

PRÉ-FORMULAÇÃO

Prof. Dr. Humberto G. Ferraz
FCF/USP

Conteúdo

- 1- Introdução
- 2- Propriedades do estado sólido
- 3- Impacto do polimorfismo na produção de medicamentos
- 4- Ensaio mais comuns em Pré-formulação

1- Introdução

A busca por formulações cada vez mais eficazes e seguras é o que impulsiona a Farmacotécnica e a elaboração de uma composição quali e quantitativa para cada produto a ser formulado constitui-se, na verdade, em um grande desafio.

Entretanto, direcionar todos os esforços na busca dos excipientes e dos processos mais adequados pode não ser suficiente para alcançar o citado desafio: não se pode descuidar, também, do fármaco a ser utilizado. Neste caso, a preocupação não está relacionada com as características farmacológicas do composto em questão, mas sim com as características físicas do material, que é, em geral, um sólido.

De fato, a desatenção para com este importante aspecto pode causar enormes prejuízos às indústrias farmacêuticas, como por exemplo, no célebre caso do Ritonavir[®].

Portanto, antes do desenvolvimento de uma forma farmacêutica é importante estudar e detalhar as características físico químicas do fármaco (em geral, como mencionado, um pó), estabelecendo sua solubilidade, estabilidade, propriedades de fluxo, dentre várias outras. Porém, uma das principais características a serem avaliadas na pré-formulação é, sem dúvida, a solubilidade, dada a sua relação com a biodisponibilidade.

A Pré-formulação é, portanto, a quantificação das propriedades físicas e químicas do fármaco, para que se possa proceder ao desenvolvimento do produto, de modo a garantir a sua estabilidade, segurança e eficácia, obtendo-se uma biodisponibilidade adequada do fármaco.

2. Propriedades do estado sólido

A grande maioria dos fármacos disponíveis na terapêutica apresentam-se sob o estado sólido e o conhecimento das propriedades físicas dos mesmos é de fundamental importância para o formulador, pois estas podem afetar o preparo e o desempenho do produto final no organismo.

É importante compreender que os sólidos utilizados como fármacos dividem-se, basicamente, em duas categorias:



Os sólidos amorfos são, do ponto de vista termodinâmico, bastante instáveis, o que lhes confere maior solubilidade. Entretanto, em função de sua instabilidade termodinâmica, tendem a originar, durante o armazenamento, formas mais estáveis (cristalinas), de menor solubilidade.

Por outro lado, os sólidos cristalinos representam estruturas muito bem definidas, apresentando maior estabilidade termodinâmica, porém, menor solubilidade. Os cristais podem assumir diferentes configurações e a sua aparência externa é chamada hábito cristalino existindo, assim, cristais em forma de agulhas, prismas, colunas, etc. É importante destacar que a forma do cristal irá exercer grande influência nas propriedades do material. Dentre os sólidos cristalinos existem, ainda, cristais que contêm quantidades estequiométricas de solvente de cristalização, denominados solvatos.

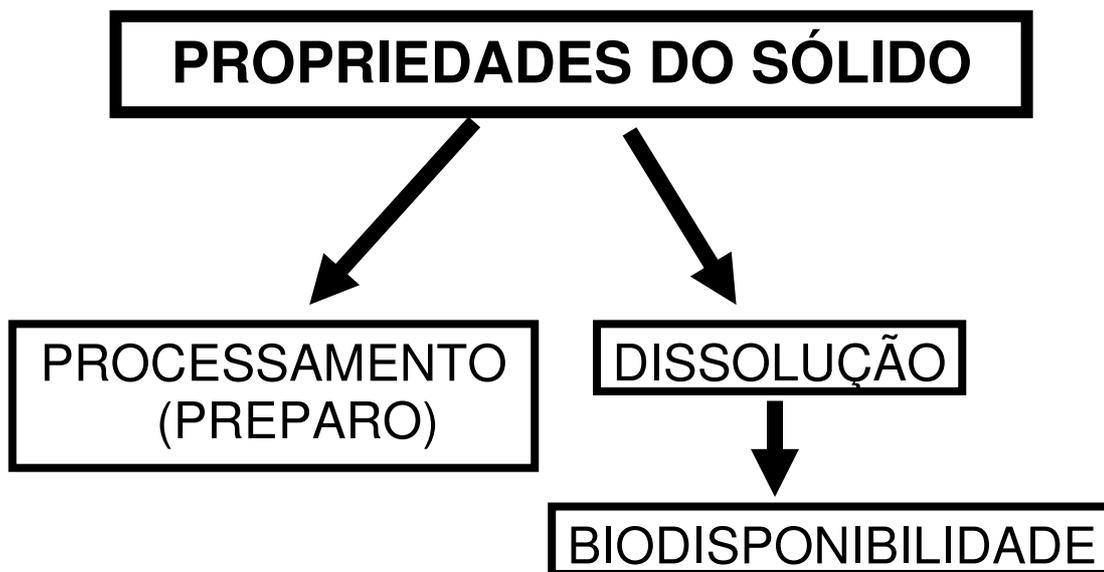
Outro aspecto muito importante em relação aos sólidos cristalinos é o fato de que algumas substâncias podem apresentar-se sob diferentes formas cristalinas, dando origem ao chamado polimorfismo. Isto pode representar um grande problema para a indústria farmacêutica na medida em que polimorfos apresentam, rigorosamente, as mesmas características químicas, porém, suas características físicas podem variar de modo bastante acentuado.

Se considerarmos, por exemplo, que dois polimorfos de um mesmo fármaco podem apresentar solubilidades muito diferentes, é possível que estes apresentem biodisponibilidade diferente, mesmo quando são incluídos em uma mesma

formulação. Esta é, sem dúvida, uma das maiores preocupações em relação ao polimorfismo.

3. Impacto do polimorfismo na produção de medicamentos

As propriedades do material sólido podem impactar a produção farmacêutica em, basicamente, duas vias, conforme ilustrado a seguir:



Em relação ao processamento, é comum dois polimorfos apresentarem propriedades de fluxo e densidade diferentes, o que pode dar origem a dificuldades na compressão de comprimidos e no enchimento de cápsulas, por exemplo. Outro aspecto relevante é a possibilidade do surgimento de polimorfos durante a produção das formas farmacêuticas nas operações de secagem, moagem, granulação úmida, etc.

Por outro lado, o impacto do polimorfismo na biodisponibilidade decorre da diferença de solubilidade que as formas polimórficas podem apresentar entre si. Assim, quando maior a diferença de solubilidade entre polimorfos, maior será o risco da ocorrência de um problema de biodisponibilidade, quando da troca de uma forma polimórfica por outra. Este risco é maior para fármacos pouco solúveis e as indústrias farmacêuticas não podem negligenciar o problema.

4. Ensaio mais comuns em Pré-formulação

- Solubilidade
- Tamanho de partículas
- Ponto de fusão
- Pesquisa de polimorfismo
- Compatibilidade com excipientes
- Estabilidade
- Densidade
- Ângulo de repouso

A partir de uma série de ensaios executados nas matérias primas, o conjunto dos resultados deverá compor um documento, chamado de “Relatório de Pré-formulação”, de grande importância para o formulador, que deverá, então, utilizar as informações nele disponíveis para elaborar uma composição adequada para o produto.