



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Isabel Costa Cordeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cocristais iónicos: estratégia de desenvolvimento para ativos farmacêuticos sólidos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Elisa Rasteiro Silva e do Professor Doutor Ricardo Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Isabel Costa Cordeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cocristais iónicos: estratégia de desenvolvimento para ativos farmacêuticos sólidos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Elisa Rasteiro Silva e do Professor Doutor Ricardo Castro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Catarina Isabel Costa Cordeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016226412 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Cocristais iónicos: estratégia de desenvolvimento para ativos farmacêuticos sólidos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de julho de 2021.

Catarina Isabel Costa Cordeiro

(Catarina Isabel Costa Cordeiro)

*“Two roads diverged in a wood, and I—
I took the one less traveled by,
And that has made all the difference.”*

Robert Frost

Agradecimentos

Ao longo dos últimos cinco anos, vários foram os desafios que surgiram no meu percurso. Sei que o sucesso das minhas conquistas se deve também aos que me apoiaram e incentivaram em todos os momentos. A todos eles devo uma palavra de agradecimento.

Ao Professor Doutor Ricardo Castro, pelo cuidado, dedicação e profissionalismo com que me orientou na escrita desta Monografia. À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todo o corpo docente e não docente, pela excelência com que pautam o seu trabalho.

À Dra. Elisa Silva, à Dra. Teresa Grilo, à Dra. Rita Folhas, ao Dr. João Oliveira e à D. Eunice, pela forma como me acolheram, pelos conhecimentos transmitidos e pelos valores de equipa que inculcaram em mim.

À minha Mãe e à minha Irmã, por serem os meus pilares e por acreditarem em mim quando eu tive dúvidas. Esta conquista também é vossa.

Ao meu Pai, pelo apoio e por festejar efusivamente as minhas vitórias.

À Sara, pelo companheirismo, amizade e sessões de estudo. Obrigada por me apoiares em todas as decisões e por me ouvires sem julgar.

À Tatiana, pela amizade e apoio constante.

À Inês, mais que uma madrinha, uma amiga que o acaso me fez encontrar. Agradeço as palavras e os momentos que passámos juntas.

Ao Mineiro, ao Rafa, à Ana Maria e ao Paulo, pela presença insubstituível na minha vida. A todos os amigos e colegas que me acompanharam, agradeço por terem contribuído para estes 5 anos tão felizes!

Ao Blue, ao Óscar, ao Ruffi e ao Kiki, pela companhia nas infindáveis horas de estudo e por me ensinarem o que é o amor sem precisar de dizer uma palavra.

Ao Manuel, por sempre me ter dado a força que precisei para enfrentar os obstáculos que foram surgindo.

A todos, obrigada!

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Agradecimentos	5
Índice de Figuras.....	8
Índice de Tabelas.....	8
Lista de Abreviaturas	10
1 Introdução	11
2 Farmácia Guarda Inglesa	12
3 Análise SWOT	13
3.1 Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>)	13
3.1.1 Localização e contexto da farmácia	13
3.1.2 Desenvolvimento de ferramentas de comunicação	13
3.1.3 Integração na equipa da farmácia enquanto estagiária única	13
3.1.4 Contacto próximo com vasta gama de produtos ortopédico	14
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	14
3.2.1 Pouco aconselhamento na área da dermofarmácia e cosmética	14
3.2.2 Pouco contacto com produtos de puericultura	14
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	15
3.3.1 Participação em diversas formações.....	15
3.3.2 Duas versões do Sifarma 2000®	15
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	15
3.4.1 Pandemia de COVID-19.....	15
3.4.2 Proximidade a locais de venda de MNSRM	16
4 Casos Práticos.....	17
4.1 Caso I.....	17
4.2 Caso II.....	17
4.3 Caso III.....	18
5 Considerações Finais	19
6 Bibliografia	20

Parte II - Monografia " Cocristais iónicos: estratégia de desenvolvimento para ativos farmacêuticos sólidos"

Lista de Abreviaturas	22
Resumo.....	23
Abstract.....	24
1. Introdução	25
2 Cocrystal: suas diferenças para sal, solvato, hidrato, cocrystal solvato, sal de cocrystal e sal de cocrystal solvato.....	26
3 Evolução da investigação de cocristais	28
4 Desenvolvimento de um cocrystal farmacêutico	30
4.1 Seleção do coformador	30
4.2 Descoberta	31
4.3 Caracterização dos cocristais	32
4.4 Estudo das propriedades.....	32

4.5	Estudos de farmacocinética.....	32
4.6	Desenvolvimento da formulação	32
4.7	Produção em grande escala.....	33
4.8	Aspetos regulamentares.....	33
5	Ferramentas analíticas para a caracterização de cocristais	34
5.1	Difração de Raios-X.....	34
5.2	Espectroscopia Vibracional.....	34
5.3	Análise Térmica.....	35
6	Cocristais iónicos	36
7	Casos de cocristais iónicos	36
7.1	Cocrystal iónico solvato- Entresto®	37
7.2	Cocristais de LISPRO no tratamento da Doença de Alzheimer.....	38
7.3	Cocristais iónicos de vinpocetina	40
8	Conclusão.....	42
9	Bibliografia	44

Índice de Figuras

Figura 1 - Subclasses de estados sólidos, segundo a EMA26

Figura 2 - Estrutura molecular do LCZ69637

Figura 3 - Testes realizados nos camundongos40

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cocrystalis aprovados pela FDA, suas indicações e composição29

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação da Dra. Elisa Rasteiro Silva

Lista de Abreviaturas

COVID-19 – Doença de Coronavírus 2019

FGI – Farmácia Guarda Inglesa

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I Introdução

O farmacêutico é um profissional com conhecimentos especializados no medicamento¹ e desempenha, em contexto de farmácia comunitária, um vasto leque de funções que englobam, entre outras, a gestão, otimização e revisão da terapêutica, de forma a promover o uso racional do medicamento e, conseqüentemente, a saúde pública.

A farmácia comunitária representa, muitas vezes, o local onde ocorre o primeiro contacto do utente com um profissional de saúde.² Assim sendo, este é um local no qual o farmacêutico pode tirar proveito do contacto próximo que se estabelece, respondendo de forma eficiente e proativa às necessidades de quem a ele recorre.

O estágio curricular representa a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Neste, pretende-se que o estudante coloque em prática, em contexto real, os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares constantes do plano de estudos dos anos anteriores.

Assim sendo, torna-se essencial o contacto dos estudantes com esta realidade, proporcionado no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária, de forma a promover uma aprendizagem e crescimento contínuos, essenciais para a posterior entrada no mercado de trabalho.

O presente relatório incide sobre o estágio curricular por mim realizado na Farmácia Guarda Inglesa (FGI), que teve início no dia 11 de janeiro de 2021 e término no dia 7 de maio de 2021, perfazendo um total de 810 horas.

2 Farmácia Guarda Inglesa

A Farmácia Guarda Inglesa encontra-se estrategicamente localizada na Avenida Guarda Inglesa, perto da Baixa de Coimbra e de superfícies comerciais.

A entrada faz-se através de uma porta ao nível do passeio exterior, o que facilita o acesso de pessoas com mobilidade reduzida, como idosos ou utentes que se desloquem em cadeiras de rodas. A porta apresenta um postigo e um corta-vento para que a espera seja mais confortável. Quando entra na farmácia, o utente depara-se com quatro balcões de atendimento e vários lineares, onde se podem encontrar produtos de dermofarmácia e cosmética, produtos de puericultura, suplementos alimentares, alguns produtos de uso veterinário e óculos.

No que toca às instalações, a farmácia é composta por dois pisos: piso 0 e piso -1. No piso 0 localiza-se a sala de atendimento, o gabinete de atendimento ao público, o gabinete da Direção Técnica e o laboratório. É também neste piso que estão arrumados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), em gavetas, bem como outros artigos de *stock*, em prateleiras destinadas para o efeito. A receção de encomendas e gestão de *stock* é efetuada na zona de *backoffice*. No que toca ao piso -1, este constitui o armazém, onde estão guardados produtos que existem em maior quantidade.

O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 13h e das 14h às 19h30 de segunda a sexta-feira, e das 9h às 13h ao sábado.

3 Análise SWOT

A análise SWOT é feita a duas dimensões: interna, na qual são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*); e externa, que consiste em avaliar as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*)³ relativas ao meu estágio.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Localização e contexto da farmácia

Por se localizar numa zona tão movimentada e com tantas facilidades de acesso, a Farmácia Guarda Inglesa serve um grupo muito heterogéneo de utentes. Durante o meu período de estágio, tive a possibilidade de contactar com utentes de diversas faixas etárias e classes socioeconómicas. Esta diversidade populacional permitiu-me contactar com uma grande variedade de patologias e necessidades, enriquecendo bastante os meus conhecimentos.

3.1.2 Desenvolvimento de ferramentas de comunicação

É essencial que a mensagem pretendida seja transmitida com qualidade ao utente. Para esse efeito, o farmacêutico deve adaptar a sua abordagem ao contexto, fazendo uso do contacto visual e dando atenção à sua comunicação verbal e não-verbal.⁴

No decorrer do meu estágio fui tendo cada vez mais essa perceção, e empenhei-me no desenvolvimento constante das minhas capacidades sociais e de comunicação, de forma a executar um aconselhamento com qualidade, o que me enriqueceu a nível profissional e pessoal.

3.1.3 Integração na equipa da farmácia enquanto estagiária única

O bom ambiente de trabalho e a rápida integração na FGI foram, sem dúvida, um ponto bastante positivo. A equipa é composta por cinco elementos, que trabalham com base em valores de respeito, entreatuda e humildade.

O facto de ser a única estagiária, facilitou o processo de integração e aprendizagem, uma vez que a equipa estava inteiramente disponível para esclarecer as minhas dúvidas e auxiliar no desempenho das tarefas que me eram atribuídas.

Para além disso, fui incentivada e motivada por toda a equipa, que mostrou sempre confiança no meu trabalho, o que me fez sentir valorizada e apoiada.

3.1.4 Contacto próximo com vasta gama de produtos ortopédicos

Para além da componente de farmácia comunitária, a FGI dispõe ainda de um estabelecimento adjacente, a Ortese, que é composta por produtos de ortopedia.

Durante o estágio, tive contacto próximo com este tipo de produtos, e desenvolvi conhecimentos relativos aos mais diversos tipos de dispositivos médicos. Este foi um ponto bastante positivo, uma vez que sinto que esta área não foi muito abordada no plano de estudos do MICF.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Pouco aconselhamento na área da dermofarmácia e cosmética

A oferta de produtos de dermofarmácia e cosmética tem vindo a ser cada vez maior, tanto pelo surgimento de parafarmácias, como pelo exponencial aumento de compras *online* que se tem verificado em período de pandemia.

Apesar da variedade de produtos de dermofarmácia e cosmética na FGI, os utentes tendem a optar por recorrer a locais com preços mais competitivos. Por essa razão, sinto que não tive oportunidade de ter o contacto que gostaria com esta área.

3.2.2 Pouco contacto com produtos de puericultura

A FGI dispõe de alguma variedade de produtos de puericultura leve, que se destinam a aumentar o conforto e facilitar o desenvolvimento do bebé nos primeiros anos de vida. No entanto, a maioria das utentes já não se encontra na fase reprodutiva, fazendo com que haja uma procura relativamente baixa deste tipo de artigos. Assim sendo, tive menos contacto com esta área do que desejaria.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Participação em diversas formações

O farmacêutico deve manter-se informado a nível científico, ético e legal de forma a assumir a capacidade de prestar um serviço de excelência.

Ao longo dos meses em que estagiei, participei em formações das mais diversas áreas, que foram fundamentais para a consolidação de conhecimentos previamente adquiridos, bem como para a aquisição de novos conhecimentos. Desde o aconselhamento na cessação tabágica ao aconselhamento de suplementos de imunidade, vários foram os temas que tive a oportunidade de aprofundar.

3.3.2 Duas versões do Sifarma 2000[®]

O Sifarma 2000[®] é uma ferramenta que permite auxiliar na gestão da farmácia e no processo de atendimento, apresentando atalhos e um dicionário científico que garantem um bom aconselhamento ao utente.⁵

A FGI utiliza o Sifarma 2000[®] como ferramenta de gestão e atendimento, estando em processo de transição entre versões. Por essa razão, tive a possibilidade de trabalhar com as duas versões do programa, tendo também tido a oportunidade de participar em vários *webinars* subordinados ao tema, o que me permitiu conhecê-lo de forma mais detalhada.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Pandemia de COVID-19

A situação sanitária vivida a nível global, causada pela pandemia de COVID-19, acarretou algumas mudanças de logística na FGI. Todas as normas de segurança propostas pela Direção Geral de Saúde são seguidas de forma rigorosa pela equipa, pelo que se optou por suspender algumas das atividades anteriormente desenvolvidas na farmácia. As determinações de parâmetros bioquímicos foram suspensas por questões de segurança, o que me impossibilitou de realizar este tipo de procedimentos.

O contacto de proximidade com os utentes também ficou mais dificultado nestas circunstâncias, uma vez que o uso de máscaras e a presença de uma barreira de acrílico entre o farmacêutico e o utente torna difícil a comunicação.

3.4.2 Proximidade a locais de venda de MNSRM

A venda de MNSRM em parafarmácias ou outros locais constitui uma ameaça para as farmácias. O contexto económico que o país atravessa leva a que muitos utentes optem por adquirir esse tipo de produtos em locais que não farmácias, o que acarreta perigo, pois muitas vezes não recebem o aconselhamento devido, e não se tem em conta patologias do utente e interações entre certos suplementos ou medicamentos que este toma regularmente.

Para contornar esta situação, cabe ao farmacêutico diferenciar-se através de um aconselhamento baseado nos seus conhecimentos técnico-científicos, zelando sempre pelo bem-estar daqueles que a ele recorrem.

4 Casos Práticos

4.1 Caso I

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos, dirigiu-se à FGI para solicitar a «pílula do dia seguinte». Após alguma conversa, a utente revelou que fazia uso da pílula Minigeste® mas que se tinha esquecido de tomas nos dois dias anteriores, tendo tido relações sexuais desprotegidas nesse período. Quando a questioneei acerca da fase do ciclo menstrual, afirmou estar no décimo segundo dia.

Uma vez que a relação desprotegida tinha ocorrido há menos de 48 horas, aconselhei a toma da Postinor®, composta por 1,5mg de levonorgestrel, tendo reforçado a importância de que a sua toma deve ser feita o mais depressa possível.

Posteriormente, expliquei à utente o mecanismo de ação do levonorgestrel, tendo alertado para o facto de este tipo de método não ser 100% eficaz, e de apenas ter a capacidade de prevenir a gravidez decorrente da relação sexual desprotegida anterior, e não de relações desprotegidas subsequentes. Para além disso, informei que deveria continuar a toma da Minigeste® de forma normal, até ao fim do blíster, usando proteção adicional com preservativo nos 7 dias seguintes à toma da contraceção oral de emergência.

Por fim, transmiti que poderia haver alterações na hemorragia de privação seguinte, podendo ocorrer antecipação ou atraso de 1 ou 2 dias, e aconselhei a realização de um teste de gravidez caso houvesse um atraso superior a 5 dias.

4.2 Caso II

Um utente do sexo masculino, com cerca de 35 anos, dirigiu-se à FGI para solicitar «algo para os enjoos», uma vez que é jornalista e iria realizar uma reportagem num barco no dia seguinte.

Após ter questionado acerca de patologias ou uso de medicação habitual, o utente referiu ser saudável e não tomar qualquer tipo de medicação. Assim sendo, e visto que se tratava de um caso de enjoo de movimento, aconselhei a toma de Vomidrine®, composto por 50mg de dimenidrinato.

Para além disso, informei que o comprimido devia ser tomado com um pouco de água 30 minutos antes do início da viagem, e que deveriam ser evitados alimentos gordos e líquidos em excesso antes da mesma.

4.3 Caso III

Um utente do sexo masculino, com cerca de 20 anos, praticante de natação, dirigiu-se à FGI para solicitar «algo para a comichão e desconforto no pé». Relatou um desconforto geral no pé, com prurido e descamação intensos entre os dedos, associados a mau cheiro, e disse ter o costume de andar descalço no balneário.

Uma vez que este relato remete para pé de atleta, recomendei a aplicação diária, preferencialmente à noite, de Canesten Unidia[®], um creme constituído por 10mg/g de bifonazol, por um período de 3 semanas. Para além disso, aconselhei o utente a usar sempre chinelos no balneário e a secar sempre os pés com cuidado, especialmente entre os dedos, bem como a lavar as toalhas com frequência. Por fim, referi que quando a infeção estivesse resolvida, o utente poderia aplicar diariamente Canesten[®] pó nos sapatos e meias, por ser um produto que absorve a humidade e mantém a pele seca, prevenido reinfeções.

5 Considerações Finais

A realização deste estágio foi essencial para a consolidação dos conhecimentos que adquiri ao longo do plano de estudos do MICF e para a minha transição de estudante para profissional.

A equipa da FGI transmitiu-me valores como rigor, sentido de equipa e respeito pelo utente, e motivou o meu sentido crítico e de responsabilidade, que considero serem fulcrais no desempenho da profissão. Assim, faço um balanço muito positivo do meu estágio, tendo sido um período de enorme crescimento profissional e pessoal.

Terminada esta fase, sinto-me agora capaz de ingressar no mercado de trabalho e desempenhar a profissão farmacêutica com brio, assentando sempre o meu trabalho na atualização constante de conhecimentos, e tendo como objetivo a promoção da saúde da população em geral e do doente em particular.

6 Bibliografia

1. INFARMED - **Farmacêuticos** [Consultado a 23 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceuticos>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consultado a 23 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>
3. TOLEDO, Luciano Augusto; CAMPOMAR, Marcos Cortez; TOLEDO, Geraldo Luciano - Planejamento de marketing e confecção do plano de marketing: uma análise crítica. **Organizações & Sociedade**. ISSN 1413-585X. 13:37 (2006) 47–68.
4. BYNOM, S. - Perioperative communication in a multicultural society. **The British journal of theatre nursing: NATNews: the official journal of the National Association of Theatre Nurses**. ISSN 13530224. 7:5 (1997) 14–16.
5. GLINTT - **Sifarma** [Consultado a 23 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

Parte II

Monografia

**“Cocristais iônicos: estratégia de desenvolvimento
para ativos farmacêuticos sólidos”**

Lista de Abreviaturas

API – Molécula ativa farmacêutica (do inglês, *Active Pharmaceutical Ingredient*)

APP – Proteína precursora amilóide

ATI – Recetores da angiotensina II tipo I

AUC – Área sob a curva (do inglês, *Area Under the Curve*)

BCS – *Biopharmaceutics Classification System*

DA – Doença de Alzheimer

DSC – Calorimetria diferencial de varrimento (do inglês, *Differential Scanning Calorimetry*)

EAFUS – *Everything Added to Food in the United States*

EMA – Agência Europeia do Medicamento (do inglês, *European Medicines Agency*)

FDA – *Food and Drug Administration*

FTIR – Espetroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (do inglês, *Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*)

GRAS – *Generally Recognized as Safe*

IC – Insuficiência Cardíaca

IF – Indústria Farmacêutica

LAG – Moagem assistida por líquidos (do inglês, *Liquid-Assisted Grinding*)

PAT – Tecnologia analítica de processos (do inglês, *Process Analytical Technology*)

PN – Peptídeos natriuréticos

POLAG – Moagem assistida por polímero (do inglês, *Polymer-Assisted Grinding*)

PXRD – Difração de pó (do inglês, *Powder X-Ray Diffraction*)

SXD – Difração de raios-X de monocristal (do inglês, *Single-crystal X-Ray Diffraction*)

TGA – Análise termogravimétrica (do inglês, *Thermogravimetric Analysis*)

βA – Proteína beta-amilóide

Resumo

A cocristalização tem vindo a provar tratar-se de uma abordagem promissora no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, bem como na otimização de características como a solubilidade e a biodisponibilidade. Assim sendo, em virtude do aumento do interesse da indústria farmacêutica nesta área e até pela presença de alguns ativos na forma de cocristais farmacêuticos no mercado, verificou-se por parte das autoridades regulamentares a consequente criação de legislação específica.

Dentro da categoria de cocristais farmacêuticos podem encontrar-se os cocristais iónicos e os cocristais iónicos solvatos. Estes são formas sólidas que podem melhorar as características físico-químicas dos sais. O primeiro cocristal a ser aprovado pelas autoridades regulamentares foi o Entresto[®], um cocristal iónico solvato utilizado em doentes com insuficiência cardíaca. Atualmente, várias moléculas estão a ser estudadas por esta via, destacando-se nesta monografia os casos dos cocristais de l-prolina e salicilato de lítio no tratamento da doença de Alzheimer e os cocristais iónicos de vinpocetina, utilizados no tratamento e prevenção de acidente vascular cerebral, demência senil, e distúrbios de memória.

O investimento nestes compostos tem-se vindo a expandir nos últimos anos, e a área da engenharia de cristais apresenta hoje um enorme potencial.

Palavras-chave: cocristalização; cocristais farmacêuticos; solubilidade; biodisponibilidade; coformador.

Abstract

Cocrystallization has been proven to be a promising approach in the development of solid pharmaceutical forms, as well as in the optimization of their characteristics, such as solubility and bioavailability. Thus, as a result of the increasing interest of the pharmaceutical industry in this area and because of the presence of some active ingredients in the form of cocrystals on the market, specific legislation was created by the regulatory authorities.

Among the category of pharmaceutical cocrystals, ionic cocrystals and ionic cocrystal solvates can be found. These are solid forms that can improve the physicochemical characteristics of salts. The first cocrystal approved by the regulatory authorities was Entresto[®], an ionic cocrystal solvate used for the treatment of patients with heart failure. Nowadays, some molecules are being studied *via* cocrystallization, and in this monography, the cases of L-proline and lithium salicylate cocrystals, for the treatment of Alzheimer's Disease, as well as the ionic cocrystals of vinpocetine for the treatment and prophylaxis of stroke, senile dementia and memory disorders, are highlighted.

The investment in these compounds has been expanding in the last years, and today, the crystal engineering area presents a huge potential.

Keywords: cocrystallization; pharmaceutical cocrystals; solubility; bioavailability; coformer.

I. Introdução

O sucesso da terapêutica prende-se com a capacidade de fazer uso da molécula ativa farmacêutica (API) certa, no doente certo, na hora certa. No entanto, vários são os desafios que se encontram na hora de desenvolver um fármaco: a absorção no trato gastrointestinal é, muitas vezes, um fator limitante, por ser bastante complexa e praticamente impossível de prever, uma vez que é condicionada por diversas variáveis.

As características físico-químicas de um fármaco, como a baixa solubilidade, resultam muitas vezes na baixa absorção e conseqüente reduzida biodisponibilidade, o que pode comprometer a sua eficácia.

Assim sendo, a indústria farmacêutica tem recorrido cada vez mais à cocrystalização que, baseando-se na engenharia de cristais, tem vindo a mostrar resultados promissores na melhoria destes parâmetros, provando-se especialmente útil no caso de fármacos da classe II do *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), caracterizados por baixa solubilidade. Para além destas propriedades, e entre outras, esta técnica também se tem apresentado vantajosa na melhoria de características como a taxa de dissolução e a compressibilidade.

O processo de desenvolvimento de um cocrystal pode ser dividido em oito etapas: seleção do coformador, descoberta, caracterização dos cocrystal, estudo das propriedades, estudos de farmacocinética, desenvolvimento da formulação, produção em grande escala, e a etapa dos aspetos regulamentares, que define a sua aprovação e posterior autorização de introdução no mercado por parte das autoridades competentes.

Os avanços na área dos cocrystal têm sido feitos com base em diversos estudos desenvolvidos, e que demonstram o seu benefício e as suas vantagens, não só a nível da otimização das características do API, como também a nível de investimento monetário por parte da indústria.

Por ser um método que acarreta vantagens a nível económico e clínico, a cocrystalização tem sido alvo de estudos e progressos científicos nas três últimas décadas¹, e esta tem sido considerada uma área promissora, que cada vez mais é vista como uma mudança do paradigma no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas.

Apesar de a legislação nesta área ser relativamente recente, atualmente existem alguns medicamentos, comercializados em vários países, que preenchem os requisitos de cocrystal. Em Portugal, o Entresto[®], que é considerado um cocrystal iónico solvato composto por sacubitril e valsartan, apresentado sob a forma de comprimido revestido por película em várias dosagens, é usado no tratamento da insuficiência cardíaca, e tem vindo a ser estudado no

tratamento da hipertensão arterial. O seu desempenho no mercado e as suas características de solubilidade particulares, fazem dele um exemplo que demonstra e revela o potencial que estes compostos apresentam na indústria farmacêutica.

2 Cocrystal: suas diferenças para sal, solvato, hidrato, cocrystal solvato, sal de cocrystal e sal de cocrystal solvato

O estudo de novas formas farmacêuticas sólidas implica uma análise intensiva acerca das várias subclasses nas quais um sólido se pode dividir. O estado sólido pode apresentar-se de diversas formas, de entre as quais se distingue a forma cristalina. Dentro da forma cristalina, um sólido pode ser classificado consoante o número de componentes que o constituem e os seus estados de ionização, no caso de aductos (**Figura I**).

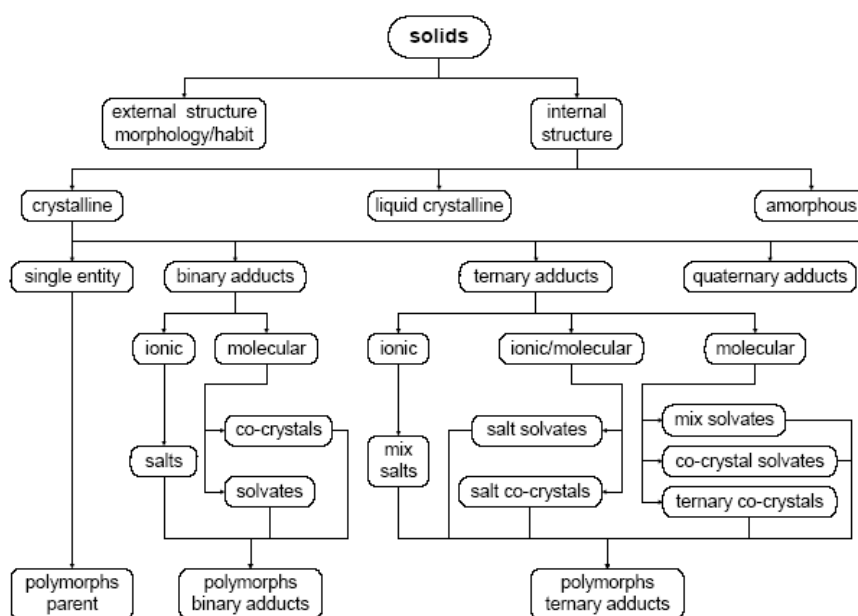


Figura I - Subclasses de estados sólidos, segundo a EMA. Reproduzido da referência[2].

Na divisão por número de componentes, pode formar aductos: um aducto binário, quando composto por duas entidades; um aducto ternário, no caso de ser formado por três constituintes; ou um aducto quaternário, se se tratarem de quatro elementos. Quando o sólido é composto por apenas uma entidade, e consegue apresentar-se sob duas ou mais formas cristalinas com arranjos diferentes, dá-se a essa capacidade o nome de polimorfismo, e aos sólidos resultantes o nome de polimorfos.

Relativamente à divisão pelo estado de ionização dos compostos dos aductos, existem várias subcategorias. No que toca aos aductos binários, enquanto um aducto binário iónico é

composto por aniões e catiões, ou seja, é um sal, um aducto binário molecular é constituído por moléculas neutras, que dependendo do estado físico dos componentes, pode ser classificado como cocrystal (quando ambos os componentes são sólidos) ou solvato (quando um dos componentes é líquido). Relativamente aos aductos ternários, estes podem ser classificados como aducto ternário iónico (composto por catiões e aniões), aducto ternário iónico/molecular e aducto ternário molecular. O aducto ternário iónico/molecular é formado por moléculas iónicas e moléculas neutras, mas é de notar que nestes casos se considera o ácido ou a base e o seu protão como componentes distintos, pelo que o aducto é formado pelo sal, que são dois componentes, e uma molécula neutra. Consoante o estado físico (líquido ou sólido) dessa molécula neutra, pode tratar-se respetivamente de um sal solvato ou de um sal cocrystal, também conhecido pela denominação de cocrystal iónico. No que concerne ao aducto ternário molecular, este pode ser uma mistura de solvatos, uma associação de solvatos e cocrystal, ou cocrystal ternários. Para além disso, há ainda a categoria de aductos quaternários, constituídos por quatro entidades, na qual se inclui por exemplo o Entresto[®], que teve a sua comercialização autorizada pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2015, e que se considera um cocrystal iónico solvato.

Por se inserir nas três categorias de aductos, e apesar de a sua definição ser ainda alvo de debate, os cocrystal são geralmente descritos como «estruturas sólidas cristalinas, multicomponentes, constituídas por um ou mais compostos moleculares e/ou iónicos, em determinada proporção estequiométrica».³

Segundo a EMA, os componentes do cocrystal devem ser sólidos à temperatura ambiente, estabelecendo-se interações moleculares não covalentes, ou seja, interações fracas entre as moléculas, como as ligações de hidrogénio, as interações $\pi \cdots \pi$ ou as de van der Waals.² Quando pelo menos um dos componentes é um ativo farmacêutico estamos perante um cocrystal farmacêutico.⁴ No caso de haver dois APIs, por exemplo, estamos perante uma *dual drug*.

Quanto à previsibilidade da formação de um sal ou de um cocrystal com base no ΔpK_a ($\Delta pK_a = pK_{a_{\text{ácido}}} - pK_{a_{\text{base}}}$), a *Food and Drug Administration* (FDA) e a EMA não convergem nos critérios. Enquanto que a EMA considera que para um valor de ΔpK_a superior a 3 há maior probabilidade de transferência de protão, ou seja de formação de um sal, que num valor inferior a 0 não há probabilidade de essa transferência ocorrer, ou seja forma-se um cocrystal, e que a formação de sal ou cocrystal não pode ser prevista quando o valor está entre 0 e 3, a FDA usa como referência o valor de 1, isto é, considera que quando ΔpK_a é igual ou superior a 1, há transferência de protão, ou seja formação de sal, e quando esse valor é inferior a 1,

então formar-se-á um cocrystal. Ainda assim, e apesar destes critérios, a caracterização e esclarecimento do produto formado pode fazer-se com recurso a técnicas laboratoriais, como a espectroscopia de infravermelho.

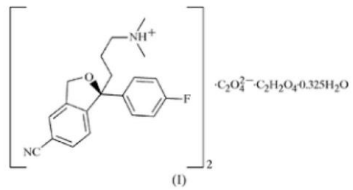
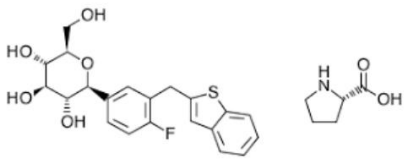
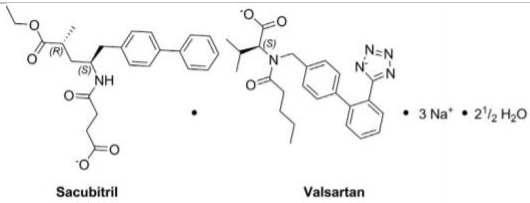
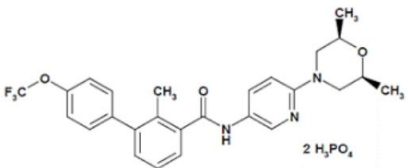
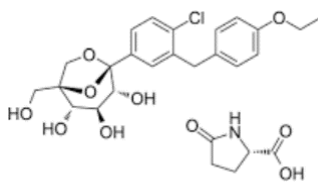
3 Evolução da investigação de cocrystalis

A síntese de cocrystalis farmacêuticos apresenta várias vantagens que a tornam aliciante, sobretudo para compostos sem grupos ionizáveis que lhes permitam serem transformados em sais (via preferida da indústria farmacêutica). Como cada produto sólido da cocrystalização apresenta características estruturais e propriedades físico-químicas únicas, estes produtos podem ser explorados e aproveitados para uma grande gama de finalidades. Para além disso, a disponibilidade de centenas de compostos bioorgânicos e produtos naturais que podem ser usados como materiais de partida, e a menor necessidade de utilização de processos sintéticos, permitem poupar energia, dinheiro e tempo, para além de promoverem uma abordagem mais verde e sustentável.⁵

Ao longo dos anos, vários têm sido os casos de ativos farmacêuticos na forma de cocrystalis aprovados pela própria FDA sem que esta tenha ainda legislado sobre os mesmos. A primeira publicação da FDA que classifica os cocrystalis surge em 2013,⁶ e a primeira revisão em 2018.⁷ O primeiro cocrystal registado num produto farmacêutico foi o sedativo Beta-Chlor[®], em 1963, composto por hidrato de cloral e betaína numa proporção de 1:1, e foi seguido pelo Depakote[®], pelo Depakene[®] e pelo Epilim[®], compostos por valproato de sódio e ácido valpróico numa proporção de 1:1, que em 1983, foram aprovados para o tratamento da epilepsia. Em 1999, foi também aprovado o Cafcit[®], composto por cafeína e citrato numa proporção de 1:1, utilizado em casos de apneia infantil⁸. Antes da primeira publicação pela FDA ainda surgiu o Lexapro[®] e posteriormente o Suglat[®]. O primeiro cocrystal formalmente aprovado pela FDA foi o Entresto[®] em 2015, seguindo-se o Odomzo[®] no mesmo ano e o Steglatro[®] em 2017 (**Tabela 1**).

A aprovação destes cocrystalis demonstra o crescente interesse da indústria farmacêutica nestes compostos e mostra o seu potencial efetivo na otimização do desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas.

Tabela I - Cocristais aprovados pela FDA, suas indicações e composição. Adaptado da referência.⁸

Aprovação da FDA	Nome comercial e indicação	Cocrystal
2002	Lexapro® Depressão e ansiedade	 <p>Catiões de escitalopram que estabelecem ligações de hidrogénio com dianiões de oxalato, moléculas de água e ácido oxálico</p>
2014 (Japão) 2019 (Rússia)	Suglat® Diabetes Mellitus tipo 2	 <p>D10200 Ipraglifozina:L-prolina (1:1)</p>
2015	Entresto® Insuficiência Cardíaca	 <p>Sacubitril Valsartan • 3 Na⁺ • 2 1/2 H₂O</p> <p>Formas aniónicas de sacubitril e valsartan, catiões de sódio, e moléculas de água na proporção de 1:1:3:2,5 respetivamente</p>
2015	Odomzo® Carcinoma basocelular	 <p>2 H₃PO₄</p> <p>Difosfato de sonidegib</p>
2017	Steglatro® Diabetes Mellitus tipo 2	 <p>Ertuglifozina:Ácido L-piroglutâmico (L-PGA) (1:1)</p>

4 Desenvolvimento de um cocrystal farmacêutico

O desenvolvimento de cocrystal assenta em várias fases desde a seleção do coformador até à entrada do cocrystal no mercado. Dividindo este processo em oito etapas, cada uma delas apresenta especificidades e objetivos bem definidos, e todas são essenciais para o sucesso do processo.

4.1 Seleção do coformador

A seleção dos coformadores ideais é fundamental no *design* de um cocrystal. Os coformadores devem ser selecionados com base em critérios como a afinidade de grupos funcionais que interagem através dessas ligações e devem ser seguros e de qualidade. A escolha dos coformadores através da abordagem por sintões é geralmente utilizada, e baseia-se em identificar grupos funcionais na molécula de API que possibilitem formar ligações não-covalentes de complementaridade com o coformador- os designados sintões supramoleculares- que podem ser homosintões no caso de dois grupos funcionais iguais e complementares, ou heterosintões no caso de dois grupos funcionais diferentes, mas complementares.⁹ Depois de analisada a estrutura do API, recorre-se então à *Cambridge Structural Database*, um repositório de moléculas atualizado e validado que permite identificar os sintões supramoleculares, facilitando assim a escolha do coformador mais adequado. Ainda assim, este passo não é sinónimo de sucesso, pois os cocrystal não são obtidos de forma óbvia, daí a sua patenteabilidade.

No caso de estes se tratarem de produtos farmacêuticos não utilizados na União Europeia ou no Espaço Económico Europeu, a sua escolha deve ser justificada, devendo ser documentados como novos excipientes.² A seleção de uma gama de coformadores, cerca de 40 a 50, aptos para utilização com determinado API é geralmente o primeiro passo do processo.¹⁰

Existem ainda duas listas de substâncias aprovadas pela FDA, onde se pesquisam coformadores para este efeito: a lista GRAS¹¹ (*Generally Recognized as Safe*) e a lista *Substances Added to Food*, que substitui a previamente denominada EAFUS¹² (*Everything Added to Food in the United States*). Se a substância selecionada constar destas listas, a posterior aprovação será bastante facilitada.

O facto de o API e os coformadores se encontrarem em proporção estequiométrica 1:1 pode muitas vezes originar produtos finais de grande volume, o que se pode tornar numa limitação por exemplo no caso de comprimidos, por dificultar a deglutição e consequente

adesão à terapêutica. Assim, procuram encontrar-se cocristais de estequiometria em que o API esteja em maior proporção, como por exemplo 2:1 ou 3:1.

4.2 Descoberta

Após a escolha do coformador estar feita, o passo seguinte é dar início aos métodos de descoberta de cocristais. Os métodos mais tradicionais para este processo são: a evaporação do solvente, a cristalização em solução saturada (do inglês *slurry cocrystallization*), e a moagem mecânica.

A técnica de evaporação de solvente consiste em dissolver o API e o coformador num solvente ou mistura de solventes, que posteriormente são removidos para se obter o cocrystal.¹³ Por outro lado, a cristalização em solução saturada é preferencialmente escolhida quando o API e o coformador apresentam solubilidades diferentes, e consiste no equilíbrio entre um precipitado e a solução saturada.

Relativamente à moagem mecânica, esta baseia-se na mistura dos componentes no estado sólido e em proporções estequiométricas, quer por meio manual quer com recurso a moinho de bolas ou moinho vibratório. A moagem pode ser assistida por líquido (LAG), consistindo esta na mistura dos componentes no estado sólido e ainda na adição de uma pequena quantidade de solvente, que funciona como catalisador, acelerando a cinética da síntese dos cocristais. Apesar de utilizar um solvente, esta técnica é considerada uma técnica de cocrystalização de fase sólida uma vez que a energia associada à moagem representa o mecanismo preferencial de cocrystalização.

Mais recentemente, tem-se também recorrido à moagem assistida por polímero (POLAG), que consiste na utilização de um polímero como catalisador da formação de cocristais, uma vez que apresenta vantagens sobre a LAG, por evitar a formação de solvatos e por se tratar de uma técnica mais versátil, pois os polímeros podem ser adaptados e modificados de forma a ser específicos.¹³

Para além disso, pode recorrer-se a outras técnicas como cocrystalização de solução assistida por ultrassons e cocrystalização utilizando fluido supercrítico.^{13,14}

4.3 Caracterização dos cocristais

Após a síntese dos cocristais, torna-se fundamental a sua caracterização. Esta pode ser feita com recurso a vários métodos, como sendo a difração de pó (PXRD), a difração de raios-X de monocristal (SXRD), a calorimetria diferencial de varrimento (DSC), a análise termogravimétrica (TGA), e a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Estas técnicas irão ser abordadas mais à frente neste trabalho.

4.4 Estudo das propriedades

Caracterizados os cocristais, importa avaliar e estudar as suas propriedades. Um dos objetivos que levam à síntese destes compostos é a melhoria das propriedades físico-químicas preponderantes no desempenho do fármaco.

Assim sendo, nesta fase estudam-se parâmetros como a solubilidade e a velocidade de dissolução, a estabilidade física e química, a manufacturabilidade e o ponto de fusão.

4.5 Estudos de farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas são essenciais pois influenciam a segurança, eficácia e desempenho clínico do fármaco. Assim sendo, é nesta fase que é feita a sua avaliação.

A velocidade de dissolução e a solubilidade estão intrinsecamente ligadas à biodisponibilidade, pelo que são parâmetros de grande interesse. Está reportado que a cocrystalização e conseqüente aumento da solubilidade geralmente resulta num aumento da área sob a curva (AUC)¹⁵ e, apesar de haver casos em que o aumento da solubilidade do API não resulta no aumento da biodisponibilidade,¹⁶ geralmente a cocrystalização aumenta a biodisponibilidade após administração oral.¹⁷

4.6 Desenvolvimento da formulação

O sucesso de uma formulação prende-se em grande parte com a escolha dos excipientes certos e com a sua interação com o API. De facto, a escolha do excipiente errado pode resultar na perda de estabilidade da formulação,¹⁸ como são exemplo os cocristais de cafeína-ácido oxálico, reportados por Duggirala *et al.*,¹⁹ que se dissociam na presença de vários excipientes.

Com o objetivo de optar pela formulação adequada às características dos cocristais, devem ser feitos estudos nesse sentido nesta fase do processo.

4.7 Produção em grande escala

Este passo pode mostrar-se um desafio, devido à dificuldade em desenvolver uma mistura homogênea em grande escala e a fatores como o alto *stress* mecânico, que ocorre por exemplo na moagem de estado sólido.

Há, no entanto, métodos que surgem como alternativa à moagem, como o recurso a uma extrusora de parafuso duplo,²⁰ a mistura acústica ressonante²¹ que permite preparar volumes até 200L, a secagem por atomização²² (do inglês, *spray drying*) e a tecnologia do fluido supercrítico.²³ A utilização da tecnologia analítica de processos (PAT) tem vindo a facilitar o uso deste tipo de técnicas, permitindo a produção de cocristais em grande escala.

4.8 Aspectos regulamentares

Em 2015 foi publicado pela EMA o «*Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products*»² que visa retratar a visão do Comité de Medicamentos de Uso Humano e do Comité de Medicamentos de Uso Veterinário no que concerne à utilização de cocristais na formulação de medicamentos. Já anteriormente, em 2013, havia sido divulgada pela FDA a «*Guidance for Industry: Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals*»,⁶ que foi alvo de uma revisão em 2018⁷ e que esclarece os aspetos regulamentares do uso de cocristais nos Estados Unidos.

No que toca à atribuição de patentes, os cocristais devem preencher os critérios de novidade, atividade inventiva (isto é, os parâmetros farmacocinéticos e as características físico-químicas não serem fáceis de prever), e aplicação industrial.

5 Ferramentas analíticas para a caracterização de cocrystalis

A caracterização dos cocrystalis é essencial para determinar a sua estrutura e propriedades, e assim aferir se o objetivo para o qual foram sintetizados foi cumprido. Para isso, a indústria farmacêutica recorre a diversas técnicas laboratoriais.

5.1 Difração de Raios-X

Este método engloba a avaliação de amostras em pó (PXRD) e a difração de raios-X de monocristal (SXRD). Na difração de raios-X, o feixe que é dirigido ao cristal interage com a estrutura cristalina e é difratada em diferentes ângulos e com diferentes intensidades, de acordo com a lei de Bragg. Estes resultados são essenciais para a posterior caracterização da estrutura sólida, usando a posição dos diferentes átomos para determinar a geometria tridimensional da molécula. Assim, é possível inferir acerca da sua estrutura química e conformação.

Para além disso, esta técnica permite distinguir um sal de um cocrystal através da análise de parâmetros como o comprimento de ligação. Por exemplo, os comprimentos de ligação das ligações C–O dos ácidos carboxílicos permitem inferir acerca da transferência de protão: enquanto que nas ligações C–O de um ácido carboxílico neutro num cocrystal, os comprimentos de ligação diferem em mais de $0,08\text{Å}$ ($1,2\text{Å}$ no caso de C=O e $1,3\text{Å}$ no caso de C–OH), no caso de se tratar de carboxilatos, não existe essa diferença significativa.²⁴

Atualmente, já existem difratómetros de pó equipados com sistemas de controlo de temperatura e/ou humidade, ampliando a gama de aplicações possíveis desta técnica no estudo de sistemas sólidos.

5.2 Espectroscopia Vibracional

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é amplamente usada na caracterização destes compostos, pois cada composto apresenta uma «impressão digital» característica, consoante os seus grupos funcionais. Esta consiste na emissão de um feixe de luz infravermelha, que passa por um interferómetro cuja função é dividir o feixe em dois. Cada um desses feixes é depois emitido para um espelho diferente: um para o espelho fixo, e outro para o espelho móvel. O espelho móvel apresenta um atraso relativamente ao espelho fixo, e quando os dois feixes se encontram produzem um sinal de interferência das duas ondas. Assim, origina-se um interferograma, que relaciona a diferença de caminho ótico (diferença do caminho entre os espelhos móvel e fixo) e a intensidade da radiação. Para

transformar esse interferograma num espectro, recorre-se a um modelo matemático, designado por transformada de Fourier.

O espectro é posteriormente analisado, e os modos vibracionais registados permitem tirar conclusões acerca dos compostos orgânicos. Geralmente, ácidos carboxílicos neutros em cocristais apresentam bandas relativas a movimentos de alongação de absorção C=O fortes (cerca de 1700cm^{-1}) e bandas de absorção C–O fracas (cerca de 1275cm^{-1}), enquanto que os sais apresentam duas bandas de absorção C–O fortes (alongação assimétrica entre 1650 e 1540cm^{-1} e simétrica entre 1450 e 1360cm^{-1}).²⁴

5.3 Análise Térmica

A análise térmica permite determinar propriedades físicas como a fusão, cristalização, sublimação, decomposição, transições do estado sólido e quantificação de componentes voláteis.¹⁵ Nesta categoria inserem-se a análise termogravimétrica (TGA), a calorimetria diferencial de varrimento (DSC), e a termomicroscopia.

A TGA é um método quantitativo que se baseia na medição de variações de massa numa amostra, sendo especialmente útil no caso de solvatos, em que o solvente é removido através do aquecimento.²⁵

No caso da DSC, esta é útil na área dos cocristais uma vez que permite observar transição de fases numa gama ampla de temperaturas. Este método possibilita a determinação da potência elétrica ou do fluxo de calor necessários à ocorrência de processos endotérmicos ou exotérmicos associados a transições de fases, utilizando a amostra e uma referência.

A termomicroscopia, por sua vez, permite fazer uma observação das propriedades óticas de várias fases num único lote de API, possibilitando distinguir diferentes morfologias e características. No caso de cocristais, com a observação microscópica, podem visualizar-se misturas de cristais de várias formas, que correspondem aos constituintes do cocrystal (API e coformador). Para além da morfologia, é também possível visualizar a mudança ou não de cor. O comportamento das amostras no aquecimento e arrefecimento também pode ser útil na interpretação das curvas de DSC.

6 Cocristais iônicos

A história dos cocristais iônicos remonta a 1783, quando Romè de l'Isle observou uma mudança na conformação do NaCl quando cristalizado com ureia aquosa.²⁶ Mais tarde, em 1946, Beevers e Cochran sintetizaram propositamente um cocrystal composto por sacarose e um haleto de sódio, com o objetivo de determinar a estrutura molecular da sacarose.²⁷

Os cocristais iônicos pertencem a uma subfamília muito específica de cocristais, uma vez que são constituídos por pelo menos uma molécula orgânica e um sal, em determinada proporção estequiométrica, seguindo a fórmula A^+B^-N (em que A^+ é um anião, B^- é um catião e N é uma molécula neutra).²⁸ Quando pelo menos um dos coformadores é um API, considera-se que se trata de um cocrystal iônico farmacêutico.

Devido à sua capacidade aumentada de otimizar as propriedades físico-químicas de interesse do API, este tipo de compostos tem atraído atenção e sido alvo de estudos na comunidade científica.²⁹ As cargas iônicas que o sólido resultante apresenta, bem como as forças ião-dípolo, geralmente têm mostrado características como a solubilidade e higroscopicidade melhoradas quando comparadas com os compostos em separado.³⁰

A estabilidade dos cocristais iônicos está dependente das interações que se estabelecem entre a fração orgânica e os diferentes iões. Tipicamente, os catiões recebem elétrons doados pelos átomos de oxigénio e azoto da porção orgânica. Por outro lado, os aniões estabelecem ligações de hidrogénio com grupos doadores de hidrogénio da porção orgânica.

7 Casos de cocristais iônicos

Com o objetivo de demonstrar o potencial dos cocristais iônicos, seguem-se o caso do primeiro cocrystal iônico solvato aprovado pelas autoridades regulamentares, o Entresto[®], e o caso de dois cocristais iônicos promissores: o cocrystal de l-prolina e salicilato de sódio, para o tratamento da Doença de Alzheimer, e o cocrystal de vinpocetina, utilizado no tratamento e prevenção de acidente vascular cerebral, demência senil, e distúrbios de memória.

7.1 Cocrystal iônico solvato- Entresto®

A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença grave e crônica, que se caracteriza pela incapacidade de o coração suprimir as necessidades do corpo, ou seja, pela sua incapacidade de bombear o sangue na quantidade necessária, e de relaxar e receber novamente o sangue no seu fluxo normal. 1-2% da população mundial sofre de IC,³¹ sendo que 17-45% dos pacientes admitidos em hospital vêm a falecer no espaço de um ano, e a maioria morre no espaço de cinco anos.³² Apesar de a tendência global ser a descida da incidência, tem vindo a verificar-se um aumento alarmante de casos entre a população mais jovem, que se pode atribuir a um aumento da obesidade.

Relativamente à fisiopatologia da doença, esta caracteriza-se pela estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e pelo aumento da libertação de peptídeos natriuréticos (PN), que se apresentam por isso como proteína de grande importância no diagnóstico da IC.³³

O cocrystal iônico solvato LCZ696 surgiu da necessidade de aumentar a eficácia e segurança do sacubitril,³⁴ e está aprovado pela EMA e pela FDA. O seu mecanismo de ação consiste na associação da inibição da neprisilina pelo sacubitril, que resulta numa diminuição da degradação dos PN e consequente aumento da vasodilatação e natriurese/diurese, com a ação antagonista dos recetores da angiotensina II tipo I (ATI) por parte do valsartan.³⁵

O LCZ696, representado na **Figura 2**, é composto pelas formas aniónicas de sacubitril e valsartan, catiões de sódio, e moléculas de água na proporção de 1:1:3:2,5 respetivamente, e está disponível no mercado sob a forma de comprimidos revestidos por película nas dosagens de 24mg sacubitril/26mg valsartan, 49mg sacubitril/51mg valsartan e 97mg sacubitril/103mg valsartan.³⁶

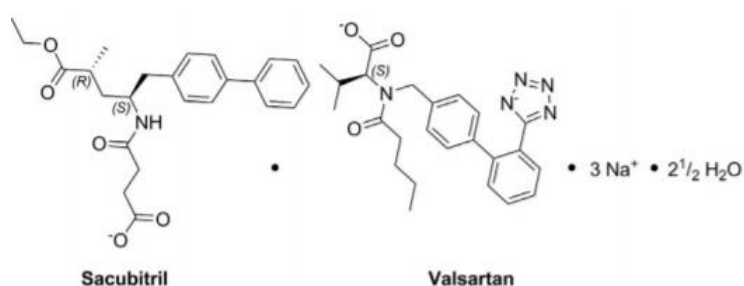


Figura 2- Estrutura molecular do LCZ696. Adaptado da referência.³⁷

A biodisponibilidade do sacubitril no LCZ696 é de 60%, e a do valsartan apresenta um aumento de 60% relativamente aos 23% de biodisponibilidade que são relatados em outras formulações em que é administrado sozinho.³⁸

A sua estrutura é estabilizada por ligações de hidrogénio, e os anéis tetrazole formam ligações de hidrogénio com as moléculas de água, e apesar de a sua solubilidade ser bastante elevada em água (>100mg/ml), esta apresenta uma grande diminuição quando o pH apresenta um valor igual a 1.³⁹

Para além do seu interesse na insuficiência cardíaca, este cocristal iónico também tem provado ser útil no tratamento da hipertensão arterial^{40,41,42} e no atraso da progressão da proteinúria em associada à *Diabetes Mellitus* tipo II.⁴³

7.2 Cocristais de LISPRO no tratamento da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda gradual, global e irreversível de funções cognitivas como a memória, linguagem e pensamento. Na verdade, desde 1907, ano em que o médico alemão Alois Alzheimer relatou o primeiro caso de DA,⁴⁴ esta tem vindo a ser intensamente estudada com o propósito de clarificar os mecanismos fisiopatológicos e desenvolver terapêuticas no sentido de desacelerar a sua progressão. Atualmente a DA é o tipo de demência mais comum, representando entre 60% a 70% dos casos.⁴⁵

A nível fisiopatológico, esta doença é caracterizada pelo acumular de placas neuríticas⁴⁶ e emaranhados neurofibrilares no cérebro,⁴⁷ e a aglomeração extracelular de β -amilóide (β A) bem como o acumular intraneuronal da proteína tau são critérios que definem a DA. Muitos dos pacientes diagnosticados com DA apresentam também sintomas como psicose, agitação, apatia, depressão e distúrbios do sono.⁴⁸ Atualmente, não há nenhum fármaco desenvolvido que tenha mostrado eficácia a nível cognitivo e não cognitivo.

O benefício dos sais de lítio para uso humano foi reconhecido no final dos anos 1800. Em psiquiatria, estes começaram a ser utilizados a partir do meio do século XX para episódios de mania e depressão, e hoje em dia são utilizados em várias doenças do foro psiquiátrico, como o transtorno bipolar, e também *off-label*, como acontece no caso da DA. Atualmente, os sais de lítio são considerados como a terapêutica de eleição por apresentarem várias características que os tornam vantajosos em relação a outros fármacos, como a capacidade única de reduzir tendências suicidas neste tipo de doentes.^{49,50} Apesar disso, existem várias preocupações a nível de segurança, pois eles apresentam uma janela terapêutica estreita que

requer a monitorização regular das concentrações sanguíneas, e por a sua administração resultar num pico de concentração bastante elevado na corrente sanguínea, existe o risco sério de efeitos adversos. Para além disso, quando os níveis de lítio no organismo são elevados, este pode acumular-se no rim e resultar em inflamação renal e toxicidade.

Com o objetivo de resolver os problemas de segurança associados a esta terapêutica, Habib *et al.*⁴⁹ desenvolveram um cocristal iónico de salicilato de lítio e l-prolina (LISPRO) e estudaram os seus efeitos profiláticos após tratamento oral crónico, por comparação com o carbonato e o salicilato de lítio, no que toca a sintomas como depressão, irritação, ansiedade e locomoção, bem como o crescimento e desenvolvimento de órgãos internos. Este estudo foi desenvolvido em camundongos fêmea APP^{swe}/PS1^{dE9} duplo transgênicos (Tg), uma vez que as fêmeas apresentam maior incidência, prevalência e severidade da DA quando comparadas com os machos.

Os camundongos APP^{swe}/PS1^{dE9} expressam a proteína precursora amiloide (APP) com a mutação K670N/M671L, que resulta num aumento da clivagem da APP pela beta-secretase I e a presenilina humana I com a mutação deltaE9, que aumenta a atividade da gama-secretase. Assim, estes apresentam deposição de placas aos 6 meses de idade e aumento gradual da deficiência cognitiva aos 12 meses de idade.

Os camundongos foram aleatoriamente divididos em quatro grupos de tratamento, e a partir dos quatro meses de idade e durante nove meses, receberam: o primeiro grupo, comida normal sem adição de lítio (Tg-Ctrl); o segundo grupo, comida com adição de carbonato de lítio (LC); o terceiro grupo, comida com adição de salicilato de lítio (LS); e o quarto, com adição de cocristal de l-prolina e salicilato de lítio (LISPRO). Paralelamente, camundongos não transgênicos do tipo selvagem (WT, do inglês *Wild Type*) foram alimentados com comida normal para controlo. Após 8 meses de tratamento, ou seja, com 12 meses de idade, foram desenvolvidas avaliações cognitivas e não-cognitivas. Todos os camundongos foram sujeitos aos testes: labirinto aquático de Morris, que testa a memória espacial dependente do hipocampo; o teste do condicionamento do medo, que determina a capacidade dos camundongos de aprender e memorizar uma associação entre estímulos ambientais e experiências aversivas; o teste do labirinto em cruz elevado e teste de campo aberto, que estudam comportamentos relacionados com a ansiedade; o teste da suspensão pela cauda, que estuda comportamentos relacionados com depressão e a atividade antidepressiva de fármacos; o teste do toque de fuga; e o teste de rotarod acelerado que avalia a coordenação motora (**Figura 3**).

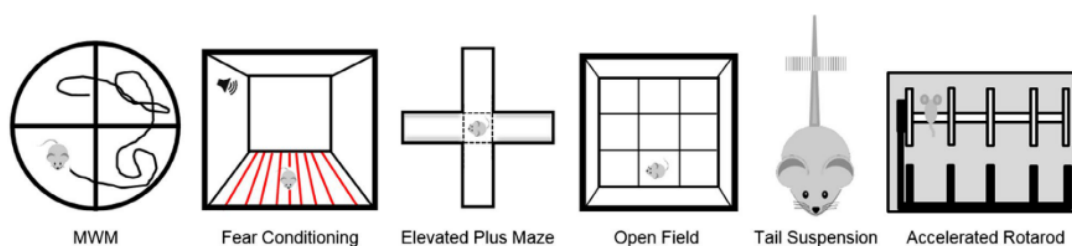


Figura 3- Testes realizados nos camundongos. Reproduzido da referência.⁴⁹

Deste estudo concluiu-se que uma terapêutica oral crônica de duração de 8 meses com LISPRO resultava em melhorias dos défices de memória contextual e espacial, sem efeitos negativos no desenvolvimento do corpo e órgãos internos, na ansiedade e na função motora. Para além disso, concluiu-se ainda que houve uma melhoria na função da memória associativa relacionada com o medo condicionado e também melhoria da irritabilidade, quando comparado com doses equivalentes de carbonato de lítio e salicilato de lítio.⁴⁹

Assim sendo, os cocrystalos iónicos de LISPRO mostraram ser vantajosos na DA, pois apresentam benefícios especialmente quando comparados com fármacos, como o ácido valpróico, que acelera a atrofia cerebral e a deficiência cognitiva.⁵¹ Esta constatação marca o potencial dos cocrystalos iónicos na otimização de terapêuticas.

7.3 Cocrystalos iónicos de vinpocetina

A vinpocetina é um sintético derivado da vincamina, que é extraído a partir da *Vinca minor*, utilizado para a melhorar a circulação a nível cerebral e a resistência vascular, e é utilizado na Europa e na Ásia no tratamento e prevenção de acidente vascular cerebral, demência senil, e distúrbios de memória.⁵² Para além disso, também já foi relatado que tem a capacidade de parar a deterioração e melhorar a audição de pessoas com perda auditiva neurossensorial adquirida.⁵³

Apesar de se tratar de um fármaco com potencial no tratamento e profilaxia de várias patologias, a sua utilização clínica é limitada, uma vez que apresenta baixa biodisponibilidade, baixa solubilidade aquosa e um extenso metabolismo de primeira passagem. Por essa razão, Golob *et al.*⁴¹ desenvolveram um cocrystalo iónico de vinpocetina, no sentido de melhorar a sua solubilidade e conseqüentemente a biodisponibilidade. A escolha do coformador foi feita através da abordagem dos sintões supramoleculares. A vinpocetina apresenta uma amina terciária e um grupo éster que atuam como grupos aceitadores da ligação de hidrogénio, pelo que moléculas com grupos doadores de ligação de hidrogénio como álcoois e ácidos

carboxílicos levemente ácidos se apresentam como candidatos a coformadores. Assim, dentro da biblioteca de substâncias consideradas como GRAS, foi selecionado o ácido bórico por apresentar três grupos hidroxilos.

O cocrystal foi desenvolvido através de evaporação lenta, e foi posteriormente caracterizado com recurso às técnicas SXD, PXR, DSC, ressonância magnética do estado sólido (ssNMR), e através de um teste de dissolução.

O cocrystal iónico apresentou um aumento da dissolução quando comparado à vinpocetina no estado puro, e os resultados dos estudos de absorção *in vivo* demonstraram que a biodisponibilidade aumentou para o dobro.⁴¹ Estes dados sugerem que a cocrystalização se apresenta como um método com potencial efetivo para melhorar características farmacocinéticas de fármacos cujo desempenho é limitado por parâmetros como a solubilidade e a biodisponibilidade, sendo uma opção com benefícios reais na otimização das várias aplicações terapêuticas associadas à vinpocetina.

8 Conclusão

O presente trabalho pretende comprovar as vantagens do desenvolvimento de cocrystal farmacêuticos para a otimização das características dos API em formas farmacêuticas sólidas, que são descritas nos vários casos acima mencionados.

Tendo em consideração a classificação de sólidos segundo a EMA, na classe dos sólidos cristalinos, os cocrystal têm provado a sua utilidade na melhoria de características como a solubilidade e biodisponibilidade. Para além disso, a segurança da formulação também pode ser um fator melhorado através da cocrystalização, como é o caso dos cocrystal LISPRO, que são vantajosos, uma vez que o lítio apresenta uma janela terapêutica estreita e, por ser um tratamento de primeira linha em várias doenças do foro psiquiátrico, exige o desenvolvimento de novas formas mais seguras.

A absorção de um fármaco é um parâmetro essencial na sua farmacocinética, uma vez que influencia os restantes parâmetros, e é um fator fundamental na eficácia da terapêutica, podendo definir o seu sucesso ou fracasso.

A melhoria de características físico-químicas de fármacos tem impactos significativos na adesão do doente à terapêutica, pois o facto de se aumentar a biodisponibilidade ao aumentar a solubilidade de um API, pode resultar na necessidade de um menor número de tomas diárias, o que pode ser preponderante na decisão de realizar ou não um determinado tratamento de forma completa e correta. Assim, o desenvolvimento de cocrystal não se cinge só ao seu impacto na estrutura molecular dos APIs, mas também ao impacto no quotidiano dos doentes.

Por ser sustentável, e por poder ser usado em compostos que não apresentam grupos ionizáveis, a cocrystalização tem vindo a surgir como uma mudança de paradigma no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas pela indústria farmacêutica, e o reconhecimento dos cocrystal por parte das autoridades regulamentares prova o interesse e o potencial destes compostos.

O facto de permitir despendir menos tempo em ensaios clínicos, confere aos cocrystal maior valor comercial, mais competitividade, e pode permitir que, no futuro, ao desenvolverem-se formas farmacêuticas otimizadas em menos tempo e de forma menos dispendiosa, surjam no mercado medicamentos mais baratos, e por isso acessíveis a uma mais vasta gama de doentes.

Por todas estas razões, o crescente interesse na área da engenharia de crystal tem vindo a resultar num maior investimento por parte da indústria, que tende a crescer nos

próximos anos, e que se espera vir acompanhada de resultados positivos, uma vez que a expectativa é bastante otimista.

9 Bibliografia

1. SHUNNAR, Abeer F. *et al.* - Efficient Screening for Ternary Molecular Ionic Cocrystals Using a Complementary Mechanosynthesis and Computational Structure Prediction Approach. **Chemistry - A European Journal**. ISSN 15213765. 26:21 (2020) 4752–4765.
2. EMA - Reflection paper on the use of cocrystals and other solid state forms of active substances in medicinal products. **European Medical Agency**. 44 (2015) 1–10.
3. CERREIA VIOGLIO, Paolo; CHIEROTTI, Michele R.; GOBETTO, Roberto - Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 18728294. 117 (2017) 86–110.
4. YAO, Jia *et al.* - Enhancing the solubility of 6-mercaptopurine by formation of ionic cocrystal with zinc trifluoromethanesulfonate: Single-crystal-to-single-crystal transformation. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 14:10 (2014) 5019–5025.
5. CHERUKUVADA, Suryanarayan; KAUR, Ramanpreet; GURU ROW, Tayur N. - Cocrystallization and small molecule crystal form diversity: From pharmaceutical to materials applications. **CrystEngComm**. ISSN 14668033. 18:44 (2016) 8528–8555.
6. FDA; CDER; RAWA - Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals CMC Contains Nonbinding Recommendations. (2013).
7. FDA *et al.* - Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry. (2018).
8. KAVANAGH, Oisín N. *et al.* - Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 24:3 (2019).
9. MIROSHNYK, Inna; MIRZA, Sabiruddin; SANDLER, Niklas - Pharmaceutical co-crystals - An opportunity for drug product enhancement. **Expert Opinion on Drug Delivery**. ISSN 17425247. 6:4 (2009).
10. DUGGIRALA, Naga K. *et al.* - Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines. **Chemical Communications**. 52:4 (2016).
11. **Generally Recognized as Safe (GRAS) | FDA** - [Consultado a 6 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>

12. **Substances Added to Food (formerly EAFUS) | FDA** - [Consultado a 6 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/substances-added-food-formerly-eafus>
13. RODRIGUES, Marisa *et al.* - Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 547:1–2 (2018).
14. MACEACHERN, Lauren; KERMANSHAHI-POUR, Azadeh; MIRMEHRABI, Mahmoud - Supercritical carbon dioxide for pharmaceutical co-crystal production. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 20:9 (2020) 6226–6244.
15. SHAIKH, Rahamatullah *et al.* - Pharmaceutical Cocrystal Drug Products: An Outlook on Product Development. **Trends in Pharmacological Sciences**. ISSN 18733735. 39:12 (2018) 1033–1048.
16. KUMINEK, Gislaine *et al.* - Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 18728294. 101 (2016) 143–166.
17. DALPIAZ, Alessandro; PAVAN, Barbara; FERRETTI, Valeria - Can pharmaceutical cocrystals provide an opportunity to modify the biological properties of drugs? **Drug Discovery Today**. ISSN 18785832. 22:8 (2017) 1134–1138.
18. CADDEN, Joseph *et al.* - Cocrystal Formulations: Evaluation of the Impact of Excipients on Dissolution by Molecular Simulation and Experimental Approaches. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 21:2 (2021) 1006–1018.
19. KIRAN DUGGIRALA, Naga *et al.* - Mechanistic Insight into Caffeine–Oxalic Cocrystal Dissociation in Formulations: Role of Excipients. (2017).
20. DAURIO, Dominick *et al.* - Application of twin screw extrusion to the manufacture of cocrystals: Scale-up of AMG 517-sorbic acid cocrystal production. **Faraday Discussions**. ISSN 13645498. 170 (2014) 235–249.
21. NAGAPUDI, Karthik; UMANZOR, Evelyn Yanez; MASUI, Colin - High-throughput screening and scale-up of cocrystals using resonant acoustic mixing. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 521:1–2 (2017) 337–345.
22. WALSH, David *et al.* - Production of cocrystals in an excipient matrix by spray drying. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 536:1 (2018) 467–477.
23. AIMAH BARIKAH, Kuni Zu - Traditional and novel methods for cocrystal formation: A mini review. **Systematic Reviews in Pharmacy**. ISSN 09762779. 9:1 (2018) 79–82.

24. HILFIKER, Rolf; RAUMER, Markus Von - **Polymorphism in the Pharmaceutical Industry**. ISBN 9783527340408.
25. SAADATKHAH, Nooshin *et al.* - Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis—TGA. **Canadian Journal of Chemical Engineering**. ISSN 1939019X. 98:1 (2020) 34–43.
26. DUGGIRALA, Naga K. *et al.* - Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines. **Chem. Commun.** 52 (2016) 640.
27. BEEVERS, C. A.; COCHRAN, W. - X-ray examination of sucrose. **Nature**. ISSN 00280836. 157:4000 (1946) 872.
28. MOHAMED, Sharmarke *et al.* - Towards the systematic crystallisation of molecular ionic cocrystals: insights from computed crystal form landscapes. **Faraday Discussions**. ISSN 13645498. 211 (2018) 401–424.
29. SONG, Lixing *et al.* - Ionic Cocrystals of Etiracetam and Levetiracetam: The Importance of Chirality for Ionic Cocrystals. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 19:4 (2019) 2446–2454.
30. SHEMCHUK, Oleksii; BRAGA, Dario; GREPIONI, Fabrizia - Ionic Cocrystals of Levodopa and Its Biological Precursors L-Tyrosine and L-Phenylalanine with LiCl. **Crystal Growth and Design**. ISSN 15287505. 19:11 (2019) 6560–6565.
31. SCHWINGER, Robert H. G. - Pathophysiology of heart failure. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**. ISSN 22233660. 11:1 (2021).
32. PONIKOWSKI, Piotr *et al.* - Heart failure: preventing disease and death worldwide. **ESC Heart Failure**. ISSN 20555822. 1:1 (2014) 4–25.
33. DHINGRA, Ravi; VASAN, Ramachandran S. - Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. **Trends in Cardiovascular Medicine**. ISSN 18732615. 27:2 (2017) 123–133.
34. LI, Bo *et al.* - Safety of the neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696. **Oncotarget**. ISSN 19492553. 8:47 (2017) 83323–83333.
35. SAUER, Andrew J. *et al.* - Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. **Heart Failure Reviews**. ISSN 15737322. 24:2 (2019) 167–176.
36. GORI, Mauro; SENNI, Michele - Sacubitril/valsartan (LCZ696) for the treatment of heart failure. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**. ISSN 17448344. 14:2 (2016) 145–153.

37. SCHIERING, Nikolaus *et al.* - Structure of neprilysin in complex with the active metabolite of sacubitril. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 6 (2016) 6–10.
38. AYALASOMAYAJULA, Surya *et al.* - Erratum to: Clinical Pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A Novel Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (Clinical Pharmacokinetics, (2017), 56, 12, (1461-1478), 10.1007/s40262-017-0543-3). **Clinical Pharmacokinetics**. ISSN 11791926. 57:1 (2018) 105–123.
39. **LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex | Elsevier Enhanced Reader** - [Consultado a 7 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0040403911019575?token=EFBDF2CB9D5D8C60E9F0DDBE2EB9CA6497D8D4E46C48A81E371F7499D055569D71C22F949A72DF49A2BA9ACED0EAE35&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210707014740>
40. ZHENG, Li *et al.* - A Meta-Analysis on the Effect and Safety of LCZ696 in the Treatment of Hypertension. (2021).
41. GOLOB, Samuel *et al.* - Improving Biopharmaceutical Properties of Vinpocetine Through Cocrystallization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 105:12 (2016) 3626–3633.
42. WILLIAMS, Bryan *et al.* - Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic Hypertension. **Hypertension**. ISSN 15244563. 69:3 (2017) 411–420.
43. RAHMAN, Asadur *et al.* - The angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates the progression of proteinuria in type 2 diabetic rats. **Journal of Pharmacological Sciences**. ISSN 13478648. 142:3 (2020) 124–126.
44. STELZMANN, Rainulf A.; NORMAN SCHNITZLEIN, H.; REED MURTAGH, F. - An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde". **Clinical Anatomy**. ISSN 10982353. 8:6 (1995) 429–431.
45. HUANG, Li Kai; CHAO, Shu Ping; HU, Chaur Jong - Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. **Journal of Biomedical Science**. ISSN 14230127. 27:1 (2020).
46. TEYLAN, Merilee *et al.* - Cognitive trajectory in mild cognitive impairment due to primary age-related tauopathy. **Brain**. ISSN 14602156. 143:2 (2020) 611–621.
47. BULGART, Hannah R. *et al.* - Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. **Molecular Neurodegeneration**. ISSN 17501326. 15:1 (2020) 1–12.

48. LANCTÔT, Krista L. *et al.* - Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. **Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions**. ISSN 23528737. 3:3 (2017) 440–449.
49. HABIB, Ahsan *et al.* - Comparing the effect of the novel ionic cocrystal of lithium salicylate proline (LISPRO) with lithium carbonate and lithium salicylate on memory and behavior in female APP^{swe}/PS1^{dE9} Alzheimer's mice. **Journal of Neuroscience Research**. ISSN 10974547. 97:9 (2019) 1066–1080.
50. SMITH, Adam J. *et al.* - Improving lithium therapeutics by crystal engineering of novel ionic cocrystals. **Molecular Pharmaceutics**. ISSN 15438384. 10:12 (2013) 4728–4738.
51. FLEISHER, A. S. *et al.* - Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. **Neurology**. ISSN 1526632X. 77:13 (2011) 1263–1271.
52. ZHANG, Yi Shuai; LI, Jian Dong; YAN, Chen - An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 18790712. 819:September 2017 (2018) 30–34.
53. GUTIÉRREZ-FARFÁN, Ileana *et al.* - Evaluation of vinpocetine as a therapy in patients with sensorineural hearing loss: A phase II, open-label, single-center study. **Journal of Pharmacological Sciences**. ISSN 13478648. 145:4 (2021) 313–318.