lisina	MC	1:1	Interferência dos aminoácidos na interacção entre fármacos, atrasando a cristalização	(117)
Indometacina:Arginina	SA	1:1	-	(118)
Indometacina:Triptofano; Furosemida:Triptofano	MB	1:1	Interacções moleculares	(119)
Valsartan:L-histidina Valsartan:L-arginina:L-lisina	MV	1:1; 1:1:1	Interacções moleculares	(120)
Sinvastatina:Lisina	SA	1:1	Interacções moleculares fracas	(121)

Indometacina:Triptofano; Indometacina:Arginina; Furosemida:Triptofano; Furosemida:Arginina	MB	Variável	Interacções moleculares	(122)
Indometacina:Arginina	SA	1:1	Interacções moleculares fortes que promovem a formação de um sal	(123)
<b>Nicotinamida</b>				
Atorvastatina	ES	1:1	Interacções moleculares	(124)
<b>Ácidos carboxílicos</b>				
Indometacina:Ácido cítrico	Arrefecimento	-	Interacções moleculares	(125)
Paracetamol:Ácido cítrico	Arrefecimento	1:1	Interacções moleculares	(126)
Clozapina:Ácido carboxílico	ES	1:1,5	Interacções moleculares	(127)
$\beta$ -Azenildipina:Ácido maleico	MH	1:1; 1:2	Interacções moleculares	(128)
Sulfatizaol:Ácido cítrico	Co-moagem	1:1	Interacções moleculares	(129)
Aciclovir:Ácido cítrico	ES	-	Interacções moleculares	(130)
Sulfamerazina:Ácido desoxicólico	MBO	-	-	(131)

ES – Evaporação do solvente; MB – Moagem de bolas; MC – Moagem criogénica; SA – Secagem por aspersão; MV – Moagem vibracional; MH – Moagem a húmido; MBO – Moagem de bolas oscilante; Ref. – Referência

### 7.3 Caracterização

A estratégia para a caracterização de sólidos amorfos difere da que é aplicada para sólidos cristalinos. A avaliação estrutural a nível molecular, como é efectuada para sólidos cristalinos por difracção e métodos espectroscópicos, é menos aplicável a sólidos amorfos, sendo mais importante neste caso dar ênfase à mobilidade estrutural e a diferentes modificações.(132)

É habitual caracterizar um material amorfo tanto acima como abaixo da sua  $T_g$ . A caracterização física de sólidos amorfos recorre a diversas técnicas e oferece diversos tipos de informação: estruturais, termodinâmicas, modificações e sistemas multi-componente.

**Tabela 6: Técnicas físicas para caracterizar sólidos amorfos (adaptado de (46))**

<b>Técnica</b>	<b>Informação</b>
Difracção de raio-x	DoC, CK
Espectroscopia molecular	SR (Raman e RMN), microheterogenicidade
Calorimetria de varrimento diferencial (DSC)	DoC, microcristalino ou verdadeiramente amorfo, CK, SR
Calorimetria isotérmica	SR, CK, DoC
DSC modulada	Reversão do fluxo de calor, SR
Calorimetria de solução	Excesso de entalpia, DoC
Calorimetria Adiabática	Excesso de entalpia, entropia e energia livre
Análise dieléctrica	SR, processos primários vs. secundários
Análise mecânica dinâmica	SR
Viscosimetria	SR
Dilatometria	$T_g$ , coeficientes de expansão líquido/vidro
Solubilidade	Excesso de energia livre
Densidade	Diferença de densidade face ao sólido cristalino
Corrente estimulada termicamente	SR, DoC, microheterogenicidade
Absorção de água	Higroscopicidade, DoC, CK

SR = relaxamento estrutural; DoC = grau de cristalinidade; CK = cinética de cristalização

### 7.3.1 Cristalinidade

Muitas tentativas têm sido efectuadas para determinar o grau de cristalinidade ou amorficidade de diversas formulações amorfas. Sem qualquer dúvida, este é o teste mais crítico na avaliação destas formulações. Uma escolha inapropriada do polímero, da dose de fármaco ou um fraco controlo do processo poderão resultar numa incompleta conversão do fármaco na sua forma cristalina à sua forma amorfa. Qualquer vestígio de cristalinidade numa formulação amorfa poderá servir, ao longo do tempo, como origem de um processo de recristalização durante o processo de dissolução ou durante o armazenamento.(44)

Existem diversas técnicas para detectar os graus de cristalinidade de uma formulação: difracção de raio-X, espectroscopia de Raman, espectroscopia de infravermelho (IR), calorimetria de varrimento diferencial (DSC) e técnicas microscópicas.

A técnica de difracção de raio-X é a mais utilizada para detecção da cristalinidade de formulações. A ausência de picos correspondentes ao fármaco cristalino sugere um estado amorfo da formulação. Esta técnica pode tornar-se quantitativa, estabelecendo para isso uma curva de calibração recorrendo a misturas de padrões da forma cristalina pura com a forma amorfa pura em diferentes proporções, numa matriz polimérica.(133)

As técnicas de espectroscopia vibracional, tais como as de infravermelho e de Raman, podem ser utilizadas para detectar variações na energia vibracional entre os estados cristalino e amorfo. Geralmente, picos vibratórios estreitos indicam cristalinidade enquanto que bandas largas sugerem amorficidade. Possuir apenas uma estrutura cristalina ajuda no processo de interpretação do espectro vibracional, permitindo definir a região em que a interacção intermolecular ocorre. Utilizando um sistema de calibração semelhante ao descrito para a técnica de difracção raio-X também permite quantificar a cristalinidade de uma formulação amorfa.(46)

A calorimetria de varrimento diferencial (DSC) é a técnica mais versátil e mais utilizada na caracterização de formulações amorfas, incluindo o seu grau de cristalinidade. Nesta metodologia, as amostras são aquecidas a um ritmo constante, enquanto o fluxo de calor é constantemente monitorizado e as temperaturas às quais ocorrem fenómenos térmicos são registadas. Estes eventos térmicos podem ser uma transição vítrea, um processo de cristalização, de fusão ou uma decomposição do composto. As medições destes eventos podem então permitir a quantificação da cristalinidade da amostra.(134)

A microscopia polarizada transversal é uma das técnicas mais poderosas e mais ignoradas para a caracterização de formulações amorfas. A necessidade de elevada experiência relativamente à interpretação dos resultados será provavelmente a razão para a qual isto sucede. No entanto, muitos investigadores recorreram a esta técnica para analisar a cinética de cristalização e prever a estabilidade de sistemas amorfos. Este tipo de microscopia utiliza diferenças de refração entre a forma cristalina e a amorfa, dado que esta última não apresenta refração.(44,46)

### **7.3.2 Arranjo molecular**

Sabe-se que, fisicamente, uma estabilidade máxima e uma performance máxima de um fármaco amorfo pode ser alcançada quando as suas moléculas se encontram dispersas numa matriz polimérica com interações intermoleculares apropriadas entre o fármaco e o polímero. Portanto, é necessário avaliar e determinar como as moléculas do fármaco se encontram organizadas na matriz polimérica.(44)

As técnicas mais utilizadas no sentido de entender o arranjo molecular dos compostos são a espectroscopia de infravermelho, a espectroscopia de *Raman* e a difracção de raio-X referidas na secção anterior. Adicionalmente, a ressonância magnética nuclear (RMN) do estado sólido tem também sido utilizada com o mesmo propósito.(135)

### **7.3.3 Dissolução**

O desenvolvimento de métodos de dissolução significativos para sistemas cineticamente instáveis de fármacos pouco solúveis é uma tarefa morosa e que exige elevada ponderação. Tal tentativa requer uma consideração cuidadosa de condições fisiológicas relevantes, demonstrando um poder de discriminação adequado, podendo então prever a performance *in vivo* da formulação.(136)

Ao contrário do que sucede com fármacos no estado cristalino, o equilíbrio de solubilidade não pode ser determinado quando no seu estado amorfo porque, no equilíbrio, a solubilidade da forma cristalina é similar à da forma amorfa por definição. Portanto, o método escolhido terá de determinar a solubilidade cinética em condições fisiológicas relevantes. A solubilidade cinética de materiais amorfos pode ser determinada em meios bio-relevantes ou aquosos com ou sem tensioactivos. Se se aceitar o facto de que o processo de precipitação se segue à

sobressaturação do meio, então a solubilidade de materiais amorfos entre os 30 e 60 minutos poderá ser utilizada para determinar a solubilidade cinética.(44)

Baseado na solubilidade cinética, as condições de dissolução podem ser variadas relativamente à dose, volume do meio de dissolução e concentração de tensoactivo. Uma dose que represente 100% de saturação no meio de dissolução pode ser uma boa alternativa para avaliar formulações. Um meio de dissolução que represente 100% de saturação durante pelo menos 2-3 horas poderá então representar uma formulação viável. Pelo contrário, para um período inferior a 60 minutos, uma avaliação mais aprofundada será necessária.(44)

#### **7.3.4 Previsão de estabilidade**

O objectivo em termos de estabilidade para formulações amorfas é manter a sua estabilidade física relativamente às propriedades do estado sólido a longo prazo e manter a supersaturação durante o tempo de dissolução (geralmente de 2 a 3 horas).(44)

A mobilidade molecular é geralmente considerada como o factor-chave na determinação da estabilidade de sistemas amorfos. A constante de tempo de relaxamento médio, o parâmetro distribuição do tempo de relaxamento e a taxa de cristalização são alguns dos parâmetros que permitem prever a estabilidade do sistema. Recorrendo à técnica de DSC é possível estimar a mobilidade molecular medindo a capacidade calorimétrica.(137)

Apesar de muita investigação ser feita neste âmbito, a previsão da estabilidade física é ainda bastante incerta. Muitas vezes, a instabilidade física ocorre de uma forma não-linear após períodos de tempo variados. No entanto, estudo de estabilidade acelerada podem ser efectuados para estabelecer um ranking das formulações de carácter amorfo. Nestes casos, as formulações são sujeitas a condições de stress (40°C e 100% de humidade relativa), e avaliadas por difracção de raio-X, FTIR e DSC.(137)

## 7.4 Considerações regulamentares

Nas duas últimas décadas, poucas patentes de formulações co-amorfas foram concedidas. As poucas patentes que foram obtidas satisfazem os critérios preliminares habituais, nomeadamente a existência de uma novidade (os co-amorfos são uma nova forma sólida), a não evidência (as propriedades físico-químicas e a estabilidade física não são possíveis de prever) e a utilidade (melhoria na estabilidade física e química, solubilidade, dissolução e biodisponibilidade dos fármacos). As dispersões sólidas amorfas enfrentam também o mesmo tipo de desafios a nível regulamentar, pois também contêm uma forma amorfa do fármaco, cuja estabilidade a curto e longo prazo tem que ser comprovada, de forma a cumprir as especificações de qualidade e a garantir a sua performance *in vivo*.(138)

A monitorização e o controlo da estabilidade destes sistemas são então um grande desafio do ponto de vista regulamentar para o desenvolvimento final do produto. Muitas vezes o produto atende às especificações de qualidade no momento da introdução no mercado, mas falha nos testes de dissolução efectuados a longo prazo devido ao aumento da instabilidade do produto durante o armazenamento. Este tipo de discrepância ocorre, com alguma probabilidade, devido à cristalização do fármaco amorfo a longo prazo.(95)

A presença de algumas dispersões sólidas amorfas no mercado permite abrir um caminho regulamentar para a introdução no mercado de formulações co-amorfas dada as semelhanças conceptuais entre as mesmas. No entanto, mais apreensões foram levantadas para as formulações co-amorfas, principalmente quando estas são constituídas por uma combinação de dois fármacos. Este facto cria um grande desafio do ponto de vista da segurança do doente. Adicionalmente, quando se trata de um sistema fármaco/excipiente, o excipiente utilizado também tem que obedecer às restrições regulamentares habitualmente impostas a outras formas farmacêuticas: devem ser considerados excipientes farmacêuticos, serem classificados como seguros do ponto de vista da administração e estarem dentro dos limites impostos a nível regulamentar.(95)



## 8 Discussão

Embora tenham sido feitos grandes progressos na aplicação de parâmetros de desenvolvimento para a obtenção de novos fármacos viáveis, os esforços que têm sido feitos para identificá-los e o desejo de explorar alvos farmacológicos não tradicionais determinam que a fraca solubilidade em água é um desafio maior constante. Em resposta a este problema, um arsenal de novas abordagens em constante crescimento tem sido desenvolvido, assim como têm sido feitos esforços para aumentar o conhecimento das tecnologias já existentes.

Os determinantes da baixa solubilidade em água são o fraco poder de solvatação dos solventes (interacções pouco favoráveis entre o soluto e o solvente em solução) e a elevada energia da rede cristalina (fortes interacções entre as moléculas do soluto no seu estado sólido). As abordagens que foram anteriormente discutidas procuram, portanto, aumentar as interacções entre o soluto e o solvente ou reduzir as interacções moleculares que ocorrem no soluto. Neste sentido, foi visto que muitos progressos têm sido feitos: as formulações são cada vez mais flexíveis e robustas (dispersões sólidas, formulações lipídicas, nanocristais e ciclodextrinas) assim como a forma química em que os fármacos se apresentam (saís, co-cristais, amorfos e co-amorfos). Muitas destas abordagens são já utilizadas com sucesso em diversos medicamentos actualmente no mercado.

É também perceptível que muitos progressos foram realizados no sentido de compreender melhor as interacções que ocorrem entre o soluto e o solvente de uma determinada formulação e possibilitar a previsão de indicadores de lipofilicidade ( $\text{Log P}$ ) e de ionização ( $\text{pK}_a$ ). Este conhecimento já se encontra na actualidade generalizado e faz parte integrante do processo de desenvolvimento de novos fármacos.

Face a isto, seria do interesse dos formuladores ter a capacidade de prever a energia da rede cristalina de forma a poder estimular o desenvolvimento de formas farmacêuticas amorfas estáveis. Esta capacidade continua, no entanto, a ser muito evasiva e incerta, facto este que tem prejudicado a produção de fármacos e formulações no estado amorfo.

A vantagem inerente de sólidos na forma amorfa em aumentar a solubilidade, pelo menos em período de tempo curtos, é, no entanto, um ponto atractivo da formulação de novos fármacos. A aplicação prática dessa abordagem tem sido limitada por preocupações relativas com a cinética de cristalização. Os avanços na compreensão dos factores de recristalização e correlação com propriedades térmicas facilmente mensuráveis (nomeadamente a  $T_g$ ) aumentaram significativamente a confiança nesta abordagem. Devido a esse factor, um

número crescente de formulações no mercado evidencia que a formulação de medicamentos no estado amorfo é uma opção prática. No entanto, continuam a persistir preocupações quanto à importância da microestrutura e as dificuldades em prever a estabilidade deste tipo de formulações.

A formulação de sistemas co-amorfos tem-se estabelecido como uma abordagem promissora para aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em meio aquoso e estabilização de fármacos amorfos. Apesar de ter potencial para se tornar uma plataforma tecnológica de interesse, ainda é uma abordagem recente e o seu conceito e aplicação têm que ser estudados de forma mais aprofundada.

Adicionalmente, formulações co-amorfas necessitam de ser testadas contra os fármacos amorfos isoladamente e contra tecnologias competitivas, nomeadamente dispersões sólidas amorfas de forma a poder estabelecer de forma mais nítida o seu valor acrescentado enquanto nova forma farmacêutica sólida.

Em suma, é perceptível que o desafio da baixa solubilidade de fármacos em meio aquoso continuará num futuro próximo e, portanto, que as estratégias para abordar estas questões continuarão a ser um determinante crítico do sucesso ou insucesso de uma determinada formulação. As técnicas aqui apresentadas fornecem uma base para construir novas abordagens de formulação. São necessárias então novas e melhores ferramentas para garantir o surgimento de novas formulações mais estáveis, seguras e eficazes. Para este fim, um esforço considerável na área farmacêutica tem sido feito e continuará a ser feito para se ter uma melhor compreensão das relações entre a estrutura molecular e a solubilidade, no sentido de elaborar novas abordagens ou otimizar as existentes para formular fármacos amorfos viáveis e farmacologicamente activos.

## 9 Conclusões

A dissolução de fármacos é o passo determinante na absorção oral de fármacos pouco solúveis em meio aquoso e a sua solubilidade aquosa é o requisito básico para a sua absorção no tracto gastrointestinal.

As diferentes técnicas de incremento da solubilidade descritas anteriormente, utilizadas de forma isolada ou combinadas, podem então ser utilizadas para resolver esta problemática. A adequada selecção do método é a chave para garantir uma boa biodisponibilidade oral, uma redução do número de administrações e uma melhor compliance por parte do doente, combinada com um baixo custo de produção.

A selecção de um dos métodos supracitados em detrimento de outro dependerá, portanto, das características do fármaco tais como a sua solubilidade, natureza química, ponto de fusão, local de absorção, natureza física, comportamento farmacocinético, requisitos de dose e tipo de libertação (imediata ou modificada).

As formulações de fármacos amorfos e co-amorfos aparentam ser, num futuro próximo, uma abordagem promissora na resolução do problema da baixa solubilidade aquosa de novas entidades químicas emergentes.

É, portanto, importante concluir que, independentemente das inúmeras metodologias já existentes, novos esforços têm que continuar a ser feitos de forma a permitir encontrar soluções mais optimizadas para a formulação de fármacos amorfos, que contribuam, simultaneamente, para um aumento da solubilidade do fármaco e também para um aumento da sua estabilidade.

## Referências Bibliográficas

1. Chaudhary A, Nagaich U, Gulati N, Sharma VK, Khosa RL. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: A recent review. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2012;2(1):32–67.
2. Paaver U. New perspectives for the amorphization and physical stabilization of poorly water-soluble drugs and understanding their dissolution behavior. University of Tartu; 2015.
3. Kanaujia P, Poovizhi P, Ng WK, Tan RBH. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technology*. 2015;285(1):2–15.
4. Amidon GL, Lennernäs H, Shah V, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(3):413–20.
5. Chavda H, Patel C, Anand I. Biopharmaceutics classification system. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2010;1(1):62–9.
6. Arrunátegui LB, Silva-Barcellos NM, Bellavinha KR, Da Silveira Ev L, De Souza J. Biopharmaceutics classification system: Importance and inclusion in biowaiver guidance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;51(1):143–54.
7. CDER/FDA. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Center for Drug Evaluation and Research. 2015.
8. Souza J De, Freitas ZMF, Storpirtis S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2007;43(4):515–27.
9. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency. 2010.
10. Basanta Kumar Reddy B, Karunakar A. Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach. *Dissolution Technologies*. 2011;18(1):31–7.
11. Dressman J, Reppas C. Oral Drug Absorption - Prediction and Assessment. Em: *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. New York: Informa Healthcare; 2010; 1–413.

12. Florence A, Attwood D. The solubility of drugs. Em: *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2006; 139–76.
13. Chang R, Goldsby KA. Reações em solução aquosa. Em: *Química*. 11<sup>a</sup>. Porto Alerge: McGraw Hill Education; 2013; 122.
14. McNaught D, Wilkinson A. Solubility. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. 2014;2167(Recommendations 1990):5740.
15. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*. 2012;2012(1):1–10.
16. Farmacopeia Portuguesa C. Prescrições Gerais. Em: *Farmacopeia Portuguesa 9*. Lisboa: INFARMED; 2008; 7–8.
17. Farmacopeia Portuguesa C. Textos Gerais. Em: *Farmacopeia Portuguesa 9*. Lisboa: INFARMED; 2008; 789.
18. Rowe P. *Pharmacokinetics*. 1st ed. Teluride: Ventus Publishing; 2012; 18-23.
19. Veber DF, Johnson SR, Cheng H, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of medicinal chemistry*. 2002;45(1):2615–23.
20. Augustijns P, Wuyts B, Hens B, Annaert P, Butler J, Brouwers J. A review of drug solubility in human intestinal fluids: Implications for the prediction of oral absorption. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2014;57(1):322–32.
21. Jorgensen WL, Duffy EM. Prediction of drug solubility from structure. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002;54(3):355–66.
22. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. *Pharmacological Reviews*. 2013;65(1):315–499.
23. Martinez M, Amidon G. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;42(1):620–43.
24. Fahr A, Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*. 2007;4(4):403–16.

25. Alexander Taylor Florence ATF and DA. Solids. Em: Physicochemical Principles of Pharmacy, 5th edition. 2011; 510.
26. Grohganz H, Lobmann K, Priemel P, Tarp Jensen K, Graeser K, Strachan C, et al. Amorphous drugs and dosage forms. Journal of Drug Delivery Science and Technology. Elsevier Masson SAS; 2013;23(4):403–8.
27. Williams R, Watts A, Miller D. Formulating Poorly Water Soluble Drugs. New York: Springer; 2012; 1-630.
28. Janssens S, Van den Mooter G. Review: physical chemistry of solid dispersions. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2009;61(12):1571–86.
29. Laitinen R, Lobmann K, Strachan CJ, Grohganz H, Rades T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. International Journal of Pharmaceutics. Elsevier B.V.; 2013;453(1):65–79.
30. Sharma D, Joshi S. Solubility enhancement strategies for poorly water soluble drugs in solid dispersion: a review. Asian Journal of Pharmaceutics. 2007;1(1):9–19.
31. Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. Acta Pharmaceutica Sinica B. Elsevier; 2015;5(5):442–53.
32. Dengale SJ, Grohganz H, Rades T, Lobmann K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. Advanced Drug Delivery Reviews. Elsevier B.V.; 2016;1(2016):116–25.
33. Chieng N, Aaltonen J, Saville D, Rades T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Elsevier B.V.; 2009;71(1):47–54.
34. Pudipeddi M, Serajuddin ATM. Trends in solubility of polymorphs. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005;94(5):929–39.
35. Rodríguez-Spong B, Price CP, Jayasankar A, Matzger AJ, Rodríguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: A supramolecular perspective. Advanced Drug Delivery Reviews. 2004;56(3):241–74.
36. Brittain HG, Byrn SR, Lee E. Polymorphism in pharmaceutical solids. 2.<sup>a</sup> ed. Journal of Controlled Release. New York: Informa Healthcare; 2009; 185-192.

37. Nangia A, Desiraju GR. Pseudopolymorphism: occurrences of hydrogen bonding organic solvents in molecular crystals. *Chemical Communications*. 1999;1(2):605–6.
38. Chang R, Goldsby K. Forças intermoleculares, líquidos e sólidos. Em: *Química*. 11.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw Hill Education; 2013; 1–26.
39. Rocha A, Kuminek G, Machado T, Rosa J, Rauber G, Borba P, et al. Cocristsais: uma estratégia promissora na área farmacêutica. *Química Nova*. 2016;39(9):1112–25.
40. Shan N, Perry ML, Weyna DR, Zaworotko MJ. Impact of pharmaceutical cocrystals: the effects on drug pharmacokinetics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2014;10(9):1255–71.
41. Duggirala NK, Perry ML, Almarsson O, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. *Chem Commun. Royal Society of Chemistry*; 2016;52(4):640–55.
42. Grohganz H, Lobbmann K, Priemel P, Tarp Jensen K, Graeser K, Strachan C, et al. Amorphous drugs and dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Elsevier Masson SAS; 2013;23(4):403–8.
43. Miyazaki T, Yoshioka S, Aso Y, Kawanishi T. Crystallization rate of amorphous nifedipine analogues unrelated to the glass transition temperature. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;336(1):191–5.
44. Shah N, Sandhu H, Choi DS, Kalb O, Page S, Wytttenbach N. Structured development approach for amorphous systems. Em: *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*. New York: American Association of Pharmaceutical Scientists; 2012; 267–310.
45. Lien E. *Molecular Structure, Properties, and States of Matter*. Em: Remington - The Science and Practise of Pharmacy. 20.<sup>a</sup> ed. London: Pharmaceutical Press; 2001; 159–82.
46. Yu L. Amorphous pharmaceutical solids: Preparation, characterization and stabilization. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;48(1):27–42.
47. Hancock BC, Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1997;86(1):1–12.
48. Patterson JE, James MB, Forster AH, Lancaster RW, Butler JM, Rades T. The influence of thermal and mechanical preparative techniques on the amorphous state of four poorly soluble compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;94(9):1998–2012.

49. Gurunath S, Pradeep Kumar S, Basavaraj NK, Patil PA. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Pharmacy Research*. Elsevier Ltd; 2013;6(4):476–80.
50. Breitenbach J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002;54(2):107–17.
51. Prista L, Alves A, Morgado R, Lobo J. *Tecnologia Farmacêutica*. 2011; 366-367.
52. Lakshman JP, Cao Y, Kowalski J, Serajuddin ATM. Application of melt extrusion in the development of a physically and chemically stable high-energy amorphous solid dispersion of a poorly water-soluble drug. *Molecular Pharmaceutics*. 2008;5(6):994–1002.
53. Sarode AL, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;48(3):371–84.
54. Weeber AW, Bakker H. Amorphization by ball milling. A review. *Physica B: Physics of Condensed Matter*. 1988;153(1–3):93–135.
55. Caron V, Tajber L, Corrigan OI, Healy AM. A comparison of spray drying and milling in the production of amorphous dispersions of sulfathiazole/polyvinylpyrrolidone and sulfadimidine/ polyvinylpyrrolidone. *Molecular Pharmaceutics*. 2011;8(2):532–42.
56. Trasi NS, Byrn SR. Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. *AAPS PharmSciTech*. 2012;13(3):772–84.
57. Chamarthy SP, Pinal R. The nature of crystal disorder in milled pharmaceutical materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2008;331(2):68–75.
58. Chieng N, Rades T, Saville D. Formation and physical stability of the amorphous phase of ranitidine hydrochloride polymorphs prepared by cryo-milling. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;68(3):771–80.
59. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2000;50(1):47–60.



60. Dengale SJ, Ranjan OP, Hussien SS, Krishna BSM, Musmade PB, Gautham Shenoy G, et al. Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir-Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2014;62(1):57–64.
61. Singh A, Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2016;100(1):27–50.
62. Tsotas E, Mujumdar A. *Modern Drying Technology - Energy Savings*. 1.<sup>a</sup> ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2012; 1-44.
63. Paudel A, Worku ZA, Meeus J, Guns S, Van Den Mooter G. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2013;453(1):253–84.
64. Gillis P, Condé V, Vandercruys R. Beads having a core coated with an antifungal and a polymer. US005633015A, 1997; 1–3.
65. Tang X, Pikal MJ. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. *Pharmaceutical Research*. 2004;21(2):191–200.
66. Wang X, Michael A, Van Den Mooter G. Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;303(1–2):54–61.
67. Nagy ZK, Balogh A, Damuth B, Pataki H, Vigh T, Szabah B, et al. High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2015;480(2):137–42.
68. Verreck G, Chun I, Peeters J, Rosenblatt J, Brewster ME. Preparation and characterization of nanofibers containing amorphous drug dispersions generated by electrostatic spinning. *Pharmaceutical Research*. 2003;20(5):810–7.
69. Verreck G, Chun I, Rosenblatt J, Peeters J, Van Dijck A, Mensch J, et al. Incorporation of drugs in an amorphous state into electrospun nanofibers composed of a water-insoluble, nonbiodegradable polymer. *Journal of Controlled Release*. 2003;92(3):349–60.
70. Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology Advances*. 2010;28(3):325–47.

71. Phillips EM, Stella VJ. Rapid expansion from supercritical solutions: application to pharmaceutical processes. *International Journal of Pharmaceutics*. 1993;94(1):1–10.
72. Jung J, Perrut M. Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey. *Journal of Supercritical Fluids*. 2001;20(3):179–219.
73. Hoppu P, Grönroos A, Schantz S, Juppo AM. New processing technique for viscous amorphous materials and characterisation of their stickiness and deformability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2009;72(1):183–8.
74. Nidhi K, Indrajeet S, Khushboo M, Gauri K, Sen DJ. Hydrotrophy: A promising tool for solubility enhancement: A review. *International Journal of Drug Development and Research*. 2011;3(2):26–33.
75. Wickstrom H, Palo M, Rijckaert K, Kolakovic R, Nyman JO, Maattanen A, et al. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;75(3):91–100.
76. Rajjada D, Genina N, Fors D, Wisaeus E, Peltonen J, Rantanen J, et al. A Step Toward Development of Printable Dosage Forms for Poorly Soluble Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;102(10):3694–704.
77. Sastry S, Nyshadham J, Fix J. Recent technological advances in oral drug delivery - a review. *Pharmaceutical science & technology today*. 2000;3(4):138–45.
78. Hull C, Feygin M, Baron Y, Sanders R, Sachs E, Lightman A, et al. Rapid prototyping: current technology and future potential. *Rapid Prototyping Journal*. 1995;1(1):11–9.
79. Cheow WS, Kiew TY, Hadinoto K. Combining inkjet printing and amorphous nanonization to prepare personalized dosage forms of poorly-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2015;96(1):314–21.
80. Graeser KA, Patterson JE, Zeitler JA, Gordon KC, Rades T. Correlating thermodynamic and kinetic parameters with amorphous stability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;37(3–4):492–8.
81. Bansal SS, Kaushal AM, Bansal AK. Enthalpy relaxation studies of two structurally related amorphous drugs and their binary dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2010;36(11):1271–80.

82. Grzybowska K, Paluch M, Grzybowski a, Wojnarowska Z, Hawelek L, Kolodziejczyk K, et al. Molecular dynamics and physical stability of amorphous anti-inflammatory drug: celecoxib. *The journal of physical chemistry B*. 2010;114(40):12792–801.
83. Bhattacharya S, Suryanarayanan R. Local Mobility in Amorphous Pharmaceuticals - Characterization and Implications on Stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;98(9):2935–53.
84. Zhou D, Zhang GGZ, Law D, Grant DJW, Schmitt EA. Thermodynamics, molecular mobility and crystallization kinetics of amorphous griseofulvin. *Molecular Pharmaceutics*. 2008;5(6):927–36.
85. Marsac PJ, Konno H, Taylor LS. A comparison of the physical stability of amorphous felodipine and nifedipine systems. *Pharmaceutical Research*. 2006;23(10):2306–16.
86. Zhou D, Zhang GGZ, Law D, Grant DJW, Schmitt EA. Physical stability of amorphous pharmaceuticals: Importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002;91(8):1863–72.
87. Ambike A a, Mahadik KR, Paradkar A. Physico-chemical characterization and stability study of glassy simvastatin. *Drug development and industrial pharmacy*. 2005;31(9):895–9.
88. Bhugra C, Shmeis R, Pikal M. Role of mechanical stress in crystallization and relaxation behavior of amorphous Indomethacin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(10):4446–58.
89. Karmwar P, Graeser K, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Investigation of properties and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2011;417(2):94–100.
90. Karmwar P, Boetker JP, Graeser KA, Strachan CJ, Rantanen J, Rades T. Investigations on the effect of different cooling rates on the stability of amorphous indomethacin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2011;44(3):341–50.
91. Qi S, McAuley W, Yang Z, Tipduangta P. Physical stabilization of low-molecular-weight amorphous drugs in the solid state: a material science approach. *Therapeutic Delivery*. 2014;5(7):817–41.
92. Grohganz H, Priemel P a, Löbmann K, Nielsen LH, Laitinen R, Mullertz A, et al. Refining stability and dissolution rate of amorphous drug formulations. *Expert opinion on drug delivery*. 2014;11(6):977–89.

93. Jackson CL, McKenna GB. Vitrification and Crystallization of Organic Liquids Confined to Nanoscale Pores. *Chemistry of Materials*. 1996;8(8):2128–37.
94. Xu W, Riikonen J, Lehto VP. Mesoporous systems for poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2013;453(1):181–97.
95. Chavan RB, Thipparaboina R, Kumar D, Shastri NR. Co amorphous systems: A product development perspective. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2016;515(2):403–15.
96. Yamamura S, Gotoh H, Sakamoto Y, Momose Y. Physicochemical properties of amorphous precipitates of cimetidine-indomethacin binary system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000;49(3):259–65.
97. Yamamura S, Gotoh H, Sakamoto Y, Momose Y. Physicochemical properties of amorphous salt of cimetidine and diflunisal system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002;241(2):213–21.
98. Allesø M, Chieng N, Rehder S, Rantanen J, Rades T, Aaltonen J. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation. *Journal of Controlled Release*. Elsevier B.V.; 2009;136(1):45–53.
99. Lobmann K, Laitinen R, Grohganz H, Gordon KC, Strachan C, Rades T. Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Molecular Pharmaceutics*. 2011;8(5):1919–28.
100. Lobmann K, Strachan C, Grohganz H, Rades T, Korhonen O, Laitinen R. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;81(1):159–69.
101. Shayanfar A, Jouyban A. Drug-drug coamorphous systems: Characterization and physicochemical properties of coamorphous atorvastatin with carvedilol and glibenclamide. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2013;8(4):218–28.
102. Lobmann K, Laitinen R, Grohganz H, Strachan C, Rades T, Gordon KC. A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2013;453(1):80–7.

103. Suresh K, Mannava C, Nangia A. A Novel Curcumin-Artemisinin Coamorphous Solid: Physical Properties and Pharmacokinetic Profile. *The Royal Society of Chemistry*. 2014;4(1):1166–9.
104. Dengale SJ, Hussien SS, Krishna BSM, Musmade PB, Gautham Shenoy G, Bhat K. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2015;89(12):329–38.
105. Knapik J, Wojnarowska Z, Grzybowska K, Jurkiewicz K, Tajber L, Paluch M. Molecular dynamics and physical stability of coamorphous ezetimib and indapamide mixtures. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(10):3610–9.
106. Wairkar S, Gaud R. Co-Amorphous Combination of Nateglinide-Metformin Hydrochloride for Dissolution Enhancement. *AAPS PharmSciTech*. AAPS PharmSciTech; 2015;17(17):673–81.
107. Teja A, Musmade PB, Khade AB, Dengale SJ. Simultaneous improvement of solubility and permeability by fabricating binary glassy materials of Talinolol with Naringin: Solid state characterization, in-vivo in-situ evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2015;78(1):234–44.
108. Renuka, Singh SK, Gulati M, Narang R. Stable amorphous binary systems of glipizide and atorvastatin powders with enhanced dissolution profiles: formulation and characterization. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2015;7450(12):1–13.
109. Beyer A, Radi L, Grohganz H, L?bmann K, Rades T, Leopold CS. Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2016;104(1):72–81.
110. Russo MG, Sancho MI, Silva LMA, Baldoni HA, Venancio T, Ellena J, et al. Looking for the interactions between omeprazole and amoxicillin in a disordered phase. An experimental and theoretical study. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Elsevier B.V.; 2016;156(1):70–7.
111. Ueda H, Kadota K, Imono M, Ito T, Kunita A, Tozuka Y. Co-amorphous Formation Induced by Combination of Tranilast and Diphenhydramine Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier Ltd; 2017;106(1):123–8.

112. Lim AW, Löbmann K, Grohgan H, Rades T, Chieng N. Investigation of physical properties and stability of indomethacin-cimetidine and naproxen-cimetidine co-amorphous systems prepared by quench cooling, coprecipitation and ball milling. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;68(1):36–45.
113. Gao Y, Liao J, Qi X, Zhang J. Coamorphous repaglinide-saccharin with enhanced dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2013;450(1):290–5.
114. Qian S, Heng W, Wei Y, Zhang J, Gao Y. Coamorphous lurasidone hydrochloride-saccharin with charge-assisted hydrogen bonding interaction shows improved physical stability and enhanced dissolution with ph-independent solubility behavior. *Crystal Growth and Design*. 2015;15(6):2920–8.
115. Lobmann K, Grohgan H, Laitinen R, Strachan C, Rades T. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs - Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3):873–81.
116. Jensen KT, Lobmann K, Rades T, Grohgan H. Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, Proline. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):416–35.
117. Laitinen R, Lobmann K, Grohgan H, Strachan C, Rades T. Amino acids as Co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: Physical properties and stability. *Molecular Pharmaceutics*. 2014;11(7):2381–9.
118. Lenz E, Jensen KT, Blaabjerg LI, Knop K, Grohgan H, Löbmann K, et al. Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2015;96(7):44–52.
119. Jensen KT, Larsen FH, Cornett C, Lobmann K, Grohgan H, Rades T. Formation Mechanism of Coamorphous Drug-Amino Acid Mixtures. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;12(7):2484–92.
120. Huang Y, Zhang Q, Wang J-R, Lin K-L, Mei X. Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2017;22(1):69–76.

121. Craye G, Lobmann K, Grohganz H, Rades T, Laitinen R. Characterization of amorphous and co-amorphous simvastatin formulations prepared by spray drying. *Molecules*. 2015;20(12):21532–48.
122. Jensen KT, Larsen FH, Lobmann K, Rades T, Grohganz H. Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;107(1):32–9.
123. Jensen KT, Blaabjerg LI, Lenz E, Bohr A, Grohganz H, Kleinebudde P, et al. Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;68(5):615–24.
124. Shayanfar A, Ghavimi H, Hamishehkar H, Jouyban A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(4):577–87.
125. Lu Q, Zografí G. Phase Behavior of Binary and Ternary Amorphous Mixtures Containing Indomethacin, Citric Acid, and PVP. *Pharmaceutical Research*. 1998;15(8):1202–6.
126. Hoppu P, Jouppila K, Rantanen J, Schantz S, Juppo AM. Characterisation of blends of paracetamol and citric acid. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2007;59(3):373–81.
127. Ali AMA, Ali AA, Maghrabi IA. Clozapine-carboxylic acid plasticized co-amorphous dispersions: Preparation, characterization and solution stability evaluation. *Acta Pharmaceutica*. 2015;65(2):133–46.
128. Han Y, Pan Y, Lv J, Guo W, Wang J. Powder grinding preparation of co-amorphous  $\beta$ -azelnidipine and maleic acid combination: Molecular interactions and physicochemical properties. *Powder Technology*. Elsevier B.V.; 2016;291(1):110–20.
129. Hu Y, Gniado K, Erxleben A, McArdle P. Mechanochemical reaction of sulfathiazole with carboxylic acids: Formation of a cocrystal, a salt, and coamorphous solids. *Crystal Growth and Design*. 2014;14(2):803–13.
130. Masuda T, Yoshihashi Y, Yonemochi E, Fujii K, Uekusa H, Terada K. Cocrystallization and amorphization induced by drug-excipient interaction improves the physical properties of acyclovir. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2012;422(2):160–9.

131. Gniado K, Lobmann K, Rades T, Erxleben A. The influence of co-formers on the dissolution rates of co-amorphous sulfamerazine/excipient systems. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2016;504(2):20–6.
132. Hancock BC, Parks M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research*. 2000;17(4):397–404.
133. Siddiqui A, Rahman Z, Korang-Yeboah M, Khan MA. Development and validation of X-ray diffraction method for quantitative determination of crystallinity in warfarin sodium products. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V.; 2015;493(2):1–6.
134. Lin H, Chi Y, Huang Y, Kao C, Lin S. DSC-FTIR Combined Approaches Used to Simultaneously Prepare/Determine the Amorphous Solid Dispersions of Indomethacin/Soluplus in Real-time. *Pharmaceutical Science*. 2015;2(1):183–93.
135. Kaushal AM, Chakraborti AK, Bansal AK. FTIR studies on differential intermolecular association in crystalline and amorphous states of structurally related non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Molecular Pharmaceutics*. 2008;5(6):937–45.
136. Pokharkar VB, Mandpe LP, Padamwar MN, Ambike AA, Mahadik KR, Paradkar A. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. *Powder Technology*. 2006;167(1):20–5.
137. Marsac P, Rumondor A, Nivens D, Kestur U, Stanciu L, Taylor L. Effect of Temperature and Moisture on the Miscibility of Amorphous Dispersions of Felodipine and Poly(vinyl pyrrolidone). *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;99(1):169–85.
138. Shah N, Sandhu H, Choi DS, Chokshi H, Malick W. *Amorphous Solid Dispersions - Theory and Practice*. 1.<sup>a</sup> ed. New York: Springer; 2014; 1-694.