



Universidade Federal de Uberlândia
Faculdade de Engenharia Química



Henrique Rodrigues Valeriano

COCRISTALIZAÇÃO: MÉTODOS DE FORMAÇÃO E TRIAGEM

Uberlândia, MG
Dezembro/2019

Henrique Rodrigues Valeriano

Cocrystalização: Métodos de formação e triagem

Uberlândia, MG
Dezembro/2019

Henrique Rodrigues Valeriano

Cocristalização: Métodos de formação e triagem

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Engenharia
Química da Universidade Federal de
Uberlândia, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de
Bacharel em Engenharia Química.

Uberlândia, 18 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Juliana de Souza Ferreira
(Orientadora)

Prof^a Dr^a Erika Ohta Watanabe
(FEQUI/UFU)

M.Sc. Arthur Godoy Cottas.
(Doutorando PPGEQ/UFU)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Faculdade de Engenharia Química

Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 1K - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902

Telefone: (34) 3239-4285 - secdireq@feq.ufu.br - www.feq.ufu.br



ATA

Curso de Graduação em:	Engenharia Química				
Defesa de:	Trabalho de Conclusão de Curso - FEQUI31033 (Turma A9)				
Data:	18/12/2019	Hora de início:	08:00	Hora de encerramento:	9:30
Matrícula do Discente:	11411EQU046				
Nome do Discente:	Henrique Rodrigues Valeriano				
Título do Trabalho:	Cocrystalização: Métodos de Formação e Triagem				

Reuniu-se no Anfiteatro/Sala 1K 224, *Campus* Santa Mônica, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora assim composta: MSc. Arthur Godoy Cottas - PPGEQ/UFU; Profa. Dra. Erika Ohta Watanabe - FEQUI/UFU; Profa. Dra. Juliana de Souza Ferreira - FEQUI/UFU orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos, a presidente da mesa, Dra. Juliana de Souza Ferreira, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao discente a palavra, para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do curso.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado. Nota: 85 (oitenta e cinco)

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Juliana de Souza Ferreira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/12/2019, às 09:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Erika Ohta Watanabe, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/12/2019, às 09:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **Arthur Godoy Cottas, Usuário Externo**, em 18/12/2019, às 09:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539](#),



[de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1771966** e o código CRC **9B7DB0A9**.

Referência: Processo nº 23117.108846/2019-01

SEI nº 1771966

Este trabalho é dedicado aos meus pais, meus irmãos e meus avós que são o alicerce da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me dado o dom da vida e a abençoado infinitamente nos últimos anos. Agradeço a minha Santa Mãe, a Virgem Maria no título de Nossa Senhora do Carmo, a qual eu sou consagrado, que me amparou e intercedeu por mim junto a Jesus, e agradeço, também, ao próprio Jesus que permite a livre circulação do Espírito Santo e todas as Suas obras em minha história.

Agradeço aos meus pais Marco e Márcia por todo apoio dado durante esses anos em Uberlândia, e por nunca me abandonarem, meus irmãos Letícia e João Paulo por sempre me ajudarem a levantar a cabeça e nunca desistir, um agradecimento especial aos meus avós João Rodrigues, Sebastiana, João Valeriano e Maria Hilda que ajudaram na minha criação. Ademais, agradeço toda a minha família que me apoiou neste curso.

Agradeço aos meus amigos de faculdade Gustavo e Carolina que me mostraram a luz e não me deixaram desistir, agradeço aos meus irmãos de alma Marcus Vinicius, Guilherme e João Victor que sempre estão comigo e me ajudaram no momento mais difícil da minha vida, agradeço meus melhores amigos Matheus e Vinicius pelos conselhos. Agradeço, também, aos meus conterrâneos moradores de Uberlândia Amanda, Enzo, Gabriel e Leonardo por diversas vezes alegrar as viagens, e a todos os meus amigos que fizeram parte dessa caminhada.

Agradeço a essa universidade e aos professores pela formação acadêmica e pessoal, em especial a minha orientadora Profa. Dra. Juliana Souza Ferreira e a Profa. Dra. Érika Ohtaa Watanabe por todos os conselhos e ajuda durante esse caminho. Ademais agradeço a todo corpo docente da Faculdade de Engenharia Química da UFU.

Eis o meu segredo. É muito simples: só se vê bem com o coração. O essencial é invisível para os olhos.
(Antoine de Saint-Exupéry)

RESUMO

Um dos setores industriais fundamentais para a humanidade é a indústria farmacêutica, pois ela é responsável por produzir medicamentos para a cura e prevenção de diversas enfermidades que afetam os humanos. O setor farmacêutico cada vez mais vem se aprimorando com novas tecnologias de química fina e bioquímica a fim de otimizar os processos de produção e a qualidade dos fármacos e, conseqüentemente, a qualidade de vida. No que diz respeito à engenharia, sobretudo, a química é sabida que a maioria dos produtos sintetizados como precursores para medicamentos finais são obtidos na forma de cristais. Estes precursores, conhecidos como ingredientes farmacêuticos ativos (IFA). A cocrystalização é um fenômeno que consiste na formação de cocrystalos que são, segundo a *European Medicine Agency* (EMA), estruturas cristalinas monofásicas formadas por dois ou mais compostos em proporção estequiométrica que são sólidos a temperatura ambiente, portanto esse setor da indústria tem avançado e investido em pesquisas com cocrystalos devido a capacidade deste de melhorar as propriedades do ingrediente farmacêutico ativo, como solubilidade, dissolução, biodisponibilidade, estabilidade e processabilidade. Desta forma os pesquisadores podem utilizar fármacos pouco solúveis sem alterar a molécula ou a interação farmacológica, isto é, não perder o poder de eficácia e o efeito ao ser utilizado por pacientes. O papel da engenharia é aprimorar procedimentos para formação dos cocrystalos utilizando de técnicas já conhecidas ou inovadoras e, sobretudo, levá-las aos níveis industriais, já que, hoje a indústria farmacêutica ainda encontra dificuldades para tal. Portanto, otimizar o processo de formação dos cocrystalos, aprimorar as técnicas de cocrystalização, caracterizar com mais precisão e estudar melhor as propriedades dessas estruturas é dar um passo em direção ao futuro da indústria farmacêutica. O objetivo desse trabalho é fazer uma observação geral sobre maneiras de produção de cocrystalização e observar os métodos promissores no ramo da Engenharia.

ABSTRACT

One of the fundamental industrial sectors for humanity is the pharmaceutical industry, since it is responsible for producing medicines for the cure and prevention of various diseases that affect humans. The pharmaceutical industry is increasingly improving with new technologies in fine chemistry and biochemistry in order to optimize production processes and the quality of pharmaceuticals and, consequently, the quality of life. Regarding engineering, chemistry, it is known that most of the products synthesized as precursors to final medicines are obtained in the form of crystals. These precursors, known as active pharmaceutical ingredients (APIs). Cocrystallization is a phenomenon that consists of the formation of cocrystals that are, according to the European Medicine Agency (EMA), single-phase crystalline structures formed by two or more compounds in stoichiometric proportion that are solids at room temperature, therefore this sector of the industry has advanced and invested in research with cocrystals due to its capacity to improve the properties of the active pharmaceutical ingredient, such as solubility, dissolution, bioavailability, stability and processability, giving an alternative to researchers to use little soluble drugs without altering the molecule or the pharmacological interaction, that is, not losing the power of efficacy and effect when used by patients. The role of engineering is to improve procedures for the formation of cocrystals using techniques already known or innovative and, above all, to take them to the industrial levels, since today the pharmaceutical industry still finds it difficult to do so. Therefore, to optimize the process of formation of cocrystals, to improve the techniques of cocrystallization, to characterize with more precision and to study better the properties of these structures is to take a step towards the future of human beings. The objective of this work is make a general observation about ways of producing cocrystals and observe the promising methods in the field of Engineering.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3. MÉTODOS DE FORMAÇÃO DOS COCRISTAIS.....	6
3.1 MÉTODOS DE COCRISTALIZAÇÃO UTILIZANDO SOLVENTES.....	7
3.2 COCRISTALIZAÇÃO SEM O USO OU USO DE POUCO SOLVENTE.....	13
4. TÉCNICAS DE TRIAGEM DO COCRISTAL	20
5. ESTUDOS DE PRODUÇÃO E CARATERIZAÇÃO DE COCRISTAIS.....	22
5.1 FORMAÇÃO DE COCRISTAIS DE CARBAMAZEPINA-NICOTINAMIDA.....	22
5.2 FORMAÇÃO DE COCRISTAIS DE EFAVIRENZ-ÁCIDO GLUTÁRICO.....	25
5.3 FORMAÇÃO DE COCRISTAIS DE METAXALONA-ÁCIDO DICARBOXÍLICO.....	27
6. COCRISTALIZAÇÃO EM ESCALA INDUSTRIAL	28
6.1 MÉTODOS ESCALONÁVEIS.....	28
6.2 FABRICAÇÃO CONTÍNUA.....	28
6.3 ESTUDO DE FABRICAÇÃO CONTINUA USANDO O MÉTODO DE EXTRUSÃO.....	29
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVA DE FUTURO.....	30
8. REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica tem investido em novas pesquisas para aprimorar ou identificar novas formas sólidas de entidades químicas quanto de ingredientes farmacêuticos ativos genéricos. Neste contexto, a indústria farmacêutica se mostrou interessada no processo de cocristalização, visto que os produtos desejáveis desse setor são obtidos na forma de cristais. A cocristalização é um tipo de cristalização que consiste na formação de cocristais que são estruturas cristalinas homogêneas formadas por dois ou mais componentes em proporção estequiométrica ligados por ligações não covalentes. Os cocristais farmacêuticos são estruturas formadas pelo IFA (Ingrediente Farmacêutico Ativo), que são os precursores dos medicamentos finais, e outros compostos que são chamados coformadores, substâncias não tóxicas, ou até mesmo outro IFA (Malamatari et al., 2017, Rodrigues et al., 2018, Rocha et al., 2016).

As pesquisas sugerem o encontro da melhor combinação do IFA com coformador, o melhor solvente (se for o caso de uso) e potenciais sistemas de produção em larga escala, para se conseguir a produção de um medicamento, numa dosagem específica na forma sólida que tenha propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas melhoradas do IFA. No caso de agentes químicos recentemente descobertos é benéfico estudar e catalogar o maior número possível de formas sólidas, pois diferentes formas exibirão propriedades físico-químicas diferentes, como solubilidade, estabilidade física e química e biodisponibilidade (Malamatari et al., 2017).

Além destes estudos realizados previamente, para que o sucesso da cocristalização seja atingido, ressalta-se também a importância da escolha do método para a cocristalização e até mesmo a capacidade de transformação para o processo industrial, pois as características finais do cocristal tais como pureza, tamanho da partícula, distribuição de tamanho e morfologia dependem do processo empregado (Rodrigues et al., 2018).

Os métodos de cocristalização são classificados em cinéticos e termodinâmicos, dependendo da força motriz. Os processos classificados em cinéticos são aqueles feitos na condição que não é o equilíbrio, dependendo da energia do sistema e da duração da reação. Os procedimentos cinéticos, geralmente, formam cocristais metaestáveis, ou

seja, cocristais em estado diferente do estado de equilíbrio, pois estes possuem maior energia livre de Gibbs. Já os métodos termodinâmicos são realizados na condição de equilíbrio e, apesar de o tempo de processo ser mais longo, proporcionam partículas mais estáveis (Rodrigues et al., 2018).

Outra maneira de classificar os procedimentos de cocrystalização e frequentemente usada na literatura é quanto à presença de solvente. As práticas a base de solvente são mais difundidas devida à capacidade de variação das condições do sistema, como concentração do solvente, adição de um anti-solvente, temperatura do solvente, mistura de dois ou mais, além de existir uma gama maior de solventes. Por outro lado, as técnicas que não envolvem solvente vem sendo investigadas recentemente por serem consideradas uma prática mais sustentável, pois não há resíduos (Malamatari et al., 2017).

Após a formação dos cocristais inicia-se a caracterização das estruturas, que podem ser realizadas através de diagramas de fases, ou por técnicas da química analítica como a espectroscopia, refratometria e condutividade. Outras técnicas mais avançadas envolvem o uso de câmera *in-situ* para o acompanhamento da formação da fase sólida, ou seja, a deposição do cocrystal.

Com relação ao modo de operação, atualmente, a indústria farmacêutica utiliza o método de batelada para o processamento na formação de cristais e, conseqüentemente, cocristais. Embora esse método seja bastante difundido, ainda encontra problemas, tais como, flutuação na variabilidade entre os lotes produzidos e, também, a ineficiência do processo. Por estes motivos, a forma de processamento contínua vem ganhando força neste setor para tentar minimizar os erros do método batelada. Além dos desafios existentes em transformar o processo de cocrystalização contínuo, outra dificuldade encontrada pelos pesquisadores é o aumento de escala do procedimento. A maioria dos casos estudados são de bancadas de laboratório e possuem grandes dificuldades de manter a qualidade do resultado ao ampliar a escala de grama para quilograma (Zhang et al., 2017).

Essa monografia apresenta os métodos de produção de cocristais mais comuns em bancada de laboratórios, bem como pesquisas de triagem e finaliza com uma pequena perspectiva do futuro da indústria farmacêutica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O setor farmacêutico é caracterizado por compreender uma atividade de alto custo e de longo prazo, sendo que o maior desafio para o desenvolvimento do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) depende de suas propriedades mecânicas, de estabilidade, solubilidade, permeabilidade e biodisponibilidade que estão diretamente relacionadas à estrutura do estado sólido do fármaco (Dai et al., 2018).

Uma técnica que tem sido amplamente estudada para aprimorar estas propriedades é a cocrystalização, baseada na engenharia de cristais de multicomponentes, que envolve a modificação do arranjo de cristal de um sólido baseado em interações não covalentes como ligação de hidrogênio, força de van der Waals e interações eletrostáticas (Cherukuvada et al., 2016; Dai et al., 2018). A cocrystalização farmacêutica abrange as seguintes etapas : (i) estudo da estrutura molécula de IFA e identificar potenciais locais de ligação de hidrogênio e grupos funcionais que podem interagir com grupos funcionais complementares de outra molécula (coformer); (ii) seleção de uma biblioteca de coformers não tóxicos e compatíveis com o IFA; (iii) triagem em pequena escala para experimental de cocrystalização entre os coformers selecionados; (iv) ensaios em escala ampliada (Dai et al., 2018).

Os fármacos podem ser encontrados, além do cocrystal em quatro estruturas de estado sólido. É importante esclarecer o poliformismo, que é a capacidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes, sendo cada polimorfo uma estrutura cristalina distinta. Todos os fármacos podem apresentar poliformismo (Araújo et al., 2012, de Paula, 2012). Há as formas sólidas que um fármaco pode apresentar: cocristais, sais e solvatos/ hidratos (Figura 1). A formação de solvatos ocorre quando solvente faz parte do retículo cristalino e quando o solvente da cristalização é a água, o cristal formado é um hidrato. O sal é resultante da reação

ácido-base com o IFA, havendo uma troca de cargas entre o IFA e o ácido (ou a base) que é incorporado ao cristal. E o cocrystal que é formado por dois ou mais componentes sólidos em suas formas puras, o IFA e o coformador.

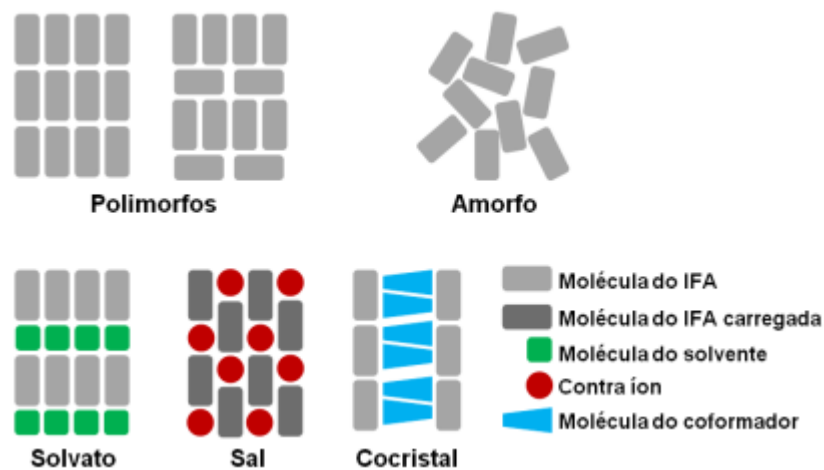


Figura 1: Fonte Prado, 2015

A formação de cocrystal permite a melhora de diversas propriedades com o destaque para a solubilidade, biodisponibilidade e propriedades farmacológicas¹, conforme podemos observar na Figura 2.

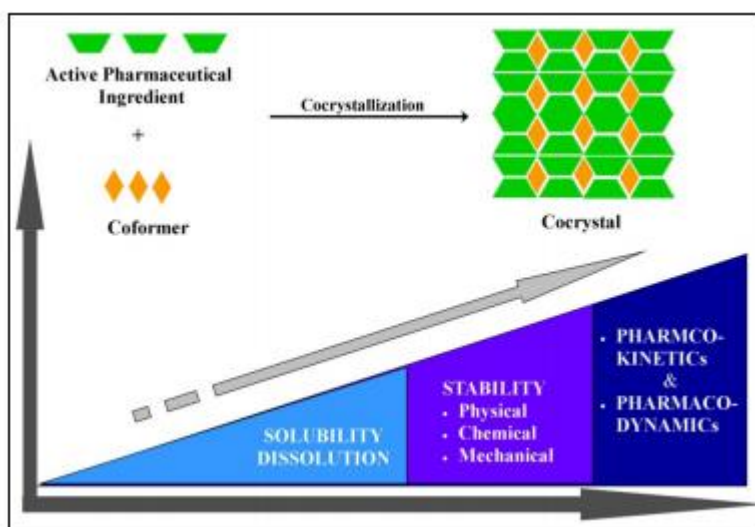


Figura 2: Fonte Shah, 2018

Na Tabela 1 são indicados alguns exemplos de cocristais e as respectivas propriedades que foram melhoradas, pode-se observar que diferentes IFA's são ligados

¹ Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmica: Propriedades farmacocinéticas envolvem a absorção do medicamento pelo organismo, metabolização e excreção. Propriedades farmacodinâmicas englobam os efeitos do medicamento no organismo, seus mecanismos de ação e relação entre dose e fármaco.

em diferentes coformadores, podendo ser esses conformadores: ácidos orgânicos, açúcares, amidas, aminas entre outros.

Tabela 1: Exemplo de cocristais

IFA	COFORMADOR	UTILIZAÇÃO DO IFA	PROPRIEDADE MELHORADA
Aciclovir	Ácido fumárico Ácido glutárico	Tratamento da Herpes humana	Solubilidade e permeabilidade
Griseofulvina	Acessulfamo	Antifúngico, usado em humanos e animais	Solubilidade e taxa de dissolução
Ibuprofeno	4,4-dipiridilcotinamida	Dor, febre e inflamação	Solubilidade
Meloxicam	Ácido acetilsalicílico	Anti-inflamatório	Farmacocinética
Quercetina	Cafeína, isonicaotinamida, teobromina	Anticarcinogênico, antiviral, anti- histamínico	Solubilidade e biodisponibilidade

Fonte: Araújo, 2012

3. MÉTODOS DE FORMAÇÃO DE COCRISTAIS

Como dito anteriormente, qualquer técnica que consiga combinar duas ou mais moléculas, no caso da indústria farmacêutica, os IFA's e os coformadores, por ligações não covalentes, é uma técnica de cocristalização. Os métodos de formação de cocristais são, usualmente, divididos em dois tipos: utilização de solventes e não utilização de solventes. O primeiro tipo é estudado há muito tempo por diversos pesquisadores e apresenta um número maior de técnicas para obtenção de cocristais e são, tradicionalmente, usados na indústria.

Com o passar dos anos e o avanço da tecnologia, estudos que não utilizam solvente ou o utilizam em menor quantidade, muitos outros foram testados e estudados o que permitiu o aprimoramento da técnica, atualmente o termo sustentabilidade é muito discutido e as novas tecnologias que diminuem formação de resíduos vem ganhando cada vez mais espaço. A seguir será apresentado alguns métodos encontrados na literatura e comumente utilizados na indústria farmacêutica, apontando suas vantagens e desvantagens (Rodrigues et al., 2018)

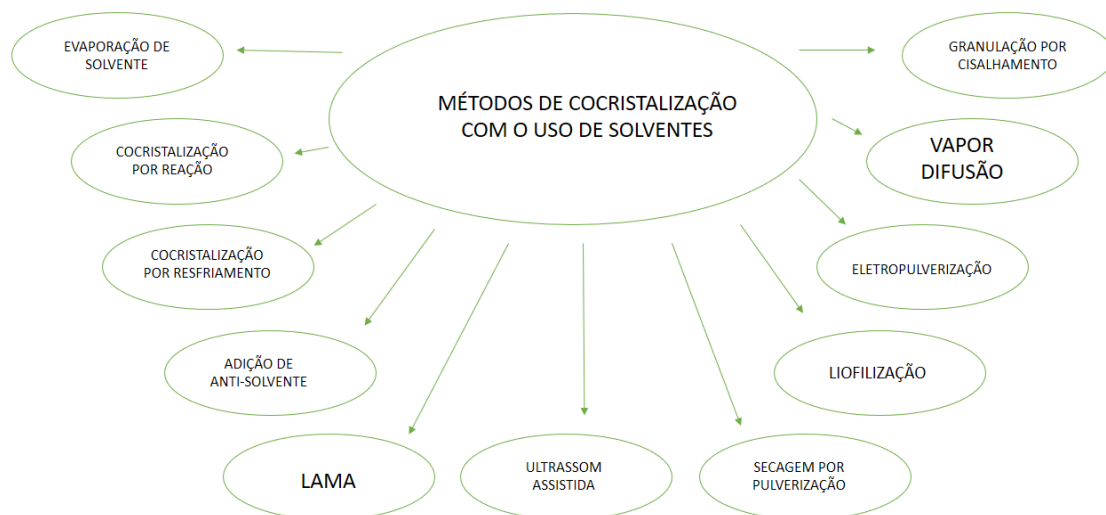


Figura 3: Fluxograma dos métodos de cocristalização com uso de solventes

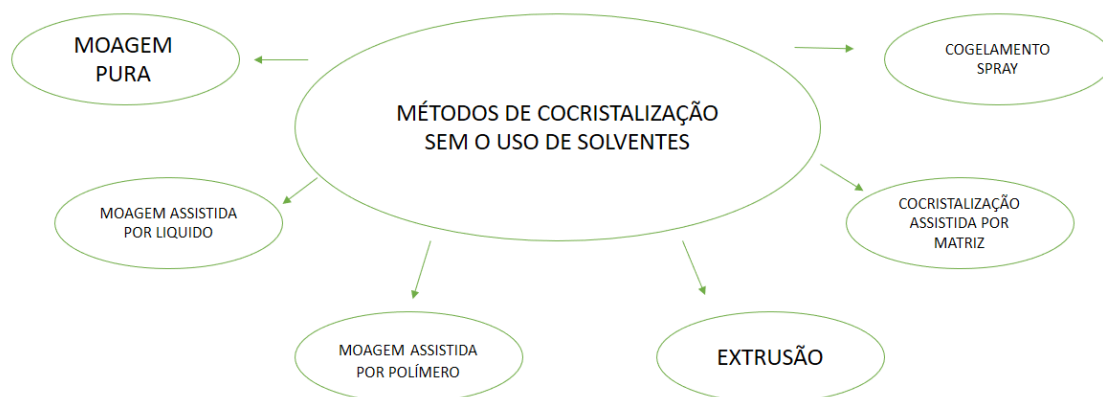


Figura 4: Fluxograma dos métodos sem uso de solventes

3.1 MÉTODOS DE COCRISTALIZAÇÃO UTILIZANDO SOLVENTES

3.1.1 Evaporação do solvente.

Esta técnica consiste em solubilizar o IFA e o coformador em um ou mais solventes, após essa ação o solvente é removido para obter o cocrystal. Caso os componentes tenham solubilidades semelhantes no solvente ou na mistura de solventes, o cocrystal satura de forma coincidente, ou seja, concentrações equivalentes podem ser utilizadas, pois a estrutura do cocrystal será termodinamicamente estável. Porém, na indústria farmacêutica a solubilidade do IFA e do coformador nem sempre são semelhantes, sendo utilizadas concentrações não equivalentes para obtenção da forma sólida estável.

Esse método tem sido explorado com sucesso por diversos autores. Sakar e Rohani (2015) conseguiram sintetizar cocrystal de aciclovir (princípio ativo de fármacos antiviral) tendo como coformador o ácido malônico, ácido tartárico e o ácido fumárico. Os autores indicam que é possível encontrar essa técnica associada a outras, porém o sistema aciclovir-ácido malônico em seu trabalho foi obtido apenas por evaporação de solvente a temperatura ambiente. Após os reagentes serem dissolvidos em 10 mL de solução de ácido acético e aquecidos a uma temperatura de 100 °C em agitação por duas horas.

Esse método também é utilizado para a detecção da estrutura do cocrystal depois da sua formação, pois devido à facilidade de operação, que não apresenta grandes dificuldades de determinar a melhor combinação para IFA-coformador-solvente (He et al., 2008). Entretanto, essa técnica apresenta uma grande desvantagem que é a precipitação de componentes puros que possuem menor solubilidade que os cocristais. No intuito de evitar essa limitação do método, propõe-se a criação de diagramas de fases para definir a região de cocristais puros. Outra desvantagem dessa técnica é a geração de solvatos indesejáveis (Sakar e Rohani, 2015)

3.1.2 Cocrystalização de reação.

Em virtude das limitações do método de evaporação, tem-se como alternativa a técnica de obtenção de cocristais por reação. A reação de precipitação pode ser a solução destas limitações. A técnica consiste em diminuir a solubilidade do sistema IFA-coformador para que a supersaturação da solução seja a força motriz da cocrystalização e pode ser conseguida pela adição de cocristais em excesso à solução, assim o equilíbrio é deslocado para que a nucleação ocorra. Rodriguez-Hornedo e colaboradores (2006) usaram esse método para sintetizar cocristais de carbamazepina (utilizada no tratamento de epilepsia de dores neuropáticas) com nicotinamida e obtiveram sucesso. O experimento contou com o auxílio de um diagrama de solubilidade do cocrystal em função da concentração do ligante em solução de etanol. Esse estudo comprovou que a adição do componente cocrystal em excesso reduz a solubilidade do cocrystal, precipitando-o.

3.1.3 Cocrystalização por resfriamento

Essa técnica se baseia na mudança de temperatura, em que se usa um reator para misturar os componentes ao solvente. O sistema é aquecido para favorecer a dissolução e, em seguida, resfria-se a solução para se chegar no ponto de saturação. Para utilização deste método é aconselhável a utilização de um diagrama de fases para identificar com mais clareza regiões termodinamicamente estáveis e prever a potencial formação dos sólidos. Além disso, através de uma análise nas características dos componentes tais como solubilidade, cinética da nucleação e níveis de supersaturação é possível

determinar condições ótimas de operação (Sheikh et al., 2009). Em seu trabalho Sheikh e colaboradores (2009) descreveram uma metodologia para obter cocristais com diferentes solubilidades usando esse método, fazendo uso de diagramas de solubilidades em diferentes concentrações de IFA e ligantes, tal como diferentes porcentagens de solvente na solução, além de trazerem um estudo termodinâmico e cinético.

3.1.4 Cocrystalização por adição de anti-solvente

A cocrystalização por adição de anti-solvente utiliza da redução da solubilidade do cocrystal para promover a supersaturação levando, então, à precipitação. Alguns exemplos de misturas solvente-anti-solvente que foram usadas para produzir cocristais são: etanol-água, etanol-acetonitrila e etanol-acetato de etila (Wang et al., 2013, Lange et al., 2016). Essa técnica é uma boa alternativa para promover a cocrystalização quando a solubilidade do cocrystal desejado é consideravelmente menor na mistura solvente-anti-solvente em comparação ao solvente puro. Outra vantagem que esse método apresenta é a operação em temperaturas próximas do ambiente, não demandando gasto de energia muito alto, como no método de resfriamento ou evaporação do solvente. Wang et al. (2013), desenvolveram o método de adição de anti-solvente. O experimento teve como objetivo a formação de cocristais de carbamazepina e sacarina que possuem solubilidades diferentes. Foram testados vários solventes orgânicos, sendo que o metanol promoveu melhores resultados se comparado quando água foi utilizada como anti-solvente. Os resultados foram satisfatórios com o rendimento entre 64% e 85% (devido ao fato de ser diferentes corridas laboratoriais).

3.1.5 Cocrystalização da lama ou pasta

Uma outra alternativa para compostos com solubilidades significativamente diferentes é o método de cocrystalização por pasta. Neste método, o IFA e o coformador se dissolvem cada um com a sua solubilidade quando entram em contato com o solvente. Após a nucleação (reação) e o crescimento das partículas sólidas, a concentração dos componentes na solução diminui, causando assim uma subsaturação, acarretando uma dissolução gradual dos componentes puros e, posteriormente o crescimento dos

cocristais . Essa técnica não é tão difícil de ser aplicada, porém é mais utilizada como um método de triagem do que um método de síntese propriamente dito (Zhang et al., 2007). Entretanto alguns estudos são feitos usando a técnica de cocrystalização mediada por lama, como o trabalho dos pesquisadores brasileiros, Soares e Carneiro (2017), que realizaram a cocrystalização do sistema carbamazepina-nicotinamida usando um monitoramento de espectroscopia Raman e em diferentes temperaturas. Uma vantagem dessa técnica é que apenas os cocristais são precipitados, evitando assim a dissolução dos componentes em seu estado puro (Soares e Carneiro, 2017).

3.1.6 Cocrystalização por ultrassom assistida

O método da cocrystalização de lama ou pasta é frequentemente acompanhada por ultrassom. A presença da energia ultrassônica pode induzir a precipitação de cocristais em níveis de supersaturação mais baixos. Em 2010, Aher et al. descreveram uma cocrystalização assistida por ultrassom para sistemas de pontos de saturação diferentes, composto por cafeína e ácido maleico tendo metanol como solvente. Os cocristais cafeína-ácido maleico na proporção 2:1 foram obtidos através desse método, isso indica que a técnica é seletiva para relação de cocrystal de 2:1 devido à diferença nas solubilidades e taxa de supersaturação de cafeína e ácido maleico. A solubilidade da cafeína é significativamente menor do que o ácido maleico em metanol, portanto, uma solução contendo quantidades equimolares das espécies (1:1) será mais saturada em relação à cafeína que o ácido maleico. Quando tal solução é submetida à energia ultrassônica a taxa de supersaturação é maior para a cafeína do que para o ácido maleico. Assim, para obtenção de cocristais na proporção 2:1 através dessa técnica, tanto a cafeína como o ácido maleico devem ser supersaturados simultaneamente. A razão molar dos componentes foi reconhecida como um parâmetro importante a ser considerado juntamente com a solubilidade durante o planejamento para experimentos de cocrystalização de sistemas não solúveis e solúveis (Aher et al., 2010)

3.1.7 Secagem por pulverização

Secagem e pulverização é uma técnica bastante usada no setor farmacêutico por ter características de produção de partículas em larga escala e com índices de pureza elevados, tamanho, morfologia e densidade desejáveis. As propriedades micrométricas das partículas são fundamentais para otimizar seu desempenho em inalação (aerodinâmica), biodisponibilidade (Vehring et al., 2007). Além disso, essa técnica oferece possibilidade de aumento de escala, essa possibilidade pode ser considerada uma importante vantagem dentro da indústria farmacêutica, pois garante a manutenção da pureza dos cocristais em saturações incongruentes, ou seja, o coformador e o IFA com diferentes níveis de saturação, mas precipitam juntos para formar o sólido desejado.

A secagem por pulverização consiste em duas fases, a primeira é chamada de atomização onde o líquido é disperso no gás de secagem formando uma névoa com partículas reduzidas. Em seguida, a névoa e o gás de secagem interagem a uma temperatura adequada na fase de secagem. O solvente, então, é vaporizado e os sólidos são separados do gás de secagem.

Em 2014, um trabalho realizado por Patil e colaboradores visava obtenção de cocristais do sistema carbamazepina-nicotinamida usando essa técnica, no referido experimento, a solução de CBZ-NICO, tendo como solvente o metanol, foi pulverizada a uma pressão de atomização de $1,20 \text{ kg/cm}^2$ e o vácuo mantido em 100 mm de H_2O .

3.1.8 Liofilização

A liofilização é comumente utilizada para produzir precipitados amorfs, porém essa técnica foi ajustada para, também, produzir cocristais. O método consiste na liofilização já conhecida pela indústria alimentícia. Primeiramente, a solução contendo IFA e o coformador é preparada, em proporções equimolares, pois esse método permite a cocrystalização mesmo sendo um sistema incongruente. Após o preparo da solução, a mistura é congelada rapidamente e depois submetida a um vácuo, causando a sublimação do solvente e preservando os sólidos de baixa densidade. Geralmente amorfs. Se a temperatura de transição vítrea do produto estiver abaixo da temperatura ambiente, a forma amorfa estará sujeita a cristalização.

A cocristalização por este método não possui barreira cinética relacionada à necessidade de presença de sementes cristalinas (Eddleston et al., 2013). No trabalho desenvolvido por Eddleston e colaboradores (2013), a técnica de liofilização é descrita tendo água e t-butanol como solventes, a solução foi congelada com nitrogênio líquido e então liofilizadas. Esse método também é mencionado em estudos para estudar o polimorfismo dos cocristais, e também a facilidade de produção em larga escala.

3.1.9 Eletropulverização

Essa técnica se baseia na dispersão de um líquido em gotículas ou em íons ao incapacitar as forças de tensão superficial do solvente, utilizando forças elétricas. Esse método, então, é uma pulverização a jato onde pequenas gotículas ou íons são descarregados da ponta de um cone de Taylor transformando a solução em moléculas carregadas ultrafinas, e devido às vibrações de alta energia na ponta do cone de Taylor o solvente evapora mais rápido, essa característica pode ser benéfica a produção de cocristais. Chamada, também, de *eletrospray* a solução de IFA com o coformador forma um cone de Taylor envolvendo uma mistura de alto cisalhamento, que aumenta as chances de formar cocristais, antes de formar a névoa.

Durante esse processo, uma carga positiva é gerada nas moléculas do solvente, que são então arrastados para a placa coletora que é negativamente carregada, a área de evaporação do solvente é aumentada o que induz a supersaturação e subsequente a produção do cocristal.

Esta técnica foi utilizada, com sucesso para produzir cocristais de cafeína e ácido maleico, um sistema difícil devido a problemas de polimorfismo e estequiometria (Patil et al., 2017). No interesse da indústria farmacêutica cocristais de quercetina também foram produzidos com nicotinamida e cafeína usando a técnica de eletropulverização (Patil et al., 2017). Vários cocristais de indometacina e naproxeno foram rastreados usando *eletrospray*. Os autores concluíram que o tipo de solvente teve um efeito fraco na formação e morfologia do cocristal. Um fator importante derivado deste estudo foi o tamanho do cocristal obtido, variando de micro a nano tamanhos (Emami et al., 2018).

3.1.10 Vapor-difusão

Alguns autores fizeram trabalhos utilizando o vapor de solvente como catalisadores para cocrystalização, através da aceleração espontânea de formação de cocristais em umidades aquosas. O sistema utilizado foi cafeína e ácido malônico na proporção 2:1 e expuseram a diferentes tipos de solvente. Conclui-se que essa técnica pode ser explorada, principalmente pela sua sustentabilidade apoiada pelo fato de usar pouca quantidade de solventes nocivos, no entanto não é um método comum e os trabalhos ainda são recentes (Sarcevica et al., 2015)

3.1.11 Granulação de alto cisalhamento

Essa técnica representada pela sigla HSG (Hight Shear Granulation) é um processo bastante utilizado na indústria de fármacos. Neste método, o solvente é adicionado ao pó ativo e através das forças capilares e viscosas o solvente com o pó são misturados no granulador. Posteriormente, os grânulos obtidos passam pela etapa de secagem, em que mais ligações permanentes podem ser formadas assim como transformações sólidas também, devido à força mecânica, ao estresse térmico e à exposição ao solvente. Rehder e colaboradores (2013) descreveram a produção de cocristais por meio dessa técnica, utilizando o piracetam (princípio ativo de medicamentos que melhoram as condições mentais tais como concentração e memória) em três diferentes formulações granulares. Concluiu-se que a formação de cocristais depende de vários fatores, como a quantidade de líquido de granulação, o tempo de exposição dos compostos ao líquido, a velocidade do rotor do granulador e os coformadores utilizados na formulação. Apesar de ser uma técnica muito complexa para a produção de cocristais, a HSG é considerada apropriada para a produção em lotes.

3.2 COCRISTALIZAÇÃO SEM O USO OU USO DE POUCO SOLVENTE

Os métodos que utilizam solventes são tradicionalmente empregados. Porém uma alternativa para diminuir a produção de resíduos, tem-se a proposta de novos métodos que utilizam pouco ou nenhum solvente.

3.2.1 Moagem pura

A moagem pura, também chamada de moagem a seco, consiste em uma técnica de misturar o IFA e o coformador em estado sólido em um almofariz, pilão, moinho de bolas ou moinho vibratório. Cocristais de piracetam com ácido cítrico e ácido tartárico foram sintetizados usando essa técnica (Rehder et al., 2011). Moinho de bolas consiste em uma câmara rotativa preenchida parcialmente com esferas pequenas que podem ser de diferentes materiais tais como aço inoxidável, vidro, óxido de zircônio entre outros. Chiang e colaboradores (2009) descreveram a produção de cocristais do sistema carbamazepina-nicotinamida utilizando um moinho de bolas oscilatório. No processo de moagem para obtenção de cocristais, vários mecanismos parecem estar envolvidos, porém três deles são essenciais: difusão molecular, formação eutética, cocrystalização mediada por uma fase amorfa (Chadwick et al., 2007). A cocrystalização de moagem pura por difusão molecular geralmente ocorre quando os reagentes têm pressões de vapor consideravelmente favoráveis à formação de cocristais mesmo no estado sólido. Neste caso, a formação do produto geralmente ocorre instantaneamente no contato entre os reagentes sólidos, mesmo sem agitação (Friscic e Jones, 2009). A mediação por fase eutética ocorre quando se lida com compostos que podem formar, em determinadas proporções, uma mistura eutética com baixo ponto de fusão. O sistema difenilamina-benzofenona foi mencionado por Chadwick e colaboradores como um sistema que origina cocristais precedidos pela formação de uma fase líquida eutética metaestável que depois foi semeada pelas pequenas quantidades de materiais restante induzindo a formação dos cocristais (Chadwick et al., 2007). A mediação por fase eutética fornece agitação para expor superfícies reagentes para formação dessa fase e aumenta a formação de cocrystal induzindo a nucleação de cocrystal na fase eutética. A cocrystalização por moagem pura, mediada por uma fase amorfa, ocorre principalmente no caso de sólidos não-voláteis mantidos juntos por fortes interações intermoleculares. A maioria dos compostos farmacêuticos tem forte interação intermolecular, o que torna este caminho extremamente importante para a produção farmacêutica de cocristais. O sistema carbamazepina-sacarina é um exemplo disso (Jayasankar et al., 2006). Os componentes foram triturados em conjunto a uma temperatura abaixo da temperatura de transição vítrea esperada proporcionando uma fase amorfa, que atingiu lentamente a

forma de cocrystal a temperatura ambiente. A moagem a temperaturas próximas da transição vítrea acelera a formação do produto cocrystal. A moagem a seco são uma alternativa para a obtenção de cocristsais para os sistemas piracetam-ácido cítrico e piracetam-ácido tartárico. A cocrystalização mediada por uma fase amorfa foi o mecanismo possível para a formação do cocrystal piracetam-ácido cítrico. No caso do sistema piracetam-ácido tartárico, a fase amorfa não foi observada (Rehder et al., 2011).

3.2.2 Moagem assistida por líquido

A moagem assistida por líquido (LAG, Liquid Assisted Grinding) é baseada na adição de pequenas quantidades de solvente que funcionam como catalisadores aumentando a cinética da formação de cocrystal. Em alguns trabalhos também é conhecido como cocrystalização por gota de solvente e está classificada como método que não usa solvente pelo fato da quantidade de líquido ser pequena e também pelo fato de existir um processo mecanoquímico, ou seja, é aplicada uma força mecânica nos componentes sólidos para que haja nucleação dos mesmos, isto é, a força mecanoquímica é a responsável pela cocrystalização. Comparando o processo de moagem a seco com a de gotejamento para os sistemas piracetam-ácido cítrico e piracetam-ácido tartárico (piracetam é um composto utilizado em medicamentos para perda de memória, alteração na atenção e em crianças também é utilizado para tratar dislexia) observa-se que o segundo método forma cocristsais em menor tempo. Portanto, Rehder e colaboradores (2011) concluíram que o liquido funciona como catalisador da nucleação. Ainda não é claro o papel do liquido sobre a formação de cocristsais, porém acredita-se que ele apenas auxilia na viabilidade de mais choques efetivos entre as moléculas e funciona, também, como lubrificante para o sistema. O método possui outras vantagens sobre as técnicas de moagem tradicionais e alguns métodos com solvente, como alto rendimento e facilidade de controlar polimorfo. Essa técnica é aconselhável para evitar problemas com solubilidade, que são uma grande barreira no uso de métodos baseados em solução. Um exemplo disso é o sistema de teobromina-ácido malônico (teobromina é uma substancia encontrada no cacau, está ligada ao colesterol bom além de promover a sensação de vigor e vitalidade), a partir do qual a formação de cocrystal parece ser impossível devido à baixa solubilidade e precipitação da teobromina (Karki et al., 2007). No entanto, através do método assistido por líquido, utilizando quantidades

equimolares de ambos os componentes, o cocrystal foi produzido. Como este método envolve o uso de pequenas quantidades de solvente, é, consequentemente, um método mais sustentável pois geram poucos resíduos e viável economicamente pois utilizam de menos solvente que os métodos tradicionais já citados neste trabalho. No entanto, devido ao uso de solvente, mesmo em pequenas quantidades, a possível ocorrência de interações entre o solvente e o IFA ou o coformador, é uma possibilidade e pode perturbar o sistema. Um resultado negativo frequentemente observado é a formação indesejável de solvatos (Madusanka et al., 2014).

3.2.3 Moagem assistida por polímeros

Esse procedimento vem sendo explorado tanto como técnica de síntese como técnica de rastreio de polimorfos, uma vez que o polímero é moldável e evita a formação de solvatos, que é a sua grande vantagem sobre a técnica de moagem assistida por líquido. Essa técnica também pode influenciar positivamente nas características dos cocrists por ela produzidos tais como dissolução e biodisponibilidade. O polímero pode ser biocompatível o que reforça a ideia dessa técnica ser versátil, porém o excesso de substâncias poliméricas pode afetar o sistema, evitando os choques efetivos entre o IFA e o coformador, além de que os cocrists produzidos não são puros. Hasa et al. relataram o uso de polietilenoglicol na síntese de cocrists. O estudo concluiu que a montagem do polímero era importante, visto que grandes quantidades de polímero não proporcionam ambientes favoráveis à formação do cocrystal, devido à aglomeração das amostras, dificuldade de mistura e redução dos contatos entre os compostos. Uma quantidade ideal deve ser encontrada e montada com número de monômeros apropriados para evitar a interação química. Os autores propuseram a moagem auxiliada por polímero como método de controle do polimorfismo durante uma cocrystalização mecanoquímica. O controle de polimorfos através dessa técnica é viável devido ao controle da polaridade do ambiente, modificando o número de unidades monoméricas (Hasa et al., 2016).

3.2.4 Extrusão

A extrusão é uma técnica industrial utilizada em outros setores da indústria mundial e tem ganhado espaço no setor farmacêutico com o objetivo de modificar a liberação e a biodisponibilidade do fármaco, sabor de IFA amargos e a dissolução (Dhumal et al. , 2010). Esse método utiliza uma extrusora que é um equipamento de cano (formato de uma seringa) dotado de um “parafuso sem fim” no interior que é o responsável por criar o atrito entre a parede do cano com os materiais alimentados (IFA e conformador) em condições controladas, o parafuso leva os materiais até um sistema de matriz que dá a forma aos sólidos, depois essas partículas passam por um cano mais fino com uma troca térmica e saem da extrusora como cocristsais (Breitenbach, 2002). Existem dois tipos de extrusoras: a de parafuso único ou de parafuso duplo. Há vários parâmetros importantes a serem considerados dependendo do tipo do equipamento, no entanto em ambos a temperatura é importante pois ela tem influência na viscosidade da mistura, ou seja, em temperaturas mais baixas a viscosidade é maior e promovem misturas mais pobres, consequentemente, cocristsais serão de baixa qualidade e baixo rendimento, em contrapartida, temperaturas muito elevadas podem levar a degradação do IFA e a perda do seu princípio ativo, portanto, o equilíbrio deve ser encontrado (Nikitine et al., 2009). O método permite trabalhar sem solvente, é rentável e evita etapas adicionais de secagem, além de ser um processo escalonável e contínuo, ou seja, um método mais econômico e eficiente, uma vez que reduz o número de etapas de processamento quando comparado com outras técnicas. Outra vantagem é o fato de oferecer alto controle sobre o processo com a possibilidade de adequação da pureza do cocrystal, permitindo a alteração de parâmetros-chave, como temperatura, intensidade de mistura, velocidade do parafuso e a vazão do barril do equipamento. Apesar dessas vantagens, o seu uso é limitado devido à dificuldade em processar fármacos termicamente estáveis (Dhumal et al., 2010 , Moradiya et al., 2014a , Moradiya et al., 2014b). Na Figura 5 podemos ver um esquema resumido do funcionamento de uma extrusora desde da mistura dos compostos que formam o cocrystal até a cápsula que é o produto final.

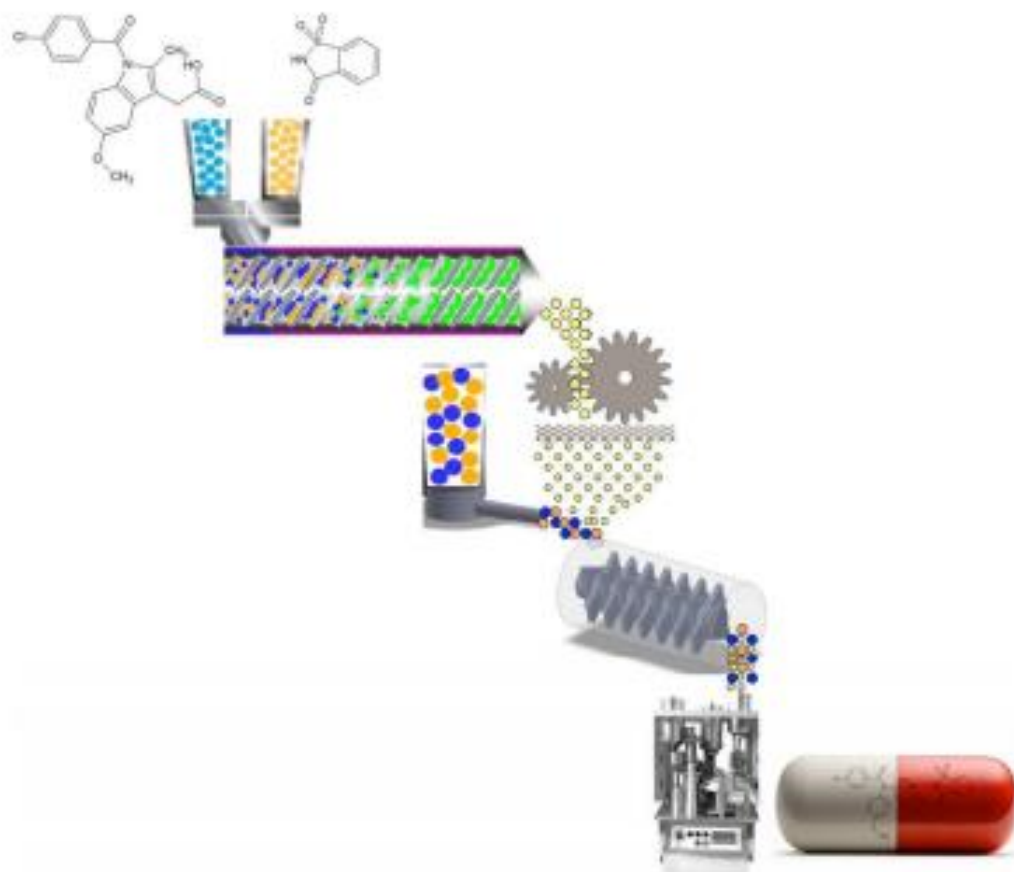


Figura 5: Esquema de uma extrusora. Fonte Moradiya, 2016

3.2.5 Cocrystalização assistida por matriz

Baseado na técnica apresentada anteriormente, esse método utiliza da mesma matriz que forma a mistura que é colocada na extrusora e também da mistura IFA-coformador. No momento da extrusão somente o material da matriz é liquefeito e isso torna o ambiente propício a cocrystalização. O resultado final são cocrystalis sólidos embutidos numa matriz que pode desempenhar uma função importante na preparação de um fármaco como compactação e até mesmo ajudar na funcionalidade do princípio ativo de um IFA ou até mesmo ser um IFA (Boksa et al., 2014). O método ainda tem a vantagem de ser livres de solventes e tem a possibilidade de ser escalável a nível industrial.

3.2.6 Cocrystalização por congelamento de spray

Essa técnica também conhecida pela sigla SC é uma técnica utilizada nas indústrias alimentícia e farmacêutica. Duarte e colaboradores avaliaram pela primeira vez o objetivo de suprir a falta de métodos escaláveis e ecologicamente ideais para produzir cocrists (Duarte et al., 2016). O método é uma fusão entre a secagem por pulverização e os métodos por extrusão. O procedimento consiste em fundir uma mistura de IFA-coformador e após essa fundição a mistura líquida é alimentada a um atomizador, que forma pequenas gotas. As gotículas são então resfriadas em um fluxo de contracorrente de gás refrigerante e depois essa mistura é transportada até um ciclone onde as partículas são separadas do gás e coletadas em um recipiente. Uma das principais vantagens desse método é ser um método livre de solventes e, portanto, considerada uma técnica sustentável, como o solvente não é utilizado, permite a redução de custos e evita a formação de solvatos. Outra vantagem, é o fato de que não requer etapas adicionais de processamento porque é possível aplicar a engenharia de partículas *in loco*. Em termos de equipamento, é facilmente escalonável e compatível com processos farmacêuticos contínuos. Além disso, este método não tem preocupações sobre a solubilidade limitada em solventes orgânicos. Como o procedimento envolve aquecer o IFA e o conformador para atingir a mistura fundida, é importante um estudo prévio para as temperaturas de degradação dos compostos, portanto, os compostos com a temperatura de degradação baixa podem ser um limite para essa técnica (Duarte et al., 2016).

4. TÉCNICAS DE TRIAGEM DO COCRISTAL

A triagem dos cocristais é essencial, pois permite testar amplas combinações de coformadores a fim de saber quais sistemas IFA-coformador formam cocristais e a seleção da melhor técnica para obtê-los. Esses métodos devem ser simples, eficientes e rápidos (Rodrigues et al.2018).

Childs et al. (2008) compararam quatro técnicas diferentes de triagem. Neste trabalho, carbamazepina (princípio ativo de medicamentos para tratamento de epilepsia e dor neuropática) foi testada contra dezoito ácidos carboxílicos. As técnicas utilizadas foram: triagem de alto rendimento evaporativa, cocrystalização por reação, moagem assistida por líquido e cocrystalização assistida por ultrassom. Para a técnica de triagem evaporativa foi utilizada uma placa de 96 poços com solventes específicos, ou seja, exigiu um estudo prévio das solubilidades dos compostos. Foram utilizadas quantidades estequiométricas de IFA-coformador e a placa deixada a temperatura ambiente para evaporação lenta do solvente. Para a triagem por ultrassom e por reação também foi utilizada uma placa com 96 poços. Para a primeira, a lama contendo IFA-coformador foi preparada e sujeita a pulsos ultra-sônicos por determinado tempo. Para a cocrystalização por reação, além da placa de poços também foi utilizada uma garrafa onde foram colocadas as soluções saturadas ou quase saturadas e fechadas, com o propósito de evitar a evaporação, depois da reação concluída a solução foi filtrada. Finalmente, as experiências de moagem foram realizadas usando um moinho misturador equipado com frascos de moagem de ágata e bolas de moagem de ágata. Os experimentos permitem a geração de vinte e sete fases sólidas únicas (Childs et al., 2008).

O rastreamento baseado em lamas é uma técnica bastante utilizada, que consiste em uma suspensão, constituída por baixas quantidades de componentes e dissolução parcial dos mesmos no solvente, onde ocorrem nucleação e crescimento de cocristais (Zhang et al., 2007). A pasta geralmente é combinada com ultrassom em procedimentos de triagem. Zhang et al (2007). utilizou essa técnica como método de triagem cocrystal de dezesseis sistemas IFA-coformador em uma estequiometria específica (1: 1 e 2: 1). As suspensões dos sistemas foram preparadas em solventes apropriados sob temperatura ambiente por 12 horas a 8 dias. A triagem resultou na produção de cocristais já conhecidos para 13 sistemas (Zhang et al., 2007). A triagem utilizando lama pode ser vantajosa uma vez que não há necessidade de uma escolha cuidadosa para os solventes e não há preocupação com outros sistemas formados como solvatos, não solvatos ou cristais de espécie única. Dessa forma uma ampla gama de coformadores e solventes podem ser testadas.

Técnicas de moagem também são utilizadas como métodos de triagem. Friscic et al. compararam moagem mecaniquímica com métodos de soluções para vinte e cinco potenciais sistemas de formação de cocristais. A conclusão dos autores é que o método mecânico é mais eficiente se tratando de triagem (Friscic et al., 2008). Fazendo uso de um moinho de bolas e duas metodologias diferentes, sendo uma moagem assistida por solvente e outra a seco, onde a primeira obteve dezoito cocristais relatados em vinte e cinco sistemas testados e a segunda metodologia teve dezesseis resultados positivos para cocristais nos mesmos vinte cinco sistemas testado. Por outro lado, a técnica baseada em solução obteve apenas quatro sistemas que formaram cocristais. Embora seja uma técnica sustentável, barata e eficiente a moagem possui uma falha no tempo, de modo que IFA e coformador devem ser moídos individualmente, ou seja, um sistema por vez.

5. ESTUDOS DE PRODUÇÃO E CARATERIZAÇÃO DE COCRISTAIS

5.1 Formação de cocristsais de carbamazepina-nicotinamida

Gagnière et al. propôs um estudo para formação de cocristsais de carbamazepina (CBZ) que é uma substância utilizada para tratamento de epilepsia e dor neuropática juntamente com o coformador nicotinamida (NCT) que é uma vitamina. O solvente escolhido foi o etanol, os autores fizeram uma busca prévia na literatura para saber informações sobre a solubilidade e condições de supersaturação. Eles verificaram uma relação de equilíbrio entre as concentrações do IFA com o coformador que foi descrita como sendo: $[CBZ] = K_{sp} [NCT]$, onde K_{sp} é o produto da solubilidade que depende da temperatura e das concentrações molares das espécies.

As medições de solubilidade das espécies individuais e do cocrystal formado em etanol absoluto foram feitas para uma faixa de temperatura de 25°C a 60°C em um reator de vidro de 100 mL encamisado e dotado de um condensador para evitar a perda de solvente. Adições sucessivas de sólidos com quantidades conhecidas foram feitas, afim de observar o ponto de equilíbrio, que foi alcançado quando poucos cristais de sólidos permaneceram em suspensão de modo a confirmar que qualquer transição no estado sólido ocorreu nos cristais suspensos na solução saturada. A forma sólida foi observada e constatada por difração de raio X.

As operações para a formação dos cocristsais foram feitas no regime descontínuos em dois reatores, um com o volume de 1 L e outro com volume de 3 L sendo que no reator menor, a temperatura foi mantida constante e no reator maior a taxa de arrefecimento foi mantida constante. Essas condições de operação foram possíveis devido a um sistema de condensadores e camisas, além disso quatro defletores de aço inoxidável acoplado ao agitador mecânico equipam os reatores com o objetivo de inibir a formação de vórtices. A homogeneidade da suspensão foi considerada boa e obtida através de um fluxo axial perfilado de três hélices páldas no reator maior e uma turbina de lamina de passo 45°, no reator menor. A temperatura foi aferida usando sondas controladas por microcomputadores que manipularam o ponto de ajuste da temperatura do banho.

Um microscópio de vídeo in situ foi imerso no reator, as imagens foram gravadas em tempo real. Este tipo de equipamento é muito útil em qualquer experimento que envolve as técnicas de cocrystalização, pois ele permite que se observe e quantifique os eventos que estão ocorrendo. Neste experimento específico, os autores puderam observar o fenômeno de dissolução das espécies, nucleação, crescimento e aglomeração dos cocristsais e dos eventuais cristais que se formaram individualmente, bem como os

sólidos suspensos. Devido a diferença dos cristais de carbamazepina e os cocrystalos do sistema CBZ-NTC, os autores conseguiram diferencia-los com facilidade.

Para a caracterização dos cocrystalos formados foram feitas observações da difração dos raios X de pó e microscopia eletrônica de varredura. Para chegar a um estudo mais completo sobre o sistema CBZ-NTC foram realizadas várias corridas e os resultados dispostos em uma tabela. Em dois experimentos, a temperatura foi mantida constante em 25°C e a nicotinamida em estado sólido foi adicionada a uma suspensão de carbamazepina. Em quatro experimentos a taxa de arrefecimento foi mantida constante, as espécies em estado sólido foram adicionadas ao etanol a 50°C. Após a dissolução completa, a solução foi esfriada a uma taxa constante até chegar aos 25°C, um passo isotérmico foi aplicado com o objetivo da suspensão atingir o equilíbrio. Depois de terminado essa operação a lama foi filtrada, lavada e seca a uma temperatura de 60°C, a fase sólida foi analisada no microscópio eletrônico e varredura.

Um diagrama de fases foi construído pelos autores da pesquisa onde mostram os eventos ocorridos nas seis corridas realizadas, na Figura 6 é possível observar o diagrama.

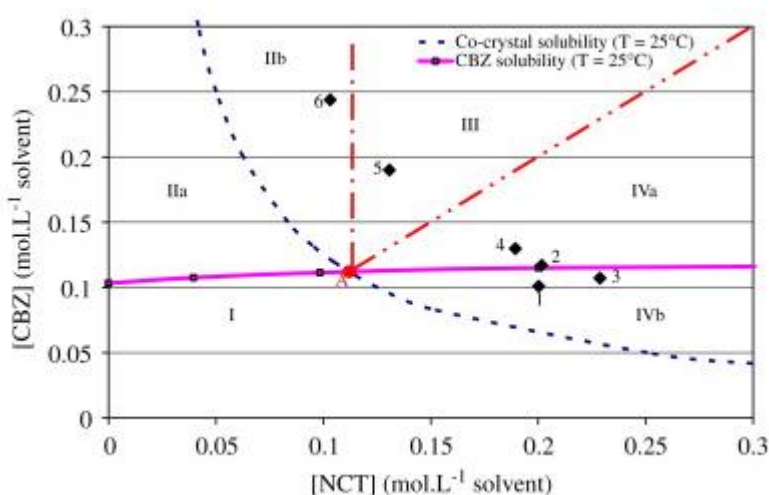


Figura 6: Diagrama de fases. Fonte Gagnière et al 2009

Na Figura 6 é mostrado que o desenvolvimento de cristais de CBZ unicamente leva à diminuição da concentração de uma maneira vertical, quando são formados cocrystalos as duas espécies precipitam juntas de maneira estequiométrica, fazendo com que as concentrações diminuam simultaneamente. A via de cocrystalização, então, passa a ser paralela a linha de bissetção e por fim, quando os cristais de CBZ e o cocrystalos CBZ-NTC se desenvolvem juntos, a trajetória do diagrama torna-se complexa entre uma linha vertical e a bissetriz. Duas linhas são adicionadas ao diagrama (linhas vermelhas), dessa forma pode-se dividir o diagrama em quatro domínios (números romanos mostrados dentro de cada região da Figura 6) na qual as condições termodinâmicas são distintas:

No domínio I a solução é clara e insaturada, no domínio II a solução encontra-se em equilíbrio com os cristais de CBZ puros, no III solução das concentrações do ponto A em equilíbrio com os cristais de CBZ e os cocristais CBZ-NTC, por fim, no domínio IV temos a solução em equilíbrio com os cocristais CBZ-NTC. Com relação à cristalização os domínios II e IV podem ser subdivididos em mais dois subdomínios cada um, onde no subdomínio IIa temos uma solução insaturada em relação ao cocrystal CBZ-NTC e supersaturada em relação ao cristal CBZ puro, havendo, então, a possibilidade de desenvolvimento apenas de cristais de CBZ. No subdomínio IIb a solução é supersaturada para as duas estruturas sólidas sendo possível o desenvolvimento de ambas, porém considerando as solubilidades o sistema CBZ-NTC é metaestável, enquanto CBZ puro é estável. Por outro lado, no domínio IV a solução também é supersaturada para ambos os cristais, no entanto, agora, a fase CBZ é metaestável ao passo que CBZ-NTC é a fase estável, favorecendo o crescimento dos cocristais. No subdomínio IVb a solução é subsaturada em relação a CBZ puro e supersaturada em relação ao cocristais, sendo assim, apenas esses são desenvolvidos nessa região.

Foram realizados seis experimentos com observações nos domínios de interesse (II, III e IV) sendo a maioria deles executado nos subdomínios IVa e IVb, com o auxílio da sonda in situ os pesquisadores não tiveram dificuldades de observar os fenômenos que aconteceram, a seguir, estarão dispostos os resultados com ênfase na fase e na temperatura de cocrystalização. Dois experimentos foram executados no domínio IVb, o primeiro com uma temperatura constante de 25°C e o segundo começando a 50°C com a taxa de resfriamento constante, para o primeiro experimento foi possível observar, através da sonda, que a dissolução de NTC foi rápida e logo em seguida começou a nucleação e formação do sistema CBZ-NTC. Para o segundo experimento a temperatura de nucleação foi em torno de 32,5°C e as partículas sólidas continuaram crescendo no passo isotérmico ao final da experiência. Como era esperado, somente partículas sólidas do sistema CBZ-NTC foram observadas, e isso se confirmou na difração de raio X. Outros dois experimentos foram executados no subdomínio IVa, no entanto em um deles (realizado a temperatura constante) a concentração de CBZ não pode exceder a sua solubilidade, com isso poucos cristais de CBZ puros permanecem em solução, os cocristais de CBZ-NTC aparecem quase que imediatamente após a adição de NTC a solução. A difração de raio X confirmou a presença apenas dos cocristais. Para o outro experimento realizado nessa sub-região a temperatura que começou elevado e foi decaindo, a sonda mostrou aparição dos primeiros cocristais em torno dos 26°C. A cristalização de CBZ puro não foi detectada pelo monitoramento de vídeo, depois confirmada pela difração de raio X. Um experimento foi realizado na região III onde foi possível observar o aparecimento de cocristais a 36°C e nucleação de cristais de CBZ a 26°C, as duas estruturas cresceram juntas e no final de um passo isotérmico longo,

ambas as estruturas cristalinas permaneceram estáveis em suspensão. A difração por raio X confirmou a existência das duas estruturas cristalinas. Um experimento foi realizado no subdomínio IIb, nele a temperatura começou elevada e foi resfriada a uma taxa constante, os cocristais e os cristais de CBZ começaram a se formar simultaneamente em torno de 41°C e crescem juntos ao longo do resfriamento, as duas formas de cristais foram observadas, os cocristais de CBZ-NTC tem-se a forma de agulhas e de CBZ tem a forma de prisma, durante o passo isotérmico os cocristais se dissolveram lentamente, enquanto os cristais de CBZ continuaram estáveis. Como a dissolução dos cocristais eram previstas no domínio IIa a trajetória da concentração pode ter cruzado a linha de solubilidade CBZ-NTC que é a linha que divide o domínio II em seus dois subdomínios, observou-se tanto na câmara in situ como nos testes de difração apenas a existência de uma estrutura cristalina, a de CBZ puro.

Esses experimentos confirmaram a existência de quatro regiões termodinâmicas e seis regiões cinéticas, comprovando que o resultado final do pó conseguido pode ser influenciado pelas condições iniciais do processo.

Todo esse estudo foi voltado, segundo os autores, para a indústria farmacêutica, a possibilidade de projetar estruturas quimicamente ativas no combate a algumas enfermidades foram o atrativo da pesquisa. Concluiu-se que, para o sistema CBZ-NTC em etanol, existem quatro regiões termodinâmica e que as condições de partida para o processo podem influenciar na qualidade do pó final, sabendo de um diagrama de fases previamente construído com base na concentração e solubilidade.

5.2 Formação de cocristais de efavirenz-ácido glutárico.

Efavirenz é uma substância utilizada na confecção de fármacos destinados ao combate de retrovírus, um em especial, o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), essa substância possui uma baixa solubilidade aquosa, se valendo disso Pawar Jaywant e Amin Purnima propuseram testar a viabilidade de formação desses cocristais utilizando dois métodos de obtenção e diferentes proporções IFA-conformador.

As técnicas escolhidas foram: evaporação de solvente e spray drying utilizando um spray de laboratório (JISL, India). Para a realização da técnica spray dryin, efavirenz e ácido glutárico foram pulverizados. Estequiometrias diferentes foram avaliadas, uma com proporção 1:1 e outra com proporção 1:2, IFA e coformador foram dissolvidos em uma mistura etanol/metanol 1:1 (entre 20 e 25 mL), a mistura, então, foi seca por pulverização em condições ideais, como a temperatura entre 49 °C e 52 °C, alimentação em uma taxa de 2 mL/minuto e o aspirador mantido em 50 m³/h. O produto seco foi coletado por ciclones, colocado em um dessecador a temperatura ambiente e caracterizado por propriedades de estado sólido.

Após esse processo a fase sólida foi testada por vários métodos e comparada com as mesmas propriedades dos componentes puros, dessa forma os autores puderam comparar os benefícios da cocristalização para realizar a confecção dos fármacos.

Testes foram realizados no sólido formado. Para o teste de solubilidade foram usadas água destilada e água destilado com 1% de SLS. Foram feitos testes com as espécies puras e comparadas ao pó produzido pelo spray.

Os autores construíram um gráfico (Figura 7) que mostra o incremento da solubilidade em água do cocristal em comparação com o efavirenz puro. Também é possível ver no gráfico a comparação entre as técnicas e as estequiometrias utilizadas sendo: SE a técnica de evaporação de solvente e SD de spray drying, ainda os índices 11 e 12 indicam a proporção estequiométrica IFA-conformador. Podemos observar que a estequiometria 1:2 de efavirenz e ácido glutárico obtido por pulverização é a proporção ideal para a solubilidade em água, isso facilita a ação do fármaco produzido a partir desse cocristal pois aumenta a biodisponibilidade do mesmo no organismo.

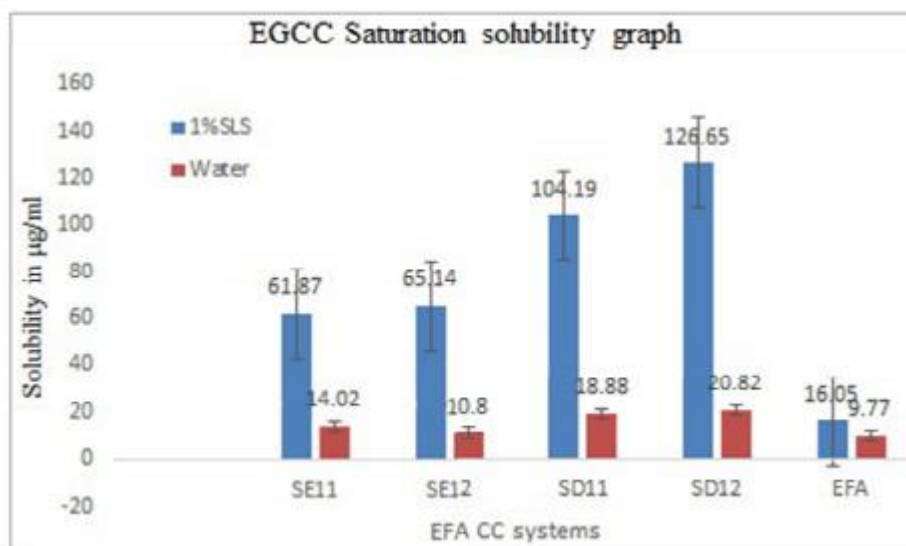


Figura 7: Gráfico de comparação da solubilidade de cocristais efavirenz-ácido glutárico (EGCC) com cristais puros de efavirenz (EFA), levando em consideração a proporção estequiométrica e a técnica de obtenção do cocristal. Fonte Pawar Jaywant e Amin Purnima.

Para um segundo teste os pesquisadores buscavam comparar o tempo de dissolução da droga pura (efavirenz) com os sistemas cristalinos produzidos, o estudo feito com água destilada em tubos colocados em uma centrífuga, mostrou que os cocristais na proporção 1:2 de efavirenz e ácido glutárico são mais rápidos para serem liberados no meio de dissolução, em média 2,8 vezes mais rápido que a droga pura, o que complementa o teste anterior.

Também foi realizado um teste térmico com as espécies puras, e os cocristais produzidos. Efavirenz puro mostrou um pico endotérmico de fusão a uma temperatura

de 139,6 °C e o ácido glutárico de 105,68 °C, enquanto que os cocristais produzidos por spray drying e evaporação de solvente apresentaram pontos de fusão endotérmicos únicos na casa dos 90 °C. Isso sugere uma fase única cristalina com uma fase única de transição endotérmica para o cocrystal, além de indicar a estabilidade da fase até o ponto de fusão e ausência de solvente ou água não ligado ou absorvido.

Análise de espectroscopia de infravermelho é um método de análise que fornece informações sobre os grupos funcionais presentes na estrutura molecular das substâncias.

Depois de realizar vários testes de comparação com as espécies puras, foi constatado a formação de cocristais no sistema efavirenz-ácido glutárico produzidos por duas formas distintas com proporções distintas, porém o que se destaca entre os cocristais formados é o produzido por spray drying com proporção 1:2 de efavirenz- ácido glutárico, pois este apresentou características bem distintas das espécies puras, aumentando a solubilidade, melhora na dissolução, biodisponibilidade e uma identidade térmica única.

5.3 Formação de cocristais de metaxalona-ácido dicarboxílico

A metaxalona é uma substância utilizada como relaxante muscular, aliviar dor causada por distensões ou entorses. Lin et al. (2014) propôs alguns sistemas com potencial para formação de cocristais utilizando esse IFA com ácidos dicarboxílicos (malônico, succínico, fumárico, maleico, oxálico e glutárico). O método utilizado foi a moagem assistida por solvente, e o solvente utilizado para fazer a moagem foi o álcool etílico.

Aparentemente, o aparato experimental utilizado pelos pesquisadores é bem simples. Conhecendo a proporção estequiométrica da formação dos cocristais de 2:1, foram utilizados 0,05 g de metaxalona. Cada mistura de IFA-coformador foi misturada e homogeneizada em ágata, depois disso foram adicionadas algumas gotas do solvente e a mistura foi moída em um pilão até secar, depois disso as misturas foram secas a vácuo numa temperatura de 25°C, para posteriormente serem analisadas.

Depois de alguns exames utilizando de métodos químicos analíticos, tais como espectroscopia e teste térmicos os sistemas foram divididos em dois, um grupo formado por ácido oxálico, malônico, e glutárico e outro grupo formado por ácido maleico, succínio e fumárico. Onde para o primeiro grupo foi descartada a formação de cocrystal devido a falta de interação da metaxalona com os ácidos, já o segundo grupo houve a formação de cocristais testados por mais exames complementares (Lin, 2014).

6. COCRISTALIZAÇÃO EM ESCALA INDUSTRIAL

6.1 Métodos escalonáveis.

Para a produção em escala industrial, os métodos reproduzidos em laboratório em escalas, as vezes de gramas ou miligramas, devem passar a ser produzidos na escala quilo ou toneladas, mantendo a qualidade e as propriedades do produto. Apesar de existir várias técnicas para a produção de cocristais, elevar essas técnicas ao nível industrial ainda é um grande desafio (Duarte et al., 2016).

Spray drying é uma técnica que apresenta características para produção em larga escala, no entanto o método esbarra, ainda, na não compreensão dos estados termodinâmicos na formação dos cocristais. Abordagens teóricas sustentam a prática e estudos com fins de pesquisar quais condições iniciais afetam, ou produzem um pó final com mais qualidade (Alhalaweh e Velaga, 2010).

Uma técnica que vem ganhando espaço no setor e é visto como um método promissor é a extrusão a quente (HME). Esse método tem características simples e produzir cocristais de boa qualidade, além de ser considerada sustentável pois se trata utiliza pouco ou não utiliza solvente. Para tal escalonamento é necessário que alguns parâmetros chaves sejam adaptados, como por exemplo, a energia mecânica da extrusora na bancada de laboratório deve ser prevista em escala industrial, tal como o tempo de residência, temperatura e configuração mecânica do equipamento (Thiry et al., 2015).

6.2 Fabricação contínua

De modo que a cocrystalização é um tipo específico de cristalização e que os produtos farmacêuticos produzidos atualmente são de maioria cristais. Dessa maneira os estudos feitos com cristalizadores que operam de maneira contínua (Wang et al., 2018). Os cristalizadores convencionais são reatores que podem operar em dois regimes: batelada (mais comum) e o contínuo. Gao et al (2018) analisou a cristalização do ácido L-glutâmico em um cristalizador do tipo MSMPR (mixed-suspension mexed-product removal) seguido de um reator tubular de forma contínua. O resultado se mostrou satisfatório para o ácido L-glutâmico, pois separou o processo de nucleação e crescimento. Visto esses trabalhos, a perspectiva que se cria para o futuro é que esses reatores venham se adaptar para a cocrystalização.

A fabricação contínua no ramo da farmácia surgiu há pouco tempo como uma alternativa ao regime batelada, que atualmente é o mais utilizado. Esse tipo de regime possui várias etapas e entre elas há interrupções, o que não é favorável à fabricação devido ao tempo, material gasto e energia. Em contrapartida o regime contínuo possui algumas vantagens sobre o regime batelada que são: rede automatizada, menos

desperdício de materiais, menos energia, mais agilidade na fabricação e mais segurança (Moradiya et al., 2016).

6.3 Estudo de fabricação continua usando o método de extrusão

Moradiya et al., relataram um processo contínuo de fabricação de cocristsais utilizando uma extrusora de parafuso duplo, utilizando o método de extrusão a quente, incorporando a tecnologia analítica de processo em linha para monitorar a qualidade. Como já dito, foi utilizado uma extrusora com um equipamento à jusante para a produção da forma da dosagem. Este equipamento tem a capacidade de operar durante dias e produzir 3000 cápsulas por hora. Estudos de temperatura ótima foram feitos e os parâmetros críticos para a engenharia do cristal (taxa de alimentação, velocidade do parafuso) foram ajustados, dentre outros vários experimentos de bancada de laboratório. Isso permitiu a previsão do aumento da escala neste método, sendo a técnica de extrusão a quente considerada um método de fabricação continua (Moradiya et al., 2016).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta área de estudos ainda é muito recente no setor farmacêutico, embora há investimentos pesados nas pesquisas desse tipo de sólido, ainda é preciso uma concordância regulamentadora entre Estados Unidos e Europa (Ding, 2018). Para bem utilizar os cocristais para a produção de fármacos. Há, também, uma dificuldade de reprodução dos experimentos de bancada de laboratório em escalas industriais, bem como a expansão dos processos contínuos que ainda são bem escassos, talvez uma saída melhor é estudar e investir no que se tem hoje na indústria da farmácia conhecido apenas como cristalizadores, e adaptá-los para se tornarem cocrystalizadores e conseguir a fabricação de maneira contínua.

Mesmo com estudos promissores apresentados nessa monografia, essa área requer aprofundamento das técnicas de obtenção e maneiras mais eficientes de se provar a formação dos cocristais e observar em que aspectos eles podem, de fato, melhorar as propriedades físicas de determinados fármacos. Vale ressaltar que alguns IFA's podem ter mais afinidade com determinada técnica e conformador com que outros e que alguns até mesmo podem perder o efeito da droga, ter efeitos colaterais diferentes dos já observados ou não ter diferença com os cristais puros. É um estudo muito amplo.

Entre tantas dificuldades e desafios, a técnica de cocrystalização se mostra o futuro do setor farmacêutico. É possível observar, através das pesquisas existentes, propriedades melhoradas quando comparados cocristais com cristais produzidos atualmente nesse setor industrial. A qualidade dos medicamentos tende a melhorar e consequentemente aumentar a eficiência desses fármacos no tratamento de doenças que ainda assolam a humanidade.

8. REFERÊNCIAS

AHER, S.; DHUMAL, R.; MAHADIK, K.; PARADKAR, A. e YORK, P., *Ultrasound assisted cocrystallization from solution (USSC) containing a non-congruently soluble cocrystal component pair: Caffeine/maleic acid*, European Journal of Pharmaceutic Science, 2010, v. 41, inssue 5, p. 597-602.

ALHALAWEH, A. e VELAGA, S. P., *Formation of Cocrystals from Stoichiometric Solutions of Incongruently Saturating Systems by Spray Drying*, Crystal Growth and Desing, 2010, v. 10, p. 3302-3305.

ARAÚJO, G. L. B.; PITALUGA JR, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P. e MATOS, J. R., *Polimorfismo na produção de medicamentos*, Revista de ciências farmacêuticas básicas e aplicadas, 2012, v. 33, issue. 1, p. 27-36.

BOKSA, K.; OTTE, A. e PINAL, R., *Matrix-Assisted Cocrystallization: The Simultaneous Production and Formulation of Pharmaceutical Cocrystals by Hot-Melt Extrusion*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, v. 103, issue 9, p. 2904–2910.

BREITENBACH, J., *Melt extrusion: from process to drug delivery technology*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002, v. 54, issue. 2, p. 107-117.

CHADWICK, K.; DAVE, R. e CROSS, W.; *How does grinding produce co-crystals? Insights from the case of benzophenone and diphenylamine*, CrystEngComm, 2007, issue 9.

CHERUKUVADA, S.; KAUR, R. e ROW, T. N. G., *Cocrystallization na small molecule crystal form diversity: from pharmaceutical to materials application*, CrystEngComm, 2016, p. 8529-8555.

CHIENG, N.; HUBERT, M.; SAVILLE, D.; RADES, T. e AALTONEN, J., *Formation Kinetics and Stability of Carbamazepine–Nicotinamide Cocrystals Prepared by Mechanical Activation*, Crystal Growth and Desing, 27 de Março de 2009, v. 9, issue 5, p. 2377-2376.

CHILDS, S. L.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; SREENIVAS REDDY, L.; JAYASANKAR, Adivaraha.; MAHESHWARI, Chinmay.; MCCAUSLAND, Linda.; SHIPPLETT, Rex. e C. STAHLY, Barbara., *Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine*, CrystEngComm, 2008.

DAI, X.; CHEN, J. e LU, T., *Pharmaceutical cocrystallization: an effective approach to modulate the physicochemical properties of solid-state drugs*, CrystEngComm, 2018, issue. 20, p. 5292-5316.

DE PAULA, K., *Caracterização de estado sólido de fármacos: Cloridrato de Mebendazol Monohidratado e Estradiol 17 β Valerato*, tese de dissertação de pós-graduação em física, Universidade de São Paulo, 2012, p. 123.

DHUMAL, R.S.; KELLY, A. L.; YORK, P.; COATES, P. D. e PARADKAR, A., *Cocrystallization and Simultaneous Agglomeration Using Hot Melt Extrusion*, Pharmaceutical Research, 2010, v. 27, issue. 12, p. 2725-2733.

DING, B., *Pharma Industry 4.0: literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains*. Process Safety and Environmental Protection, 22 de Junho de 2018, v.119, p.115–130.

DUARTE, I.; ANDRADE, R.; PINTO, J. F. e TEMTEM, M., *Green production of cocrystals using a new solvent-free approach by spray congealing*, International Journal of Pharmaceutics, 2016, v. 106, issue. 1-2, p. 68-78.

EDDLESTON, M.D.; PATEL, B.; DAY, G. M. e JONES, W., *Cocrystallization by Freeze-Drying: Preparation of Novel Multicomponent Crystal Forms*, Crystal Growth and Desing, 28 de Agosto de 2013, v. 13, issue 10, p. 4599-4606.

EMAMI, S.; SIAHI-SHADBAD, M.; BARZEGARJALALI, M. e ADIBKIA, K., *Feasibility of electrospray deposition for rapid screening of the cocrystal formation and single step, continuous production of pharmaceutical nanococrystals*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2018, v. 44, issue 6, p. 1034-1047.

FRISCIC, T. TRASK, A. V.; MOTHERWELL, W.D.S. e JONES, W., *Guest-Directed Assembly of Caffeine and Succinic Acid into Topologically Different Heteromolecular Host Networks upon Grinding*, Crystal Growth and Desing, 2008, v. 8, issue. 5, p. 1605-1609.

GAGNIÈRE, E.; MANGIN, D.; PUEL, F.; RIVOIRE, A.; MONNIER O.; GARCIA, D. e KLEIN, J.P., *Formation of co-crystals: Kinetic and thermodynamic aspects*, Journal of Crystal Growth, 2009, v. 311, issue. 9, p. 2689-2695.

GAO, Z.; WU, Y.; GONG, J.; WANG, J.; ROHANI, S., *Continuous crystallization of α -form Lglutamic acid in an MSMPR-Tubular crystallizer system*, Journal of Crystal Growth, 2018.

HASA, D.; CARLINO, E. e JONES, W., *Polymer-Assisted Grinding, a Versatile Method for Polymorph Control of Cocrystallization*, Crystal Growth and Desing, 2016, v. 16, issue. 3, p. 1772-1779.

HE, G.; JACOB, C.; GUO, L.; CHOW, P. e TAN, R. B. H., *Screening for cocrystallization tendency: the role of intermolecular interactions*, J. Phys. Chem. B, 2008, v. 112, p. 9890–9895.

JAYASANKAR, A.; SOMWANGTHANAROJ, A.; SHAO, Z. J. e RODRÍGUEZ-HORNEDO, N., *Cocrystal Formation during Cogrinding and Storage is Mediated by Amorphous Phase*, Pharmaceutic Research, 2006, v. 23, issue 10, p. 2381-2392.

JAYWANT, P. N. e PURNIMA, A. D., *Development of efavirenz cocrystals from stoichiometric solutions by spray drying technology*, 2016,. Materials Today: Proceedings, v. 3, issue 6, p. 1742–1751.

KARKI, S.; FABIÁN, L.; FRISCIC, T.; JONES, W., *Powder X-ray Diffraction as an Emerging Method to Structurally Characterize Organic Solids*, Organic Letters, 2007, v. 9, issue 16, p. 3133-3136.

LANGE, L.; HEISEL, S.; SADOWSKI, G., *Predicting the Solubility of Pharmaceutical Cocrystals in Solvent/Anti-Solvent Mixtures*, MDPI Journals, 2016, v. 21, issue 5, p. 593.

LIN, H.;, WU, T.; e LIN, S., *Screening and characterization of cocrystal formation of metaxalone with short-chain dicarboxylic acids induced by solvent-assisted grinding approach*, Thermochimica Acta, 2014, v. 575, p. 313–321.

MADUSANKA, N.; EDDLESTON, M. D.; ARHANGELSKIS, M. e JONES, W., *Polymorphs, hydrates and solvates of a co-crystal of caffeine with anthranilic acid*, Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials, 2014, v. 70, issue. 1, p. 72–80.

MALAMATARI, M.; ROSS, S. A.; DOUROUM, D. e VELAGA, S. P., *Experimental cocrystal screening and solution based scale-up cocrystallization methods*, [S.l.], Advanced Drug Delivery Reviews, 2017, v. 117, p. 162-170.

MORADIYA, H.; ISLAM, M. T.; WOOLLAM, G. R.; SLIPPER, I. J.; HALSEY, S.; SNOWDEN, M. J. e DOUROUMIS, D., *Continuous Cocrystallization for Dissolution Rate Optimization of a Poorly Water-Soluble Drug*, Crystal Growth and Desing, 2014, v. 14, issue. 1, p. 189-198.

MORADIYA, H.; ISLAM, M. T.; SCOUTARIS, N.;; HALSEY, S.; CHOWDHRY, B. Z. e DOUROUMIS, D., *Continuous Manufacturing of High Quality Pharmaceutical Cocrystals Integrated with Process Analytical Tools for In-Line Process Control*, Crystal Growth and Desing, 2016, v. 16, issue. 6, p. 3425-3434.

NIKITINE, C.; RODIER, E.; SAUCEAU, M. e FAGES, J., *Residence time distribution of a pharmaceutical grade polymer melt in a single screw extrusion process*, Elsevier, 2009, v. 87, issue. 6, p. 809-816.

PATIL, S.; CHAUDHARI, K. e KAMBLE, R., *Electrospray technique for cocrystallization of phytomolecules*, Journal of King Saud University-Science, 2017, v. 30, p. 138-141.

PATIL, S. P.; MODI, S. R. e BANSAL, A. K., *Generation of 1:1 Carbamazepine:Nicotinamide cocrystals by spray drying*, European Journal of Pharmaceutical Science, 2014, v. 62, p. 251-257.

PRADO, L. D. e ROCHA, H. V. A., *Estado sólido na indústria farmacêutica: uma breve revisão*, Revista virtual de Química, 2015, v. 7, issue. 6, p. 1080-2112.

REHDER, S.; CHRISTENSEN, N. P. A.; RANTANEN, J.; RADES, T. e LEOPOLD, C. S., *High-shear granulation as a manufacturing method for cocrystal granules*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013, v. 85, issue 3 part B, p. 1019-1030.

REHDER, S.; KLUKKERT, M.; LOBMANN, K. A. M.; STRACHAN, C. J.; SAKMAN, A.; GORDON, K.; RADES, T. e LEOPOLD, C. S., *Investigation of the Formation Process of Two Piracetam Cocrystals during Grinding* MPDI Journals, 2011, v. 3, issue 4, p. 706-722.

ROCHA, A. B. O.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; ROSA, J.; RAUBER, G. S.; BORBA, P. A. A.; SIEDLER, S.; STULZER, H. K.; CUFFINI, S. L.; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. e CARDOSO, S. G., *Cocristsais: uma estratégia promissora na área farmacêutica*, Química Nova, 2016, v. 39, issue. 9, p. 1112-1125

RODRIGES, M.; BAPTISTA, B.; LOPES, J. A. e SARRAGUÇA, M. C., *Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challegers*, [S.l.], International Journal of Pharmaceutics, 2018, v. 547, inssues 1-2, p. 404-420.

RODRIGUEZ-HORNEDO, N.; NEHM, S. J.; SEEFELD, K. F.; PAGÁN-TORRES, Y. e FALKIEWICZ, C. J., *Reaction Crystallization of Pharmaceutical Molecular Complexes*, Molecular Pharmaceutics, 2006, v. 3, n. 3., p. 362-367.

SAKAR, A. e RAHONI, S., *Cocrystals of Acyclovir with Promising Physicochemical Properties*, Journal of pharmaceutical sciences, 2015, v. 114, issue 1, p. 98-105.

SARCEVICA, I.; OROLA, L.; NARTOWSKI, K. P.; KHIMYAK, Y. Z.; ROUND, A. N. e FÁBIA, L., *Mechanistic and Kinetic Insight into Spontaneous Cocrystallization of Isoniazid and Benzoic Acid*, Molecular Pharmaceutics, 2015, v. 12, issue 8, p. 2981-2992.

SHAH, K. e PARMAR, V. K., *Application of Cocrystallization Approach in Drug Development: Recent patent review*, Bentham Science, 2018, v. 12, p. 143-154.

SHEIKH [A. Y.](#); RAHIM, [S. A.](#); HAMMOND, [R. B.](#) e ROBERTS, K. J., *Scalable solution cocrystallization: case of carbamazepine-nicotinamide I*, Journal CrystEngComm, 2009, v. 11, issue 3, p. 501-509.

SOARES, F. L. F. e CARNEIRO, R. L., *In-line monitoring of cocrystallization process and quantification of carbamazepine-nicotinamide cocrystal using Raman spectroscopy and chemometric tools*, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2017, v. 180, p. 1-8.

THIRY, J.; KRIER, F.; EVRARD, B. *A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up*, International Journal of Pharmaceutics, 2015, v. 479, issue 1, p. 227-240.

VEHRING, R.; FOSS, W. R. e LECHUGA-BALLESTEROS, D., *Particle formation in spray drying*, Journal of Aerosol Science, 2007, v. 38, issue 7, p. 728-746.

WANG, I.; LEE, M.; SIM, S.; KIM, W.; CHUN, N.; CHOI, G. J., *Anti-solvent co-crystallization of carbamazepine and saccharin*, International Journal of Pharmaceutics, 2013, v. 450, issues 1-2, p. 311-322.

WANG, J.; LI, F. e LAKERVELD, R., *Process intensification for pharmaceutical crystallization*,. Chemical. Engineering andg. Process. - Process Intensif., 2018, v. 127, p. 111-126,

ZHANG, D.; XU, S.; DU, S.; WANG, J. e GONG, J., *Progress of pharmaceutical continuous crystallization*, [S.l.], Engeneering, 2017, v. 3, issue 3, p. 354-364.

ZHANG, G. G. Z.; HENRY, R. F.; BORCHARDT, T. B. e LOU, X., *Efficient Co-crystal Screening Using Solution-Mediated Phase Transformation*, Journal of Pharmaceutic Science, 2007, v. 96, issue 5, p. 990-995.