

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Produção de fármacos coamorfos no aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água

Diana Erneli Cuesta Yuncosa

Monografia orientado pelo Prof. Doutor João F. Pinto, Professor Associado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Produção de fármacos coamorfos no aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água

Diana Erneli Cuesta Yuncosa

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientado pelo Prof. Doutor João F. Pinto, Professor Associado

2023

Agradecimentos

Sinto-me muito grata por ter pessoas muito especiais ao meu redor que sempre estiveram presentes nesta etapa tão importante da minha vida.

Agradeço principalmente ao meu Deus, porque fui guiada pelo caminho certo e nunca tive o seu abandono.

Ao Prof. Doutor João F. Pinto, o meu orientador neste trabalho, que me deu as ferramentas necessárias para ter um trabalho elaborado com profissionalismo.

Aos meus pais, pela força e o incentivo que eles me deram para acabar o curso. Sempre foram o meu suporte, mesmo sem estar tão perto de mim. São os melhores.

Um especial agradecimento ao meu noivo, que esteve comigo desde que comecei o curso até agora. Tive momentos muito desafiantes ao longo destes anos e ele sempre esteve ao meu lado.

Finalmente, agradeço à minha família e aos meus amigos, porque tive o apoio deles para continuar e não desistir.

Resumo

A solubilidade de substâncias ativas e excipientes em água é um dos parâmetros mais importantes para atingir a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica para uma resposta farmacológica desejada. Os fármacos com baixa solubilidade aquosa, mas com elevada permeabilidade (BCS – classe II) no desenvolvimento de formulações farmacêuticas têm sido um problema nesta área. Portanto, foram estudados e reportados na literatura diferentes estratégias para resolver este inconveniente, que incluem as modificações físicas, químicas e outros métodos como redução do tamanho da partícula, dispersão do fármaco pelo tensoativo, complexação, técnica criogénica e modificação do hábito cristalino (ex. polimorfo e pseudopolimorfo, cocristais, sólidos amorfos e coamorfos).

Nos últimos anos, a produção de partículas coamorfos surgiu como uma alternativa para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. Estas partículas coamorfos, que são caracterizadas pelas combinações de dois ou mais componentes amorfos ou amorfizáveis de baixa massa molecular, podem ser obtidas pela ativação mecânica (moinho de bolas e moinho criogénico), evaporação do solvente (secagem por aspersão e liofilização), métodos envolvendo fusão, entre outros métodos. A escolha do método de preparação é influenciada pelas características das substâncias ativas e dos coformadores.

Os fármacos coamorfos são avaliados com diferentes técnicas para caracterizar qualitativa e quantitativamente as suas propriedades físico-químicas, como a cristalinidade, miscibilidade, interações moleculares e mobilidade molecular. Estes fármacos coamorfos têm sido utilizados para melhorar a estabilidade física dos respectivos fármacos amorfos. No entanto, é importante escolher o coformador apropriado e encontrar a razão molar ideal do fármaco com o coformador. Em última análise, é necessário estudar o desempenho *in vitro* e *in vivo*.

Além das metodologias já existentes para a produção dos fármacos coamorfos, é preciso continuar a investigação com o objetivo de encontrar melhores soluções que contribuam não só para o aumento da solubilidade do fármaco, como também para o aumento da sua estabilidade e, portanto, da sua eficácia.

Palavras-chave: coamorfo; coformador; estabilidade física; solubilidade; fármacos

Abstract

The solubility of active substances and excipients in water is one of the most important parameters to achieve desired concentration of drug in systemic circulation for desired pharmacological response. Drugs with low water solubility, but high permeability (BCS - class II) in the development of pharmaceutical formulations have been a problem in this area. Therefore, different strategies were studied and reported in the literature to solve this inconvenience, which include physical, chemical, and other methods such as particle size reduction, drug dispersion by a surfactant, complexation, cryogenic techniques, and modification of the crystal habit (e.g., polymorph and pseudopolymorph, cocrystals, amorphous and co-amorphous solids).

In recent years, the production of co-amorphous drugs particles has emerged as an alternative to increase the solubility of poorly water-soluble drugs. These co-amorphous drug particles, which are characterized by the combination of two or more low molecular weight components, can be obtained by mechanical activation (ball milling and cryogenic milling), solvent evaporation (spray drying and freeze drying), techniques involving melting, among other methods. The choice of preparation method is influenced by the characteristics of the active substances and cofomers.

The co-amorphous drugs are evaluated by different techniques to characterize their physicochemical properties qualitatively and quantitatively, such as crystallinity, miscibility, molecular interactions, and molecular mobility. These co-amorphous drugs have been used to improve the physical stability of respective amorphous drugs. However, it is important to choose the appropriate co-former and find the ideal molar ratio of drug with co-former. Ultimately, it is necessary to study the *in vitro* and *in vivo* performances.

In addition to existing methodologies for the formulation of co-amorphous drugs, it is necessary to carrying on with further investigation to find better solutions that contribute not only to increasing the solubility of the drug, but also to increasing its stability and, therefore, its effectiveness.

Keywords: co-amorphous; co-former; physical stability; solubility; drug substances

Índice geral

1 Introdução	8
2 Objetivos	9
3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)	10
4 Solubilidade	11
4.1 Processo de dissolução	12
5 Métodos para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água	14
5.1 Modificações físicas	15
5.1.1 Redução do tamanho da partícula	15
5.1.2 Dispersão sólida	15
5.1.3 Complexação	15
5.1.4 Técnica criogénica	16
5.1.4.1 Congelamento por atomização nos líquidos criogénicos (SFL)	16
5.1.4.2 Congelamento por atomização em vapor sobre líquido (SFV/L)	16
5.1.4.3 Congelamento ultra-rápido (URF)	17
5.1.5 Modificação do hábito cristalino	17
5.1.5.1 Polimorfo e pseudopolimorfo	18
5.1.5.2 Cocristais	18
5.1.5.3 Sólidos amorfos e coamorfos	19
6 Fármacos coamorfos	21
6.1 Métodos para a preparação de formulações coamorfos	21
6.1.1 Métodos de moinho.....	23
6.1.2 Métodos de evaporação do solvente	23
6.1.3 Método de <i>arrefecimento brusco por fusão (melt quenching)</i>	24
6.1.4 Outros métodos	25
6.2 Caracterização	25
6.2.1 Cristalinidade	25
6.2.2 Miscibilidade	26
6.2.3 Interações moleculares	27
6.2.4 Mobilidade molecular	27
6.3 Estabilidade física	27
6.4 Desempenho <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> dos fármacos coamorfos	29
6.4.1 Dissolução <i>in vitro</i>	29
6.4.2 Estudo farmacocinético e farmacodinâmico <i>in vivo</i>	36
7 Conclusão	40
Referências bibliográficas	42

Índice de figuras

Figura 1. Representação esquemática do processo de dissolução	13
Figura 2. Classificação das misturas amorfas com base nos conformadores	20
Figura 3. Métodos para a preparação de formulações coamorfos	22
Figura 4. Percentagem de estudos que incluem ou não testes de estabilidade física e sob diferentes condições de humidade	29
Figura 5. Concentração plasmática média de hidroclorotiazida (HCT) vs. perfil de tempo de HCT cristalino, HCT amorfo, HCT na forma coamorfa e respetiva mistura física	36

Índice de tabelas

Tabela 1. Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos	10
Tabela 2. Solubilidade das substâncias	12
Tabela 3. Métodos para aumentar a solubilidade	14
Tabela 4. Fármacos coamorfos fármaco-fármaco reportados na literatura	32
Tabela 5. Fármacos coamorfos fármaco-excipiente reportados na literatura	34
Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos de HCT em ratos após administração oral de HCT cristalino, HCT amorfo, mistura física (1:1) e formulação coamorfa (ATE-HCT 1:1)	37
Tabela 7. Visão geral dos estudos que investigam os perfis de conteúdo plasmático <i>in vivo</i> (perfis farmacocinéticos) e os estudos <i>in vitro</i> dos fármacos coamorfos ..	38

1 Introdução

A solubilidade em água é um dos parâmetros mais importantes para atingir a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica para uma resposta farmacológica desejada (1). Geralmente, a administração mais preferida e altamente aceitável é a via oral, devido à facilidade de ingestão para muitas formas farmacêuticas (2). A baixa solubilidade aquosa é o maior problema encontrado no desenvolvimento de formas farmacêuticas. Cerca de 40% dos medicamentos comercializados e 90% dos medicamentos em desenvolvimento apresentam baixa solubilidade em água (3).

Para resolver este problema, foram estudados e reportadas na literatura diferentes técnicas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis (1). Os fármacos amorfos são os mais estudados, capazes de aumentar significativamente a solubilidade, mas têm como desvantagem que são termodinamicamente instáveis. Nos últimos anos, os fármacos coamorfos têm sido uma nova abordagem de formulação (3) com uma solução aparente a este problema.

Esta monografia inicia-se com a referência de um sistema de classificação de fármacos que tem por base a sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal, porque o conhecimento desta classificação vai criar a necessidade de descobrir novas técnicas de produção que aumentem a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. Adicionalmente, descrevem-se os conceitos de solubilidade e dissolução junto com a relevância que isto implica na absorção dos fármacos.

Seguidamente, discutem-se diversas técnicas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis como as modificações físicas, químicas e outros métodos; no entanto, são abordadas as modificações físicas a que os fármacos podem ser sujeitos, de forma a contextualizar a importância dos sólidos coamorfos como técnica de incremento da solubilidade de fármacos em água, sendo que estes sólidos coamorfos podem ser classificados em fármaco-excipientes e fármaco-fármaco.

Posteriormente, são discutidos os diferentes aspetos no desenvolvimento das formulações coamorfos, incluindo os diferentes métodos para a preparação das mesmas, as diversas técnicas que têm sido usadas para caracterizar qualitativa e quantitativamente as suas propriedades físico-químicas (cristalinidade, miscibilidade, interações moleculares e mobilidade molecular), a estabilidade física e os desempenhos *in vitro* e *in vivo* pretendidos.

2 Objetivos

Objetivo geral:

- Identificar os diferentes métodos para a produção de fármacos coamorfos.

Objetivos específicos:

- Descrever os conceitos do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, solubilidade e dissolução.
- Definir as metodologias utilizadas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água.
- Analisar a estabilidade física dos fármacos coamorfos.
- Estudar o desempenho *in vitro* e *in vivo* dos fármacos coamorfos.

3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS)

É um sistema com base científica, desenvolvido por Amidon et al. para classificar os fármacos de acordo com a sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal (4). Foi introduzido pela primeira vez no processo da toma de decisão regulatória no documento de orientação sobre formas farmacêuticas orais sólidas de liberação imediata: Aumento de escala e alterações pós-aprovação (5).

Segundo o sistema de classificação biofarmacêutica da *Food and Drug Administration* (FDA), os fármacos são divididos em quatro classes de acordo com os dois parâmetros mais importantes: solubilidade e permeabilidade (6) (Tabela 1).

Tabela 1. Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos (7)

Parâmetros	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Solubilidade	Elevada	Baixa	Elevada	Baixa
Permeabilidade	Elevada	Elevada	Baixa	Baixa

Esta classificação está associada à permeabilidade e solubilidade do fármaco, que identifica os principais parâmetros que controlam a absorção do mesmo (5, 8).

Os fármacos da classe I apresentam uma elevada permeabilidade e uma elevada solubilidade. A etapa limitante da solubilidade é a taxa de dissolução do fármaco e, se a dissolução for muito rápida, a taxa de esvaziamento gástrico torna-se a etapa determinante da absorção. Esses compostos (ex. metoprolol, diltiazem, verapamil e propranolol) são bem absorvidos e a sua absorção é geralmente maior do que a taxa de excreção (5, 8).

Os fármacos da classe II têm uma elevada permeabilidade, mas uma baixa solubilidade. A dissolução do fármaco *in vivo* é então uma etapa limitante da taxa de absorção, exceto quando a dose é muito elevada. A absorção dos fármacos da classe II (ex. glibenclamida, fenitoína, nifedipina, cetoprofeno, naproxeno, carbamezapina e cetoconazol) é geralmente mais lenta do que a da Classe I (5, 8).

No caso dos fármacos da classe III (ex. cimetidina, ranitidina, aciclovir, neomicina B, atenolol e captopril), a permeabilidade é um passo limitante da velocidade de absorção do fármaco (5, 8).

Geralmente, os fármacos da classe IV (ex. hidroclorotiazida, ritonavir e furosemida) apresentam problemas para administração oral eficaz (5, 8).

Uma substância é considerada altamente solúvel quando a sua dose terapêutica mais elevada for solúvel num volume igual ou inferior a 250 mL de um meio aquoso com pH compreendido entre 1,2 e 6,8 (segundo a guideline da FDA) (7); altamente permeável quando a biodisponibilidade absoluta for $\geq 85\%$ (7) com base na determinação do balanço de massa ou em comparação com uma dose de referência administrada por via intravenosa (9).

A BCS apresenta um novo paradigma na bioequivalência. De acordo com os princípios da BCS, certos medicamentos podem ser considerados para bioisenções (ou seja, aprovação do produto com base em testes de dissolução *in vitro* em vez de estudos de bioequivalência *in vivo*) (9). A BCS fornece bioisenções para medicamentos das classes I, II e III com algumas especificações indicadas nas guidelines da USFDA (US Food and Drug Administration) e da WHO (World Health Organization) (5).

Então, o papel principal deste sistema é facilitar o desenvolvimento farmacêutico, permitindo prever a performance dos fármacos *in vivo*, e determinar quais os fármacos que dispensam estudos de bioequivalência *in vivo*, onde as agências regulatórias reconhecem aos fármacos de classe I, que demonstram uma rápida dissolução *in vitro* (5, 10).

O conhecimento desta classificação cria a necessidade de descobrir novas técnicas de produção que aumentem a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, sendo os fármacos categorizados na classe II do BCS um grupo de especial interesse nesta perspetiva.

4 Solubilidade

A solubilidade de qualquer substância pode ser definida como a quantidade de uma substância que passou para a solução quando o equilíbrio é alcançado entre o soluto em solução e a substância em excesso (não dissolvida) a uma dada temperatura e pressão (5, 11).

Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.0, as substâncias podem ser classificadas quanto à sua solubilidade, para uma temperatura compreendida entre 15°C e 25°C (12) (Tabela 2).

No caso dos fármacos, a solubilidade é um dos parâmetros mais importantes para atingir as concentrações desejadas dos fármacos na circulação sistémica para alcançar a resposta farmacológica desejada (1, 2, 13).

Tabela 2. Solubilidade das substâncias (12)

Termos descritivos	Quantidades aproximadas do solvente, em mililitros, para uma grama da substância
Muito solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1.000
Muito pouco solúvel	De 1.000 a 10.000
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000

A via oral é a via de administração mais conveniente devido à sua facilidade de administração, alta adesão do utente, uma boa relação custo-efetividade, menos impedimentos de esterilidade e flexibilidade no design da forma farmacêutica (14).

Os fármacos pouco solúveis em água geralmente requerem altas doses para atingir concentrações plasmáticas terapêuticas após administração oral. A baixa solubilidade aquosa é o maior problema encontrado no desenvolvimento de novas formulações e muitas vezes causa uma biodisponibilidade insuficiente. Especialmente para os fármacos da classe II, de acordo com o BCS, a biodisponibilidade pode ser aumentada pelo aumento da solubilidade e da taxa de dissolução do fármaco nos fluidos gastrointestinais (1, 2, 14).

4.1 Processo de dissolução

A dissolução descreve o processo pelo qual as partículas do fármaco se dissolvem (11). Este processo pode implicar a quebra de ligações intermoleculares e, também, de ligações intramoleculares. Durante o processo de dissolução, as partículas do soluto estabelecem interações com as moléculas de solvente (15, 16).

A dissolução de uma substância num solvente pode ser descrita numa sequência de três passos: 1. separação das partículas (moléculas ou iões) de soluto; 2. afastamento das partículas de solvente para formar espaços que serão ocupados pelas moléculas de soluto; 3. estabelecimento de interações entre as partículas de soluto e solvente para formar a solução (15) (Figura 1).

A dissolução é importante para os profissionais de saúde, pois, para que os fármacos sejam absorvidos e tenham efeito fisiológico no corpo humano, eles devem estar em solução (1, 17). Para preparações sólidas, como comprimidos e supositórios, a taxa de dissolução afeta a rapidez com que o medicamento é absorvido pelo organismo (17).

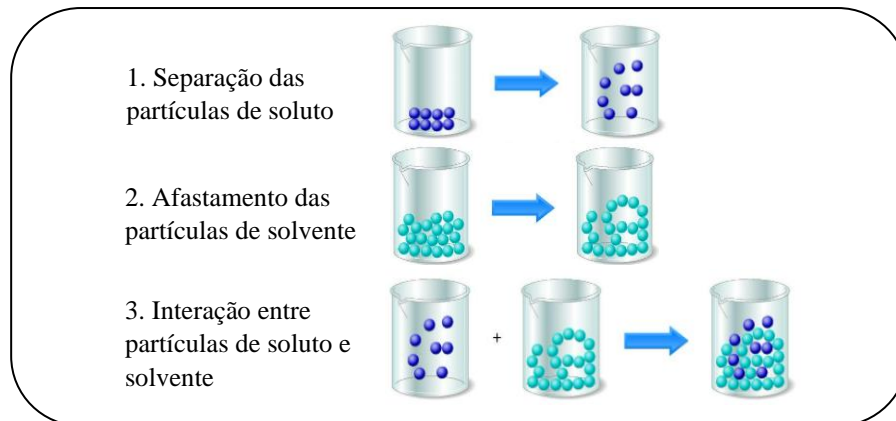


Figura 1. Representação esquemática do processo de dissolução (18)

O processo de dissolução de uma partícula de fármaco pode ser descrito em duas etapas. Primeiro, as moléculas do fármaco são libertadas da superfície da partícula para o meio de dissolução circundante, o que cria uma camada saturada e estagnada adjacente à superfície sólida da partícula. Depois disso, o fármaco libertado se difunde no volume do solvente, de regiões de alta para regiões de baixa concentração do fármaco (19).

5 Métodos para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água

Dependendo da sua solubilidade em água, cada fármaco possui um perfil diferente e único de libertação e de ação no alvo. Os fármacos pouco solúveis em água, assim como os que apresentam sérios efeitos colaterais, requerem uma tecnologia para a sua libertação em um alvo-específico (20). Diferentes estratégias têm sido exploradas, como formação de sais, dispersões sólidas e homólogos amorfos, entre outras, para modificar as propriedades físico-químicas dos fármacos (3, 21).

Os métodos para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água podem ser classificados em modificações químicas, modificações físicas e outros métodos (Tabela 3). A seleção do método depende da propriedade do fármaco, do local de absorção e das características da forma de dosagem necessária (1, 13, 22).

Tabela 3. Métodos para aumentar a solubilidade (1, 13)

Modificações físicas	Modificações químicas	Outros métodos
Redução do tamanho da partícula	Ajuste de pH	Tecnologias recorrendo a fluidos em estado supercrítico
Modificação do hábito cristalino	Hidrotrofia	Solubilização micelar
Dispersão sólida	Co-cristalização	
Complexação	Co-solvência	
Técnica criogénica	Formação de sal	
	Novos excipientes	

Nesta monografia vão ser abordadas as modificações físicas a que os fármacos podem ser sujeitos.

5.1 Modificações físicas

5.1.1 Redução do tamanho da partícula

Pode ser alcançada por micronização e nanonização (nanossuspensão) (13, 16, 22). A micronização dos fármacos é feita por técnicas de moinho, secagem por aspersão e liofilização (13, 16). Ao reduzir o tamanho da partícula, o aumento da área de superfície melhora as propriedades de dissolução do fármaco (16). Este processo foi aplicado na griseofulvina, progesterona, espironolactona e fenofibrato. Para cada fármaco, a micronização melhorou sua absorção digestiva e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e eficácia clínica (1, 16). A nanonização é outra técnica que consiste na dispersão coloidal submicrométrica de partículas puras de fármaco, que são estabilizadas pelo uso dos tensoativos (13, 16). Para produzir uma nanossuspensão, são usadas moinho húmido e homogeneização (13). A abordagem de nanossuspensão tem sido usada para fármacos como tarazepida, atovaquona, anfotericina B, paclitaxel e bupravaquona (16).

5.1.2 Dispersão sólida

O termo dispersão sólida refere-se a um grupo de produtos sólidos constituídos por uma matriz hidrofílica e um fármaco hidrofóbico, o que aumenta a dissolução do fármaco (1, 22, 23). Os transportadores hidrofílicos mais comumente usados para as dispersões sólidas incluem polivinilpirrolidona, polietilenoglicóis, Plasdona-S630, Tween-80, Docusato de sódio, Myrj-52, Pluronic-F68 e Lauril Sulfato de Sódio (16). Estas dispersões sólidas podem ser preparadas por numerosos métodos, como o método de extrusão por fusão a quente, o método de evaporação do solvente, o método de liofilização, entre outros (22, 23). A solubilidade de celecoxib, halofantrina e ritonavir pode ser melhorada pela dispersão sólida com o uso de transportadores hidrofílicos adequados como celecoxib com povidona (PVP) e ritonavir com gelucire (1).

5.1.3 Complexação

O complexo partilha uma conexão entre duas ou mais moléculas, que desenvolvem uma entidade, independente de um equilíbrio definido. Isso depende de forças comparativamente fracas, ou seja, pontes de hidrogénio, interações hidrofóbicas e forças de London (13). Existem

numerosos tipos de complexos e alguns são mais solúveis em água do que outros (24), como a complexação de inclusão (13, 24).

Os complexos de inclusão são formados pela inserção da molécula apolar ou da região apolar de uma molécula (conhecida como hóspede) na cavidade de outra molécula ou grupo de moléculas (conhecida como hospedeira). As moléculas hospedeiras mais usadas são as ciclodextrinas (16). O complexo de ciclodextrina com o clofibrato, rofecoxib, melarsoprol, celecoxib, ciclosporina A e taxol, vai melhorar a solubilidade do fármaco (13).

5.1.4 Técnica criogénica

As técnicas criogénicas foram desenvolvidas para aumentar a velocidade de dissolução de fármacos por meio da formulação de partículas de fármaco nanoestruturadas e amorfas com um alto grau de porosidade em condições de temperatura muito baixa. Após o processamento criogénico, uma infinidade de diferentes métodos de secagem, como liofilização atmosférica, liofilização e liofilização por atomização, podem ser usados para obter o pó seco (1, 13, 16, 22).

5.1.4.1 Congelamento por atomização nos líquidos criogénicos (SFL)

Incorpora o impacto líquido-líquido direto entre a solução de alimentação automatizada e o líquido criogénico para fornecer atomização intensa em microgotículas e, conseqüentemente, taxas de congelamento significativamente mais rápidas (1, 16). As partículas congeladas são então liofilizadas para ficarem secas (16).

5.1.4.2 Congelamento por atomização em vapor sobre líquido (SFV/L)

Nesta técnica, as gotículas atomizadas normalmente começam a congelar na fase de vapor antes de entrarem em contacto com o líquido criogénico. À medida que o solvente congela, o fármaco torna-se supersaturado nas regiões não congeladas da gota atomizada, de modo que as partículas finas do fármaco podem nuclear e crescer. Estas partículas finas têm uma alta molhabilidade (1, 16).

5.1.4.3 Congelamento ultra-rápido (URF)

É uma nova tecnologia criogénica que cria partículas de fármacos nanoestruturadas com uma área de superfície bastante aprimorada e uma morfologia de superfície desejada usando substâncias criogénicas sólidas. A aplicação da solução de fármacos na superfície sólida do substrato criogénico leva ao congelamento instantâneo e a liofilização subsequente (para remoção do solvente) forma um pó de fármaco micronizado com uma solubilidade melhorada (1, 16).

5.1.5 Modificação do hábito cristalino

Esta modificação pode ser através da formação de sais, polimorfos, solvatos, hidratos, formas amorfas e as mais recentes, cocristais e coamorfos (21).

Muitos fármacos podem ser cristalizados em sólidos com diferentes pontos de fusão e hábitos cristalinos, dependendo das condições de cristalização (25). Manipulando as condições de cristalização (uso de diferentes solventes ou alteração na agitação ou adição de outros componentes à solução cristalizadora do fármaco), é possível preparar cristais com diferentes arranjos de empacotamento; tais cristais são chamados de polimorfos (1). Os polimorfos são compostos que tem uma estrutura cristalina diferente, mas composição química semelhante (13, 26). O polimorfismo consiste na existência de um fármaco em múltiplas formas cristalinas e pode causar variações no ponto de fusão, densidade, estabilidade e solubilidade do fármaco, pois essas propriedades dependem da tendência de escape das moléculas de uma determinada estrutura cristalina (16, 25).

Os sólidos farmacêuticos (substâncias ativas e excipientes) podem ser cristalinos, amorfos (1, 25) ou coamorfos (27). No estado cristalino, as unidades moleculares constituintes encontram-se numa matriz fixa e rígida na rede cristalina. Estes podem existir na forma de polimorfos, solvatos ou hidratos. Os solvatos e hidratos são conhecidos como pseudopolimorfos (25, 28).

O estado amorfo consiste em arranjos desordenados de moléculas e não possui uma rede cristalina distinguível (25). O fármaco coamorfo é caracterizado como um fármaco sólido amorfo monofásico composto por componentes binários ou multicomponentes (27).

5.1.5.1 Polimorfo e pseudopolimorfo

Os polimorfos para o mesmo fármaco podem diferir nas suas propriedades físico-químicas, como a solubilidade, taxa de dissolução, ponto de fusão e estabilidade (1), o que pode levar a diferenças na biodisponibilidade e estabilidade (25). Portanto, avaliar o polimorfismo é uma parte importante do desenvolvimento de medicamentos (26).

O polimorfismo é um fenómeno comum pelo qual muitos fármacos podem cristalizar em estruturas polimórficas diferentes para aumentar a sua solubilidade (13). Alguns métodos como microscopia, difração de cristal único de raios X, ressonância magnética nuclear de estado sólido, espectroscopia de infravermelho e espectroscopia Raman, são usadas para estudar e identificar o polimorfismo dos fármacos (29).

Um exemplo da importância do polimorfismo na biodisponibilidade é o das suspensões de palmitato de cloranfenicol. Foi demonstrado que o polimorfo estável do palmitato de cloranfenicol produziu baixos níveis séricos, enquanto o polimorfo metaestável produziu níveis séricos muito mais altos quando a mesma dose foi administrada (1).

O pseudopolimorfismo é um termo que se refere a formas cristalinas com moléculas de solvente como parte integrante da estrutura (30). Nos pseudopolimorfos, os solvatos são a subclasse de cristal que apresenta quantidades estequiométricas de solventes na estrutura da molécula, e os hidratos caracterizam pseudopolimorfos onde a água é o solvente (31).

5.1.5.2 Cocristais

Um cristal consiste em átomos, iões ou moléculas dispostas numa rede ou num arranjo geométrico padrão que se repete continuamente em três dimensões (22).

De acordo com diferentes fontes bibliográficas, a formação de cocristais permite a modificação de propriedades físico-químicas fundamentais de produtos farmacêuticos, como a solubilidade, estabilidade em relação ao stresse térmico e de humidade, taxa de dissolução e compressibilidade (32).

Os cocristais farmacêuticos são formados por uma substância ativa do fármaco e um ou mais formadores de cocrystal, denominada coformador, sólidos em condições ambientais. (1, 32, 33, 34, 35). Um coformador é um componente que interage de forma não iónica com a substância ativa na rede cristalina, não é um solvente (incluindo água) e é tipicamente não volátil (36). As propriedades de um cocrystal dependem principalmente do coformador

selecionado e dos tipos de interações intermoleculares formadas durante o processo de cocristalização (32). Entre os tipos de interações intermoleculares estão as pontes de hidrogénio, empilhamento π e forças de van der Waals (34, 36).

Os cocristais são preparados por evaporação lenta de uma solução do fármaco contendo quantidades estequiométricas dos componentes (formadores de cocristais); no entanto, a sublimação, o crescimento a partir da fusão ou a moagem de dois ou mais formadores de cocristal sólido em um moinho de esferas também são metodologias adequadas (1).

Exemplo: o cocristal carbamazepina:sacarina demonstrou ser superior às formas cristalinas da carbamazepina isoladamente em termos de estabilidade, dissolução, estabilidade da suspensão e perfil de absorção oral nos cães (1, 35).

As tecnologias inovadoras, juntamente com a orientação regulatória abrangente, promoverão o desenvolvimento translacional dos cocristais farmacêuticos para aplicações de saúde. O mais provável é que mais medicamentos à base de cocristais estarão disponíveis comercialmente para os doentes no futuro (32).

5.1.5.3 Sólidos amorfos e coamorfos

A substância ativa e os excipientes numa forma de dosagem oral sólida podem existir em diferentes formas cristalinas ou podem ser amorfos (30).

A mudança da forma cristalina para a forma amorfa contribui para ter um estado de alta energia (23) pelo que esta última oferece a vantagem de maior solubilidade, mas sofrem de problemas de estabilidade, a menos que estabilizadores destinados a inibir o crescimento de cristais sejam incorporados na formulação (16). Uma possibilidade para melhorar a estabilidade da forma amorfa, é o desenvolvimento de formulações de dispersão sólida amorfa (25).

A tecnologia da dispersão sólida foi extensivamente estudada para desenvolver um transportador amorfo para aumentar a biodisponibilidade, solubilidade e taxa de dissolução de fármacos com baixa solubilidade em água. Aqui estão algumas técnicas para preparar dispersões sólidas amorfa: técnicas de processamento criogénico, liofilização, revestimento em leite fluidizado, secagem por aspersão, irradiação de micro-ondas, método de co-precipitação, fiação eletrostática, anti-solvente supercrítico, técnica HME, MeltrexTM, aglomeração por fusão e técnica de dispersão KinetiSolVR (13, 32). Mas esta tecnologia tem algumas desvantagens, pois existe a possibilidade de que durante o processamento (stresse mecânico) ou

armazenamento (stresse de temperatura e humidade), o estado amorfo possa recrystalizar. Isso pode resultar em menor solubilidade e taxa de dissolução (25, 27).

Nos últimos anos, os fármacos coamorfos têm sido uma nova abordagem de formulação em que o fármaco amorfo é estabilizado por meio de fortes interações intermoleculares por um coformador de baixo peso molecular e foi desenvolvida para melhorar os perfis de dissolução de fármacos pouco solúveis em água (3, 27). Este fármaco coamorfo é um fármaco sólido amorfo monofásico composto por componentes binários ou multicomponentes que podem ser categorizados em fármacos coamorfos fármaco-excipiente e fármaco-fármaco (21, 27, 37, 38) (Figura 2).

Nos fármacos coamorfos fármaco-excipiente, os excipientes podem ser ureia, açúcares, nicotinamida, aminoácidos e ácido carboxílico, entre outros (27, 38). Nos fármacos coamorfos fármaco-fármaco, dois componentes do fármaco podem muitas vezes efetivamente estabilizar um ao outro no estado amorfo, o que pode proporcionar a estabilidade física desejada e os perfis de dissolução em frações muito altas de fármaco. O pré-requisito essencial para alcançar a estabilidade física desejável de sólidos coamorfos é que os dois ou mais componentes sejam miscíveis ao nível molecular (27).

Os fármacos coamorfos podem ser estabilizados por vários mecanismos, incluindo formação de sal, interações por pontes de hidrogénio, interações π - π , mistura íntima e efeito antiplastificante (27).

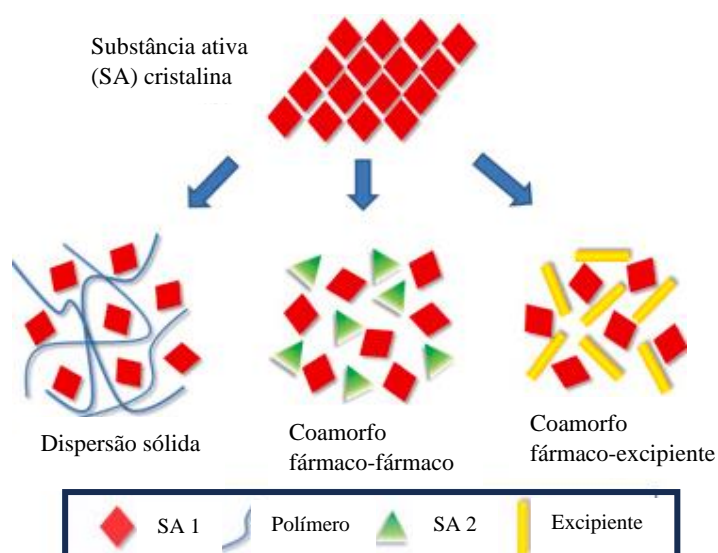


Figura 2. Classificação das misturas amorfas com base nos coformadores (27).

6 Fármacos coamorfos

O sistema de administração de fármacos coamorfos foi estabelecido como uma abordagem de formulação promissora para a administração de fármacos pouco solúveis em água, pois supera as limitações associadas à dispersão de um sólido amorfo (21, 27, 38). Os fármacos amorfos têm a vantagem de fornecer alta solubilidade, mas são termodinamicamente instáveis; enquanto os fármacos coamorfos podem exibir uma alta estabilidade e também fornecer uma alta solubilidade. Além disso, a co-amorfização ajuda a prevenir a recristalização durante o armazenamento ou em contato com fluidos biológicos, por meio de interações moleculares (3). A seleção de uma abordagem adequada para preparar formulações coamorfas é crucial para alcançar um desempenho satisfatório dos produtos finais (27).

Como mencionado na seção 5.1.5.3, os fármacos coamorfos podem ser classificados em fármacos coamorfos fármaco-excipiente e fármaco-fármaco, sendo estes últimos os mais importantes (27). No caso do fármaco-fármaco, dois fármacos relacionados farmacologicamente são estabilizados. A administração simultânea dos fármacos numa unidade de dosagem resulta numa melhor adesão do utente e excipientes mínimos (3). Além disso, têm sido considerados candidatos interessantes para terapia de combinação (39).

Exemplos de fármacos coamorfos investigados foram: naproxeno-cimetidina e cloridrato de indometacina-ranitidina para o alívio da dor e dos efeitos colaterais gastrointestinais dos AINEs, sinvastatina-glipizida para a hipercolesterolemia e diabetes em distúrbios metabólicos e tranilast-cloridrato de difenidramina como tratamento antialérgico/anti-inflamatório (3). Geralmente, os fármacos coamorfos destinam-se à administração oral e podem ser formulados em comprimidos ou cápsulas (37), mas há informações limitadas (40).

6.1 Métodos para a preparação de formulações coamorfas

Um desempenho aceitável da forma de dosagem final depende principalmente da escolha da abordagem adequada para preparar as formulações dos fármacos coamorfos (41). Em geral, a seleção do método de preparação é influenciada pelas propriedades das substâncias ativas, bem como pelos excipientes (estabilidade térmica, ponto de fusão e tendência à cristalização). Além disso, diferenças significativas na estabilidade física e no desempenho de dissolução das formulações coamorfas, resultam de diferentes métodos de preparação (27, 37, 41).

Os processos de produção podem ser divididos em termodinâmicos e cinéticos (3, 42). O primeiro tem como ponto de partida uma forma não cristalina termodinamicamente estável, ou seja, o fármaco fundido ou em solução e o coamorfo é obtido por *arrefecimento brusco* (*quenching*) ou precipitação, respetivamente. A via cinética envolve a conversão direta do sólido cristalino no seu estado amorfo e é obtido pela indução de defeitos cristalinos por ativação mecânica, como o método do moinho (3, 42).

De acordo com os mecanismos de formação, os fármacos coamorfos geralmente podem ser produzidos pela moagem por meio da ativação mecânica (moinho de bolas e moinho criogénico), evaporação do solvente (secagem por aspersão e liofilização) e técnicas envolvendo fusão (27, 37, 41, 43, 44) (Figura 3).

As técnicas utilizadas, como *arrefecimento brusco* (*quenching*), evaporação do solvente e moinho de bolas, são rápidas e fáceis e são adequadas para a triagem de pequenas amostras (3).

Nesta secção serão discutidos os métodos para a preparação dos fármacos coamorfos, referindo as suas características, vantagens e desvantagens.

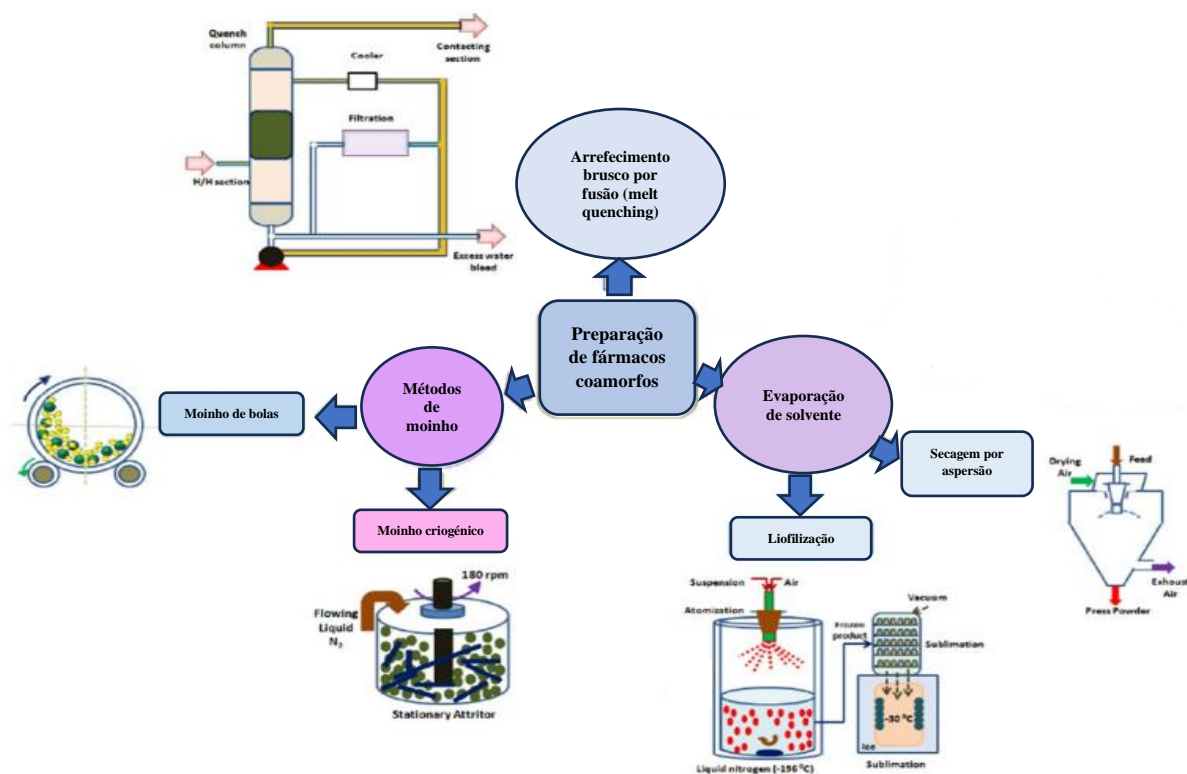


Figura 3. Métodos para a preparação de formulações coamorfas (3).

6.1.1 Métodos de moinho

Este método é o mais comumente aplicado para preparar fármacos coamorfos estáveis devido à facilidade de manuseio e degradação química mínima (se o processamento ocorrer numa baixa temperatura), além do alto rendimento em comparação com outras técnicas (41, 44).

As propriedades do produto final vão depender da temperatura de moagem e da estabilidade térmica do fármaco junto com a sua temperatura de transição vítrea (T_g) (37).

A ativação mecânica causa distorção da rede cristalina e pela mistura gradual dos componentes, leva a transições do estado cristalino para o coamorfo, mas pode ocasionar uma rutura incompleta deixando para trás regiões cristalinas ou pontos de alta energia que podem levar à recristalização ao longo do tempo ou à degradação térmica (3).

Alta pressão mecânica, homogeneidade, acúmulo de carga, questões de transformação de fase e temperatura são aspetos cruciais que devem ser controlados durante o processo (43).

Existem os métodos do moinho de bolas e do moinho criogénico (3, 27, 37, 43). Os benefícios do moinho de bolas incluem baixa degradação química e alta recuperação em comparação com outros métodos de preparação (37). A temperatura elevada, durante o moinho de bolas, eventualmente leva à recristalização (41). A eficiência do processo aumenta se a temperatura de moagem estiver abaixo da T_g do fármaco (37, 43). É por isso, que no moinho criogénico, o azoto líquido é usado para reduzir a temperatura do processamento (37). Os riscos de degradação e recristalização induzidas pelo calor podem ser evitados durante o processo de moinho criogénico (27, 41). Portanto, o método do moinho criogénico é considerado mais bem-sucedida do que o moinho de bolas para a produção dos fármacos coamorfos (41). No entanto, é um método trabalhoso, demorado e com grande possibilidade de contaminação devido à presença de impureza cristalina, ocasionada pela ativação mecânica (3, 37, 43).

6.1.2 Métodos de evaporação do solvente

Os fármacos ou excipientes cristalinos são dissolvidos num solvente orgânico comum, seguido pela rápida evaporação do solvente e a precipitação dos sólidos remanescentes para formar as formulações coamorfos (27). A taxa de remoção de solvente e a temperatura durante o processo de evaporação têm um efeito significativo na estabilidade, dissolução e tamanho de partícula do medicamento e, portanto, precisam de uma avaliação cuidadosa para assim

produzir formulações coamorfos com um desempenho farmacêutico desejável (27, 37). Além disso, o baixo rendimento e o alto custo de recuperação do solvente impõem limitações económicas a esse método (37).

Para o processo de secagem por aspersão, as distribuições e morfologias do tamanho de partícula desejadas podem ser frequentemente alcançadas controlando a composição da solução de aspersão, a formação de gotículas e as taxas de secagem (27). Este processo é escalável para escala industrial (45), onde Jensen et al. demonstrou que é mais viável nos fármacos coamorfos fármaco-aminoácido (37). Adicionalmente, é utilizado para a preparação de formulações coamorfos destinadas a comprimidos ou cápsulas e também deve ser notado que é um método conveniente para a preparação de pós para inalação, mas até agora, não há relatos de formulações coamorfos destinadas à inalação (45). No entanto, a preparação de formulações coamorfos por este método é limitada pela dificuldade em selecionar um solvente comum para ambos os constituintes (fármacos ou excipientes). Além disso, é provável que a presença do solvente residual induza a recristalização ou formação de solvato durante o armazenamento (3, 27, 37, 41).

O processo da liofilização pode ser usado para preparar sólidos coamorfos com baixa densidade e natureza porosa (27, 41). Envolve a redução da pressão para remover o solvente na substância ativa (43).

6.1.3 Método de *arrefecimento brusco por fusão (melt quenching)*

Neste método, as substâncias ativas e/ou excipientes são primeiro aquecidos até um estado líquido fundido no qual os componentes sofrem mistura intensiva. O líquido resultante é rapidamente arrefecido bem abaixo das temperaturas de fusão dos compostos para evitar a cristalização (27, 41). O arrefecimento rápido é apropriado para materiais que não se deterioram facilmente quando fundidos (43).

A extrusão por fusão a quente, é um processo contínuo único que funde ou amolece materiais a temperaturas elevadas, seguido de arrefecimento a jusante para produzir a fase solidificada (27). Este método é particularmente útil para desenvolver dispersões sólidas coamorfos da escala de laboratório para expansão futura ou comercialização (27). Como vantagem, não requer o uso de solventes, resultando num baixo nível de solvente residual e baixo risco de recristalização induzida por solvente (27, 46). Deve ser dada especial atenção durante este processo devido ao risco de degradação térmica dos compostos em altas

temperaturas da operação, muitas vezes necessárias para derreter fármacos e reduzir a viscosidade do líquido para extrusão (27).

6.1.4 Outros métodos

A impressão jato de tinta (dimetilsulfóxido, propilenoglicol e água) foi utilizada por Wickstrom et al. para a preparação da dispersão sólida co-amorfa indometacina-arginina. As formulações produzidas mostraram maior taxa de dissolução e podem oferecer um meio interessante para a preparação de sistemas personalizados de administração de medicamentos (oral e/ou orodispersível), desde que obstáculos associados à impressora, tinta e substrato possam ser superados (3, 45).

6.2 Caracterização

Uma variedade de técnicas convencionais e emergentes têm sido usadas para caracterizar qualitativa e quantitativamente as propriedades físico-químicas dos fármacos coamorfos (27). A maioria dos fármacos coamorfos costumam ser avaliados com pelo menos três técnicas diferentes (40). Algumas das propriedades físico-químicas dos fármacos coamorfos vão ser descritas nesta secção, como a cristalinidade, miscibilidade, interações moleculares e mobilidade molecular.

6.2.1 Cristalinidade

Os sólidos farmacêuticos coamorfos têm a tendência de cristalizar durante o processamento ou armazenamento, e quando ocorre, o desempenho das formulações coamorfos pode ser significativamente alterado. Portanto, várias técnicas têm sido utilizadas para determinar a cristalinidade de formulações coamorfos (27).

A cristalização em função da temperatura, humidade relativa, tempo e/ou pressão pode ser estudada usando a técnica de difração de raios-X de pó (XRPD) devido à sua flexibilidade instrumental (37). É uma técnica bem estabelecida para quantificar a percentagem de cristalinidade presente inicialmente ou quando induzida durante o processamento e armazenamento (27, 37).

A calorimetria diferencial de varrimento (DSC) na sua forma convencional é outro método amplamente utilizado na análise de propriedades de estado sólido de fármacos coamorfo (40) e na análise dos eventos térmicos associados às transições entre materiais amorfos e cristalinos (27). Um parâmetro importante usado para quantificar a cristalinidade é a mudança na capacidade de calor em T_g (27). A calorimetria diferencial de varrimento modulada (mDSC) também tem sido utilizada, pois resolve o problema de transições sobrepostas (3, 37). A mDSC tem sido usada para estudar a cristalização isotérmica/não isotérmica, percentagem de cristalinidade, entre outros (37).

A espectroscopia Raman, em geral, é baseada na interação entre a luz e a matéria. Tem sido utilizada nos produtos farmacêuticos, por exemplo, na detecção da distribuição do fármaco ou comportamento de cristalização em formas de dosagem (40).

Outras duas técnicas para quantificar a cristalinidade é a ressonância magnética nuclear no estado sólido (ss-NMR) (3, 37) e a espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) (37).

6.2.2 Miscibilidade

A miscibilidade de multicomponentes nas formulações coamorfos é um dos aspectos importantes relacionados à estabilidade física. Se os componentes forem miscíveis entre si, os efeitos dos estabilizadores podem ser totalmente explorados e uma boa estabilidade física pode ser alcançada. Em geral, uma T_g simples e clara de uma formulação coamorfa indica a miscibilidade dos componentes na mistura (27). A T_g pode ser calculada teoricamente pela equação de Gordon-Taylor que sugere um estado de miscibilidade ideal e ausência de interações entre os componentes (3, 41).

Os parâmetros de solubilidade, considerados como estimativas de similaridades moleculares, também podem ser medidos para avaliar a miscibilidade de componentes em formulações coamorfos (27). Encontram-se os parâmetros de solubilidade de Hansen (δ) (3, 27) que são amplamente aplicáveis (27).

O parâmetro de interação de Flory-Huggins (χ) tem sido usado para indicar a miscibilidade (3, 27, 37, 41) e podem ser usados para caracterizar as interações dos componentes dentro da mistura (27).

Algumas técnicas que têm sido utilizadas para determinar a miscibilidade são: espectroscopia Raman, ss-NMR, XRPD, DSC e FTIR (37).

6.2.3 Interações moleculares

Para a maioria dos fármacos coamorfos, o aumento da estabilidade física está associado a diferentes interações intermoleculares entre compostos misturados (21).

As interações moleculares nas formulações coamorfas têm sido extensivamente investigadas por várias técnicas distintas, como a FTIR, espectroscopia Raman e a ss-NMR (3, 27, 37, 41, 47). Qualquer uma destas técnicas detetam mudanças no estado sólido, como ligações de hidrogénio ou interações π - π , que são refletidas como mudanças de pico específicas de grupos funcionais (3, 37, 48).

6.2.4 Mobilidade molecular

O aumento da mobilidade molecular pode levar a fenómenos de separação de fases e recristalização e, assim, reduzir a estabilidade do fármaco coamorfo (42), pelo que é necessária uma diminuição da mobilidade para aumentar a estabilidade (conforme determinado pelo deslocamento de T_g) (49).

As técnicas que têm sido usadas para estudar a mobilidade molecular são: mDSC, ss-NMR, cromatografia gasosa invertida (IGC) e análise dinâmico-mecânica (DMA) (37).

6.3 Estabilidade física

Como mencionado na secção 5.1.5.3, os fármacos coamorfos são formados para melhorar a estabilidade física da forma amorfa do fármaco (3, 42).

No desenvolvimento dos fármacos coamorfos, a seleção do coformador é uma etapa crucial, pois decide o destino do produto final em termos de estabilidade e desempenho farmacêutico (37). Também é importante encontrar a razão molar ideal do fármaco com o coformador, porque várias literaturas demonstraram que pode afetar significativamente a estabilidade física destes fármacos coamorfos (27, 50). Normalmente, a razão molar de 1:1 representa o fármaco coamorfo mais estável de uma combinação distinta de duas moléculas pequenas (27, 51). Esta observação pode ser explicada pelo fato de que os dois compostos

formam um heterodímero por interações moleculares (27, 47, 52, 53). Resumindo, se um coformador adequado for selecionado e uma razão molar apropriada for determinada, o fármaco coamorfo é fisicamente estável durante os estudos de estabilidade por até meses (47).

A maior estabilidade física de misturas coamorfos quando comparadas com fármacos amorfos puros é atribuída principalmente a interações, como pontes de hidrogénio, interações π - π ou interações iónicas (40).

A estabilidade do fármaco coamorfo é causada principalmente por um aumento da temperatura de transição vítrea (T_g) e as dispersões homogéneas no nível molecular alcançadas pela mistura de alta energia (41).

É importante ressaltar que o método de preparação e a caracterização do fármaco coamorfo, detalhados na secção 6.1 e 6.2 respetivamente, afetarão a sua estabilidade (3, 21).

A fim de avaliar a qualidade e a segurança de uma formulação coamorfa, é necessário realizar testes de estabilidade. O objetivo destes testes é fornecer evidências de como a qualidade de um medicamento varia com o tempo sob a influência de uma variedade de fatores ambientais, como temperatura, humidade e luz, e assim estabelecer o prazo de validade para o fármaco e as condições de armazenamento recomendadas (54).

Geralmente, as substâncias dos fármacos coamorfos devem ser armazenadas numa baixa temperatura e num ambiente seco (55).

A estabilidade física dos fármacos coamorfos é investigada principalmente nas condições secas (58). A maioria dos testes da estabilidade física dos fármacos coamorfos relatados nas fontes bibliográficas científicas foram conduzidos nas condições secas, e só 18,7% dos fármacos coamorfos totalmente estudados também cobrem a estabilidade física nas condições húmidas (42, 56) (Figura 4).

Sob condições de armazenamento húmido, a humidade pode ser absorvida pelo fármaco coamorfo e influenciar os vários contribuintes para a estabilização, perturbando as interações moleculares, reduzindo a T_g , aumentando a mobilidade molecular e promovendo a separação e recristalização da fase amorfa-amorfa (56).

Neste sentido, foram investigados e produzidos alguns fármacos coamorfos fármaco-fármaco e fármaco-excipientes reportados na literatura (Tabela 4) (Tabela 5).

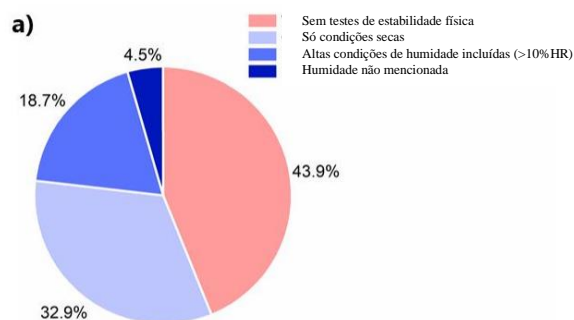


Figura 4. Percentagem de estudos que incluem ou não testes de estabilidade física e sob diferentes condições de humidade (43).

6.4 Desempenho *in vitro* e *in vivo* dos fármacos coamorfos

Como os fármacos coamorfos são formados com o objetivo de ter uma alta estabilidade amorfa, mas, em última análise, para aumentar a solubilidade do fármaco e consequente dissolução, é importante investigar o desempenho *in vitro* e *in vivo* destes fármacos (42).

6.4.1 Dissolução *in vitro*

A dissolução *in vitro* é um passo importante para verificar a estabilidade do estado da solução de um fármaco coamorfo (37). O desempenho da dissolução pode ser investigado em relação à taxa de dissolução, a aparente solubilidade do fármaco, a capacidade geral de obter supersaturação, bem como a manutenção da supersaturação (42).

Para alcançar perfis melhorados de dissolução, é essencial selecionar coformadores apropriados que possam inibir efetivamente a recristalização mediada por solução. Tem sido reportado na literatura que os coformadores de moléculas pequenas, que formam fortes interações específicas com as substâncias ativas, podem manter a supersaturação e ajudar a prevenir a cristalização da solução (27).

O uso de um coformador altamente solúvel em um fármaco coamorfo é sugerido como uma estratégia eficaz para facilitar a dissolução da substância ativa pouco solúvel em água, no entanto, uma solubilidade excessivamente alta pode mostrar um efeito negativo para a dissolução dos fármacos coamorfos (27).

Tabela 4. Fármacos coamorfo fármaco-fármaco reportados na literatura

Fármacos coamorfo fármaco-fármaco	Método de preparação	Mecanismo de formação	Razão molar	Análise do estado sólido	Estabilidade física	Ref.
Naproxeno-Cimetidina	MB	Interação π - π	1:1	DSC, FTIR, NMR, Raman, XRPD	> 7 meses para a razão molar mais estável (1:1) a 40°C (seco)	(40, 57, 58)
Indometacina-Naproxeno	ABF	Interação de pontes de hidrogénio	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 60 dias a 25°C (seco) para a razão molar 1:1	(40, 51, 59)
Sinvastatina-Glipizida	MB e MC	Efeito antiplastificante da glipizida	1:1	DSC, FTIR, XRPD	Todas as misturas recristalizaram em aprox. 4 meses, a estabilidade diminuiu com o aumento da temperatura/humidade	(40, 60)
Ritonavir-Indometacina	ES	Efeito antiplastificante	2:1	DSC, FTIR, XRPD	> 90 dias até 40°C (seco)	(61)
Nateglinida-Cloridrato de Metformina	MB	Interação de pontes de hidrogénio	1:1	DSC, FTIR, XRPD	45 dias a 40°C/75°C, temperatura ambiente	(62)
Curcumina-Artemisinina	ES	Interações moleculares, formação de um sistema miscível	1:1	DSC, FTIR, NMR, XRPD	15 dias a 40°C (75% HR)	(63)
Atenolol-Hidroclorotiazida	MC	Interação de pontes de hidrogénio	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 30 dias a 4 e 25°C (seco) para a razão molar 1:1	(64)
Cimetidina-Indometacina	MB, AB e ES	Interação molecular	1:1	DSC, FTIR, NMR, XRPD	Pelo menos 7 meses a 40°C (seco) para a razão molar 1:1	(65, 66, 67)

Tranilaste-Cloridrato de Difenidramina	AB	Interação molecular e mobilidade molecular reduzida	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 30 dias a 40°C (seco)	(68)
Indometacina-Cloridrato de Ranitidina	MB	Interação molecular	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 30 dias a 4 e 25°C (seco) e < 30 dias a 40°C (seco) para a razão molar 1:1	(69)
Cimetidina-Diflunisal	ES	Interação molecular	—	FTIR, NMR, XRPD	Não reportado	(70)
Atorvastatina-Carvedilol / Atorvastatina-Glibenclamida	ES	Interação molecular	1:1	DSC, FTIR, XRPD	Melhoria na estabilidade e biodisponibilidade de ambos os fármacos	(71)
Ritonavir-Quercetina	ES	Capacidade de formação vítrea da Quercetina	1:2	XRPD, DSC, FTIR	90 dias a 40°C (seco) para a razão molar 1:2	(72)
Ezetimiba-Indapamida	AB	Capacidade de formação vítrea da Indapamida	10:1	DSC, FTIR, XRD	Pelo menos 72 dias a aproximadamente 24°C (25% HR)	(40, 73)
Naproxeno-Aceclofenac	AB	Interação molecular	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 60 dias a 25°C (seco)	(74)

AB-Arrefecimento brusco; ABF-Arrefecimento brusco por fusão; DSC-Calorimetria diferencial de varrimento; ES-Evaporação de solvente; FTIR-Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier; HR-Humidade relativa; MB-Moinho de bolas; MC-Moinho criogénico; NMR-Ressonância magnética nuclear no estado sólido; Ref-Referência; XRD-Difração de raios-X; XRPD-Difração de raios-X de pó

Tabela 5. Fármacos coamorfo fármaco-excipientes reportados na literatura

Fármacos coamorfo fármaco-excipientes	Método de preparação	Mecanismo de formação	Razão molar	Análise do estado sólido	Estabilidade física	Ref.
Sacarina						
Repaglinida-Sacarina	ES	Interação de pontes de hidrogénio	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 3 meses a 40°C (75% HR)	(75)
Cloridrato de Lurasidona-Sacarina	ES	Interação de pontes de hidrogénio	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 60 dias a 25°C (60% HR)	(76)
Ácidos carboxílicos						
Clozapina-Ácido carboxílico	ES	Interação de pontes de hidrogénio	1:1,5	DSC, XRPD, FTIR	2 semanas a 40°C (75% HR)	(77)
β-Azelnidipina-Ácido maleico	MP e MAS	Interação de pontes de hidrogénio	1:1, 1:2	DSC, FTIR, NMR, XRPD	Não reportado	(78)
Sulfamerazina-Ácido deoxicólico / Sulfamerazina-Ácido cítrico	MC	Interação de pontes de hidrogénio / Sem interação molecular	1:1	FTIR, XRPD	< 14 dias a 4°C / > 4 meses a 4°C	(40, 79)
Loratadina-Ácido cítrico	ES	Interação de pontes de hidrogénio	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 3 meses a 25°C (0%-60% HR)	(80)
Nicotinamida						
Atorvastatina-Nicotinamida	ES	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	Não reportado	(81)
Aminoácidos						
Indometacina-Arginina	MB, SPA, IJT, liofilização	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, NMR, XRPD	Estável por vários meses a 40°C (seco)	(48, 82, 83, 84, 85, 86)

Carbamazepina-Triptofano	MB	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 6 meses a 40°C (seco)	(48, 84)
Indometacina-Fenilalanina-Arginina	MB	Interações moleculares	1:1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 6 meses a 40°C (seco)	(48, 84)
Naproxeno-Triptofano-Prolina	MB	Interação de pontes de hidrogénio	1:1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 332 dias em até 40°C (seco)	(87)
Glibenclamida-Serina	MC	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 6 meses a 4 e 40°C (0% HR), mas menos de 5 meses à temperatura	(40, 88)
Sinvastatina-Lisina	MC	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 5 meses a 4°C (0% HR), mas o aumento da temperatura ou humidade diminui a estabilidade	(40, 88)
Furosemida-Triptofano	MB	Interações moleculares	1:1	DSC, NMR, XRPD	Não reportado	(89, 90)
Carbamazepina-Fenilalanina-Triptofano	MB	Interações moleculares	1:1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 6 meses (40°C, seco)	(48, 84)
Cimetidina-Arginina	MB	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	< 4 semanas a 25 ou 40°C (seco)	(91)
Glibenclamida-Arginina	MC	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 18 meses em até 40°C (0-6% -HR)	(92)
Glibenclamida-Serina	MC	Interações moleculares	1:1	DSC, FTIR, XRPD	> 6 meses a 4 e 40°C (0% HR), mas menos de 5 meses à temperatura ambiente (60% HR)	(92)

DSC-Calorimetria diferencial de varrimento; ES-Evaporação de solvente; FTIR-Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier; HR-Humidade relativa; IJT-Impressão jato de tinta; MAS-Moinho assistido por solvente; MB-Moinho de bolas; MC-Moinho criogénico; MP-Moinho puro; NMR-Ressonância magnética nuclear no estado sólido; Ref-Referência; SPA-Secagem por aspersão; XRPD-Difração de raios-X de pó

Hatanaka et al. investigaram a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos coamorfos de Nifedipina-Cetoconazol preparados em diferentes razões molares. Na razão molar de 1:1 apresentaram dissolução e precipitação simultâneas dos componentes, o que é diferente quando preparados em diferentes razões molares. Esses dados sugerem que a interação de pontes de hidrogénio na solução aquosa desempenha um papel importante no aumento da dissolução do fármaco (93, 94).

6.4.2 Estudo farmacocinético e farmacodinâmico *in vivo*

O estudo *in vivo* é de grande importância para avaliar a bioperformance das formulações farmacêuticas. Até agora, em comparação com o estudo *in vitro*, trabalhos limitados foram realizados no desempenho *in vivo* das formulações coamorfos (27). A maioria dos estudos *in vivo* foram realizadas em ratos, exceto um que foi avaliado em humanos saudáveis (94).

Com base na literatura, a concentração máxima plasmática (C_{max}) e a área sob a curva concentração plasmática-tempo (AUC) dos fármacos pouco solúveis em água mostraram um aumento significativo nos fármacos coamorfos (27). Por exemplo, o fármaco coamorfo hidroclorotiazida (HCT) com atenolol (ATE), o valor C_{max} do HCT na forma coamorfa foi aumentado em 7,3, 2,8 e 1,7 vezes em comparação com o HCT cristalino, HCT amorfo e a respetiva mistura física, respetivamente (64) (Figura 5) (Tabela 6).

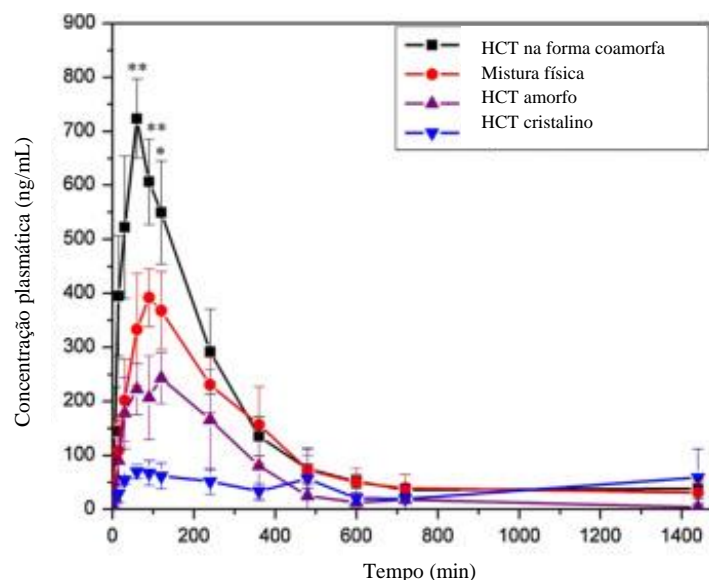


Figura 5. Concentração plasmática média de hidroclorotiazida (HCT) vs. perfil de tempo de HCT cristalino, HCT amorfo, HCT na forma coamorfa e respetiva mistura física (64).

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos de HCT em ratos após administração oral de HCT cristalino, HCT amorfo, mistura física (1:1) e formulação coamorfa (ATE-HCT 1:1) (64).

Parâmetros	HCT cristalino	HCT amorfo	Mistura física	HCT na forma coamorfa
C_{max} (µg.mL⁻¹)	0,10 ± 0,03	0,26 ± 0,05	0,43 ± 0,04	0,73 ± 0,07
T_{max} (min)	277,5 ± 234,0	115,0 ± 66,8	95,0 ± 22,6	70,0 ± 24,5
AUC_(0-24h) (µg.min.mL⁻¹)	56,8 ± 30,0	74,1 ± 24,6	136,0 ± 14,9	194,0 ± 14,8

O valor AUC_{0-24h} do HCT foi de 194 µg.min/mL, significativamente maior do que o da forma cristalina (3,4 vezes), forma amorfa (2,6 vezes) e mistura física (1,4 vezes) (64). Os resultados obtidos mostraram um aumento significativo na biodisponibilidade do fármaco coamorfo hidroclorotiazida-atenolol seguindo a ordem de intensificação: dispersão coamorfa > mistura física > fármaco amorfo > fármaco cristalino (3).

A continuação, observa-se alguns estudos reportados na literatura onde foram investigados os perfis de conteúdo plasmático *in vivo* (perfis farmacocinéticos) e os estudos *in vitro* dos fármacos coamorfos (Tabela 7).

Tabela 7. Visão geral dos estudos que investigam os perfis de conteúdo plasmático *in vivo* (perfis farmacocinéticos) e os estudos *in vitro* dos fármacos coamorfos (42).

Fármaco	Coformador	Razão molar	Estudo <i>in vitro</i>	Estudo <i>in vivo</i>	Ref.
Atorvastatina cálcica	Nicotinamida	1:1	Taxa de dissolução intrínseca e em pó aumentada em comparação com a mistura física	Ratos: o fármaco coamorfo aumentou o C _{max} em 2,25 vezes e AUC em 1,72 vezes em comparação com o fármaco cristalino	(42, 71)
Curcumina	Artemisinina	1:1	Taxa de dissolução intrínseca aumentada em comparação com a curcumina cristalina	Ratos: o fármaco coamorfo mostrou um C _{max} de 1005 µg/mL e uma AUC de 24.7 µg.h/mL; a curcumina cristalina não pode ser detetada no plasma	(63)
Ritonavir	Quercetina	1-2	-	Ratos: o fármaco coamorfo melhorou o C _{max} em 1,26 vezes e o T _{max} diminuiu 2 h em comparação com o fármaco cristalino; no entanto, não foi encontrado um aumento significativo na biodisponibilidade oral (AUC)	(72)
Talinolol	Naringina	1:1	-	Ratos: o fármaco coamorfo melhorou o C _{max} em 8,6 vezes, o T _{max} diminuiu 1,5 h e a AUC melhorou em 5,4 vezes em comparação com o fármaco cristalino	(95)
Olanzapina	Ácido ascórbico/ ácido cítrico/ácido tartárico	1:1, 1:2	Taxa de dissolução aumentada	Homens saudáveis: o fármaco coamorfo possui 115,83% de biodisponibilidade em comparação com um produto comercializado e mostrou uma desintegração mais rápida; NOTA: os fármacos coamorfos foram formulados como um filme oral com excipientes poliméricos	(96)
Loratadina	Ácido cítrico	1:1	Taxa de dissolução e solubilidade aumentada em comparação com o fármaco cristalino	Ratos: o fármaco coamorfo melhorou o C _{max} em 2,59 vezes em comparação com o fármaco cristalino. T _{1/2} diminuiu 2,5 h. A AUC melhorou em 2,45 vezes. Absorção aumentada de loratadina.	(80)

Naproxeno	Arginina	1:1	Taxa de dissolução intrínseca aumentada em comparação com o fármaco cristalino	Ratos: o fármaco coamorfo melhorou o C_{max} em 2,15 vezes e AUC em 1,5 vezes em comparação com o fármaco cristalino. Para o sal cristalino do fármaco coamorfo, nenhum aumento na biodisponibilidade foi observado, embora o desempenho <i>in vitro</i> tenha sido aumentado	(97)
Curcumina	Artemisinina	1:1	-	Ratos: o fármaco coamorfo mostrou um C_{max} de 1,23 $\mu\text{g/mL}$, um T_{max} de 30 min e uma AUC de 3,68 $\mu\text{g.h/mL}$. A curcumina do fármaco cristalino não pôde ser detetada	(98)
Curcumina	Piperina	1:1	Taxa de dissolução em pó aumentada e maior supersaturação em comparação com o fármaco cristalino	Ratos: o fármaco coamorfo melhorou o C_{max} em 2,64 vezes para curcumina e 2,41 vezes para piperina. A AUC foi melhorada em 2,16 vezes e 1,92 vezes para os fármacos individuais	(99)
Ibrutinib	Sacarina	1:1	Taxa de dissolução aumentada e supersaturação	Ratos: o fármaco coamorfo aumentou o C_{max} em 2,9 vezes em comparação com o fármaco cristalino. AUC, T_{max} e $T_{1/2}$ não foram significativamente diferentes	(42, 100)
Atorvastatina	Naringina	1:1	Taxa de dissolução aumentada e supersaturação (mas precipitação rápida após 30 min)	Ratos: o <i>arrefecimento brusco por fusão (melt quenching)</i> no fármaco coamorfo melhorou o C_{max} em 1,73 vezes em comparação com a mistura física. A AUC não foi considerada significativamente diferente. A evaporação do solvente no fármaco coamorfo melhorou o C_{max} em 1,73 vezes e a AUC em 3,3 vezes em comparação com a mistura física.	(101)
Docetaxel	Bicalutamida	1:1	Taxa de dissolução aumentada para ambos os fármacos, mas a supersaturação só alcançada para docetaxel	Ratos: o fármaco coamorfo melhorou o C_{max} em 8,8 vezes e AUC em 11,8 vezes para docetaxel em comparação com o fármaco cristalino. O C_{max} melhorou em 3,3 vezes e AUC em 3,2 vezes para bicalutamida em comparação com o fármaco cristalino	(102)

AUC-Área sob a curva; C_{max} -Concentração máxima; Ref-Referência; $T_{1/2}$ -Tempo médio; T_{max} -Ponto de tempo de concentração máxima

7 Conclusão

O aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água tem sido um obstáculo no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Por isso, existem diversas estratégias para conseguir este aumento, como é o caso da modificação do hábito cristalino. Esta modificação pode ser feita através da formação de sais, polimorfos, solvatos, hidratos, formas amorfas e as mais recentes que englobam os cocristais e coamorfos.

Os fármacos amorfos são muito estudados já que têm a vantagem de fornecer alta solubilidade, mas são termodinamicamente instáveis. Na última década, demonstrou-se que os fármacos coamorfos têm sido uma nova abordagem muito eficiente para a administração de fármacos pouco solúveis em água, pois supera as limitações associadas aos fármacos amorfos. A seleção de uma abordagem adequada para preparar formulações coamorfos é indispensável para alcançar um desempenho satisfatório dos produtos finais.

Um passo importante é selecionar o método de preparação, o qual é influenciada pelas propriedades das substâncias ativas, bem como pelos excipientes (estabilidade térmica, ponto de fusão e tendência à cristalização). Como referido nesta monografia, o método do moinho de bolas é o mais comum devido à facilidade de manuseio e degradação química mínima (se o processamento ocorrer numa baixa temperatura), além do alto rendimento em comparação com outras técnicas.

Também é preciso avaliar as características físico-químicas dos fármacos coamorfos (cristalinidade, miscibilidade, interações moleculares e mobilidade molecular) através de pelo menos três técnicas diferentes. Segundo diversos estudos reportados na literatura e como mostrado nesta monografia, os mais utilizados são: Calorimetria diferencial de varrimento (DSC), Espectroscopia de infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) e Difração de raios-X de pó (XRPD).

No desenvolvimento dos fármacos coamorfos, a seleção do coformador e a determinação da razão molar apropriada é uma etapa crucial, pois decide o destino do produto final em termos de estabilidade e desempenho farmacêutico. Normalmente, a razão molar de 1:1 representa o fármaco coamorfo mais estável de uma combinação distinta de duas moléculas pequenas.

A fim de avaliar a qualidade e a segurança de uma formulação coamorfa, é necessário realizar testes de estabilidade para fornecer evidências de como a qualidade de um medicamento varia com o tempo sob a influência de uma variedade de fatores ambientais, como temperatura,

humidade e luz, e assim estabelecer o prazo de validade para o fármaco e as condições de armazenamento recomendadas. A estabilidade física dos fármacos coamorfos é investigada principalmente nas condições secas.

Por último, é indispensável realizar investigações do desempenho *in vitro* e *in vivo* destes fármacos. A dissolução *in vitro* é um passo importante para verificar a estabilidade do estado da solução de um fármaco coamorfo enquanto o estudo *in vivo* é de grande importância para avaliar a bioperformance das formulações farmacêuticas.

Embora a pesquisa sobre os fármacos coamorfos tenha aumentado continuamente nas últimas décadas e mais de 100 estudos tenham sido publicados, desafios consideráveis no desenvolvimento de formulações coamorfas ainda precisam ser resolvidos. É preciso continuar com a realização de mais investigações com o objetivo de encontrar melhores soluções que contribuam não só para o aumento da solubilidade do fármaco, como também para o aumento da sua estabilidade e, portanto, da sua eficácia. Portanto, também será necessária uma compreensão mais profunda do mecanismo de estabilização, os seus comportamentos de dissolução, farmacocinética e farmacodinâmica.

Referências bibliográficas

1. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharm.* Jul 2012;(2012):195727.
2. Dhillon B, Goyal NKr, Malviya R, Sharma PK. Poorly Water Soluble Drugs: Change in Solubility for Improved Dissolution Characteristics a Review. *Global Journal of Pharmacology.* Fev 2014;8(1):26-35.
3. Karagianni A, Kachrimanis K, Nikolakakis I. Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics.* Jul 2018;10(3):98.
4. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* Mar 1995;12(3):413-20.
5. Chavda HV, Patel CN, Anand IS. Biopharmaceutics Classification System. *Syst Rev Pharm.* Fev 2010;1(1):62-69.
6. Oliveira R, Santos D, Coelho P. Ciclodextrinas: formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde.* Porto. ISSN 1646-0480. 2009;6(2009):70-83.
7. FDA/CDER/CBER. M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers. Guidance for Industry. ICH. Mai 2021.
8. Reddy BK, Karunakar A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. *Dissolution Technologies.* Fev 2011;18(1):31-37.
9. FDA/CDER. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. *Biopharmaceutics.* Dez 2017.
10. Benet LZ. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *J Pharm Sci.* 2013;102(1):34-42.
11. Aulton ME, Taylor K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines.* 4 ed. Elsevier Health Sciences; 2013.
12. *Farmacopeia Portuguesa IX.* 9ª edição. INFARMED; 2010.
13. Bhalani DV, Nutan B, Kumar A, Chandel A. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines.* Set 2022;10(9):2055.
14. Krishnaiah Y. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *J Bioequivalence Bioavailab.* 2010;2(2):28–36.
15. Lima LS. Dissolução. *Rev. Ciência Elem.* Dez 2014;2(04):272.
16. 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. *J Adv Pharm Educ Res.* 2012;2(1):32-67.
17. Lu JX, Tupper C, Murray J. *Biochemistry, Dissolution and Solubility.* Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431100/>
18. Barros M, Santos N. *Propriedades das soluções.* Universidade Federal de Itajubá. Engenharia de Computação. 2010.

19. Dahlgren D, Lennernäs H. Oral Drug Delivery, Absorption and Bioavailability. *Comprehensive Pharmacology*. 2022;406-437.
20. Durán N, Durán M, Tasic L, Marcato P. Tecnologia de nanocristais em fármacos. *Quim Nova*. 2010;33(1):151-158.
21. Ainurofiq A, Mauludin R, Mudhakhir D, Soewandhi SN. A Novel Desloratadine-Benzoic Acid Co-Amorphous Solid: Preparation, Characterization, and Stability Evaluation. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):85.
22. Batrisyia RN, Janakiraman AK, Ming LC, Uddin AB, Sarker ZI, Bin LK. A Review On The Solubility Enhancement Technique For Pharmaceutical Formulations. *Nat Volatiles Essent Oils*. 2021;8(4):3976-3989.
23. Nikghalb LA, Singh G, Singh G, Kahkeshan KF. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. *J Appl Pharm Sci. Out* 2012;2(10):170-175.
24. Loftsson T. Drug solubilization by complexation. *Int J Pharm. Out* 2017;531(1):276-280.
25. Paaver U. New perspectives for the amorphization and physical stabilization of poorly water-soluble drugs and understanding their dissolution behavior [Dissertation]. Estónia: Universidade de Tartu. Faculdade de Medicina; 2015.
26. Polymorphism of Drugs. Shimadzu Corporation. LAAN-A-TA-E016. 2017.
27. Shi Q, Moinuddin SM, Cai T. Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(1):19-35.
28. Lee EH. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian J Pharm Sci*. 2014;9(4):163-175.
29. Chistyakov D, Sergeev G. The Polymorphism of Drugs: New Approaches to the Synthesis of Nanostructured Polymorphs. *Pharmaceutics*. Jan 2020;12(1):34.
30. Saifee M, Inamdar N, Dhamecha DL, Rathi AA. Drug Polymorphism: A Review. *Int J Health Res. Dez* 2009;2(4):291-306.
31. Vippagunta SR, Brittain HG, Grant DJ. Crystalline solids. *Adv Drug Deliv Ver*. Mai 2001;48(1):3-26.
32. Ngilirabanga JB, Samsodien H. Pharmaceutical co-crystal: An alternative strategy for enhanced physicochemical properties and drug synergy. *Nano Sel*. 2021;2(3):512-526.
33. Portell A, Barbas R, Prohens R, Puigjaner C. Cocristales farmacéuticos: El nuevo reto. *Farmaceutico. Set* 2009;419:42-54.
34. Yadav AV, Shete AS, Dabke AP, Kulkarni PV, Sakhare SS. Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients. *Indian J Pharm Sci*. Jul 2009;71(4):359-370.
35. Shan N, Zaworotko MJ. The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discov Today*. Mai 2008;13(9-10):440-446.
36. Guo M, Sun X, Chen J, Cai T. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(8):2537-2564.
37. Chavan RB, Thipparaboina R, Kumar D, Shastri NR. Co amorphous systems: A product development perspective. *Int J Pharm*. 2016;515(1-2):403-415.
38. Ruponen M, Rusanen H, Laitinen R. Dissolution and Permeability Properties of Co-Amorphous Formulations of Hydrochlorothiazide. *J Pharm Sci*. 2020;109(7):2252-2261.

39. Ruponen M, Kettunen K, Pires MS, Laitinen R. Co-Amorphous Formulations of Furosemide with Arginine and P-Glycoprotein Inhibitor Drugs. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):171.
40. Ojarinta R. The dissolution and formulation characteristics of co-amorphous systems [Dissertation]. Kuopio: Universidade da Finlândia Oriental. Faculdade de Ciências da Saúde; 2019.
41. Jaafar IS, Radhi AA. Co-Amorphous System: A promising Strategy for Delivering Poorly Water -Soluble Drugs. *Iraqi J Pharm Sci*. 2020;29(1):1-11.
42. Liu J, Grohganz H, Löbmann K, Rades T, Hempel NJ. Co-Amorphous Drug Formulations in Numbers: Recent Advances in Co-Amorphous Drug Formulations with Focus on Co-Formability, Molar Ratio, Preparation Methods, Physical Stability, In Vitro and In Vivo Performance, and New Formulation Strategies. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):389.
43. Soyata A. Impact of Preparation Method in Co-Amorphous System. *Sciences of Pharmacy*. 2022;1(1):47-55.
44. Kim D, Kim Y, Tin Y, Soe M, Ko B, Park S, et al. Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1318.
45. Laitinen R, Löbmann K, Grohganz H, Priemel P, Strachan CJ, Rades T. Supersaturating drug delivery systems: the potential of co-amorphous drug formulations. *Int J Pharm*. 2017;532(1):1-12.
46. Patil H, Tiwari RV, Repka MA. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(1):20-42.
47. Petry I. Novel formulation techniques for co-amorphous systems with special focus on in situ co-amorphisation [Dissertation]. Hamburgo: Universidade de Hamburgo. Faculdade de matemática, informática e ciências naturais; 2019.
48. Löbmann K, Laitinen R, Strachan C, Rades T, Grohganz H. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs--Part 2: molecular interactions. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;85(3 Pt B):882-888.
49. Ho R, Heng JY. A Review of Inverse Gas Chromatography and its Development as a Tool to Characterize Anisotropic Surface Properties of Pharmaceutical Solids. *KONA*. 2013;30:164-180.
50. Di R, Liu J, Grohganz H, Rades T. A Multivariate Approach for the Determination of the Optimal Mixing Ratio of the Non-Strong Interacting Co-Amorphous System Carvedilol-Tryptophan. *Molecules*. 2021;26(4):801.
51. Löbmann K, Laitinen R, Grohganz H, Gordon KC, Strachan C, Rades T. Coamorphous drug systems: enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol Pharm*. 2011;8(5):1919-1928.
52. Kissi EO, Kasten G, Löbmann K, Rades T, Grohganz H. The Role of Glass Transition Temperatures in Coamorphous Drug- Amino Acid Formulations. *Mol Pharm*. 2018;15(9):4247-4256.
53. Li B, Wang Y, Feng Y, Yuan D, Xu R, Jiang C, et al. Design and molecular insights of drug-active metabolite based co-amorphous formulation: A case study of toltrazuril-ponazuril co-amorphous. *Int J Pharm*. 2022;615:121475.
54. EMEA. Stability Testing of new Drug Substances and Products. CPMP/ICH/2736/99. Ago 2003.
55. Huihui G, Nana M, Tengfei Li, Jun H, Yuan G, Jianjun Z. Pharmaceutical co-amorphous – A newly defined single-phase amorphous binary system. *Progress in Chemistry*. 2014;26(2):478-486.
56. Liu J, Rades T, Grohganz H. The influence of moisture on the storage stability of co-amorphous systems. *Int J Pharm*. 2021;605:120802.

57. 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. *J Control Release*. 2009;136(1):45-53.
58. Yamamura S, Momose Y, Takahashi K, Nagatani S. Solid-state interaction between cimetidine and naproxen. *Drug Stability*. Jan 1996;1(3):173-178.
59. Beyer A, Grohgan H, Löbmann K, Rades T, Leopold CS. Influence of the cooling rate and the blend ratio on the physical stability of co-amorphous naproxen/indomethacin. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016;109:140-148.
60. Löbmann K, Strachan C, Grohgan H, Rades T, Korhonen O, Laitinen R. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012;81(1):159-169.
61. Dengale SJ, Ranjan OP, Hussen SS, Krishna BS, Musmade PB, Shenoy GG, 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. *Eur J Pharm Sci*. 2014;62:57-64.
62. Wairkar S, Gaud R. Co-Amorphous Combination of Nateglinide-Metformin Hydrochloride for Dissolution Enhancement. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(3):673-681.
63. Suresh K, Mannava MK, Nangia A. A novel curcumin–artemisinin coamorphous solid: physical properties and pharmacokinetic profile. *RSC Adv*. 2014;4:58357-58361.
64. Moinuddin SM, Ruan S, Huang Y, Gao Q, Shi Q, Cai B, et al. Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: Enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile. *Int J Pharm*. 2017;532(1):393-400.
65. Yamamura S, Gotoh H, Sakamoto Y, Momose Y. Physicochemical properties of amorphous precipitates of cimetidine–indomethacin binary system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;49(3):259-265.
66. 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. *J Pharm Pharmacol*. 2016;68(1):36-45.
67. Arnfast L, Kamruzzaman M, Löbmann K, Aho J, Baldursdottir S, Rades T, et al. Melt Extrusion of High-Dose Co-Amorphous Drug-Drug Combinations : Theme: Formulation and Manufacturing of Solid Dosage Forms Guest Editors: Tony Zhou and Tonglei Li. *Pharm Res*. 2017;34(12):2689-2697.
68. Ueda H, Kadota K, Imono M, Ito T, Kunita A, Tozuka Y. Co-amorphous Formation Induced by Combination of Tranilast and Diphenhydramine Hydrochloride. *J Pharm Sci*. 2017;106(1):123-128.
69. Chieng N, Aaltonen J, Saville D, Rades T. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;71(1):47-54.
70. Yamamura S, Gotoh H, Sakamoto Y, Momose Y. Physicochemical properties of amorphous salt of cimetidine and diflunisal system. *Int J Pharm*. 2002;241(2):213-221.
71. Shayanfar A, Jouyban A. Drug–Drug Coamorphous Systems: Characterization and Physicochemical Properties of Coamorphous Atorvastatin with Carvedilol and Glibenclamide. *J Pharm Innov*. 2013;8(4):218–228.
72. Dengale SJ, Hussen SS, Krishna BS, Musmade PB, Shenoy GG, Bhat K. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;89:329-338.
73. Knapik J, Wojnarowska Z, Grzybowska K, Jurkiewicz K, Tajber L, Paluch M. Molecular Dynamics and Physical Stability of Coamorphous Ezetimib and Indapamide Mixtures. *Mol Pharm*. 2015;12(10):3610-3619.

74. Ueda H, Muranushi N, Sakuma S, Ida Y, Endoh T, Kadota K, et al. A Strategy for Co-former Selection to Design Stable Co-amorphous Formations Based on Physicochemical Properties of Non-steroidal Inflammatory Drugs. *Pharm Res.* 2016;33(4):1018-1029.
75. Gao Y, Liao J, Qi X, Zhang J. Coamorphous repaglinide-saccharin with enhanced dissolution. *Int J Pharm.* 2013;450(1-2):290-295.
76. 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. *Cryst. Growth Des.* 2015;15(6):2920–2928.
77. Ali AM, Ali AA, Maghrabi IA. Clozapine-carboxylic acid plasticized co-amorphous dispersions: Preparation, characterization and solution stability evaluation. *Acta Pharm.* 2015;65(2):133-146.
78. Han Y, Pan Y, Lv J, Guo W, Wang J. Powder grinding preparation of co-amorphous β -azelnidipine and maleic acid combination: Molecular interactions and physicochemical properties. *Powder Technol.* 2016;291:110-120.
79. Gniado K, Löbmann K, Rades T, Erxleben A. The influence of co-formers on the dissolution rates of co-amorphous sulfamerazine/excipient systems. *Int J Pharm.* 2016;504(1-2):20-26.
80. Wang J, Chang R, Zhao Y, Zhang J, Zhang T, Fu Q, et al. Coamorphous Loratadine-Citric Acid System with Enhanced Physical Stability and Bioavailability. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(7):2541-2550.
81. Shayanfar A, Ghavimi H, Hamishekar H, Jouyban A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(4):577-587.
82. Wickström H, Palo M, Rijckaert K, Kolakovic R, Nyman JO, Määttänen A. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *Eur J Pharm Sci.* 2015;75:91-100.
83. Mishra J, Rades T, Löbmann K, Grohgan H. Influence of Solvent Composition on the Performance of Spray-Dried Co-Amorphous Formulations. *Pharmaceutics.* 2018;10(2):47.
84. Löbmann 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. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;85(3 Pt B):873-881.
85. 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. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;96:44-52.
86. ElShaer A, Khan S, Perumal D, Hanson P, Mohammed AR. Use of amino acids as counterions improves the solubility of the BCS II model drug, indomethacin. *Curr Drug Deliv.* 2011;8(4):363-372.
87. Jensen KT, Löbmann 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):416-435.
88. Laitinen R, Löbmann K, Grohgan H, Strachan C, Rades T. Amino acids as co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: physical properties and stability. *Mol Pharm.* 2014;11(7):2381-2389.
89. Jensen KT, Larsen FH, Cornett C, Löbmann K, Grohgan H, Rades T. Formation Mechanism of Coamorphous Drug-Amino Acid Mixtures. *Mol Pharm.* 2015;12(7):2484-2492.
90. Kasten G, Grohgan H, Rades T, Löbmann K. Development of a screening method for co-amorphous formulations of drugs and amino acids. *Eur J Pharm Sci.* 2016;95:28-35.
91. Wu W, Löbmann K, Rades T, Grohgan H. On the role of salt formation and structural similarity of co-formers in co-amorphous drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2018;535(1-2):86-94.

92. Ruponen M, Visti M, Ojarinta R, Laitinen R. Permeability of glibenclamide through a PAMPA membrane: The effect of co-amorphization. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;129:247-256.
93. Hatanaka Y, Uchiyama H, Kadota K, Tozuka Y. Improved solubility and permeability of both nifedipine and ketoconazole based on coamorphous formation with simultaneous dissolution behavior. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;65:102715.
94. Shi Q, Wang Y, Moinuddin SM, Feng X, Ahsan F. Co-amorphous Drug Delivery Systems: a Review of Physical Stability, In Vitro and In Vivo Performance. *AAPS PharmSciTech.* 2022;23(7):259.
95. 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. *Eur J Pharm Sci.* 2015;78:234-244.
96. Maher EM, Ali AM, Salem HF, Abdelrahman AA. In vitro/in vivo evaluation of an optimized fast dissolving oral film containing olanzapine co-amorphous dispersion with selected carboxylic acids. *Drug Deliv.* 2016;23(8):3088-3100.
97. Kasten G, Lobo L, Dengale S, Grohganz H, Rades T, Löbmann, K. In vitro and in vivo comparison between crystalline and co-amorphous salts of naproxen-arginine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;132:192-199.
98. Mannava MK, Suresh K, Bommaka MK, Konga DB, Nangia A. Curcumin-artemisinin coamorphous solid: Xenograft model preclinical study. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):7.
99. Wang R, Han J, Jiang A, Huang R, Fu T, Wang L, et al. Involvement of metabolism-permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient-free solid dispersions co-formed with piperine. *Int J Pharm.* 2019;561:9-18.
100. Shi X, Song S, Ding Z, Fan B, Huang W, Xu T. Improving the solubility, dissolution, and bioavailability of ibrutinib by preparing it in a coamorphous state with saccharin. *J Pharm Sci.* 2019;108(9):3020-3028
101. Nair A, Varma R, Gourishetti K, Bhat K, Dengale, S. Influence of preparation methods on physicochemical and pharmacokinetic properties of co-amorphous formulations: The case of co-amorphous atorvastatin: Naringin. *J Pharm Innov.* 2019;15(1):365-379.
102. Bohr A, Nascimento TL, Harmankaya N, Weisser JJ, Wang Y, Grohganz H, et al. Efflux inhibitor bicalutamide increases oral bioavailability of the poorly soluble efflux substrate docetaxel in co-amorphous anti-cancer combination therapy. *Molecules.* 2019;24(2):266.