

Desenvolvimento de Produto Farmacêutico

Marden O. Santos, Hamilton B. Napolitano &
José L.R. Martins

A inovação tecnológica é importante no desenvolvimento de produto farmacêutico com impacto no crescimento dos negócios. Com toda a base de pesquisas elaborada durante a fase de preformulação é possível estabelecer uma estratégia de desenvolvimento do produto de forma que sejam elaborados processos de fabricação robustos, com desenhos de testes específicos, com suas respectivas especificações e faixas de trabalho, para cada finalidade almejada durante a etapa de desenvolvimento e/ou para um componente específico da formulação proposta. O presente trabalho indica os processos que envolvem a transferência de tecnologia no desenvolvimento de produto farmacêutico para formulações no estado sólido.

Palavras-chave: *produto farmacêutico; estado sólido; desenvolvimento tecnológico.*

Technological innovation is an important step in pharmaceutical product development with an impact on business growth. With the entire research base elaborated during the preformulation phase, it is possible to establish a product development strategy so that robust manufacturing processes are elaborated, with specific test designs, with their respective specifications and work ranges, for each desired purpose. during the development stage and/or for a specific component of the proposed formulation. The present work indicates the processes that involve technology transfer in the development of pharmaceutical products for solid state formulations.

Keywords: *pharmaceutical product; solid state; technological development.*

Introdução

A *International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use (ICH)* é um conselho criado a em 1990 que reúne as autoridades sanitárias de diversos países com o objetivo discutir, orientar e definir recomendações através da disponibilização de guias técnicos, a fim de harmonizar os requisitos para o desenvolvimento, qualidade, segurança e eficácia de medicamentos. Dentre os guias realizados pelo ICH, destaca-se aqui o Guia ICH Q8 (R2) – *Pharmaceutical Development*¹, apresentado inicialmente em novembro de 2005 com o objetivo de estabelecer um processo de desenvolvimento de produtos em que o controle final do produto não seja mais o principal objetivo, e que este seja um estudo aprofundado sobre as etapas de desenvolvimento através de pesquisa com relação aos materiais, ensaios de controle de produto, análise de riscos no desenvolvimento, controles de atributos críticos, controle dos pontos críticos de processo e por fim determinar o ciclo de vida do produto. Um ponto crítico dentro do guia é a definição do Design Space, este parâmetro no guia tem a finalidade de definição dos limites operacionais que envolvem uma etapa de processo na relação do produto com o fármaco, afim de definir quais pontos críticos podem alterar características na formação do produto ou até na formação de impurezas indesejáveis.¹

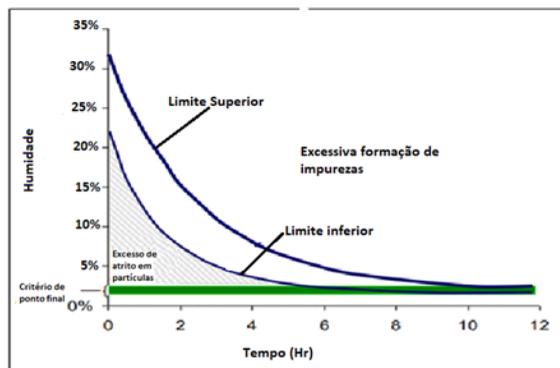


Figura 1. Exemplo de aplicação do design space adaptado de ICH Q8¹

Aos riscos envolvidos no desenvolvimento do produto é normalmente aplicado o Guia ICH Q9 – *Quality Risk Management*², onde este define as responsabilidades, os pontos de controle a serem observados, os formatos de controle de risco e como realizar o tratamento em casos de desvios. A avaliação objetiva dos riscos e modo de controlá-los é tão importante na manutenção da qualidade do produto quanto a viabilidade financeira de determinados fármacos, pois a medida que o medicamento tem a sua procura diminuída seja por mudança do próprio mercado ou seja por entrada de moléculas mais nova o controle de melhoria do produto pode torna-lo inviável.²

A terceira parte descrita dentro dos guias do ICH do planejamento e desenvolvimento de um produto farmacêutico é relacionado ao planejamento do sistema de qualidade que irá envolver todo o processo. Essa abordagem está descrita no guia ICH Q10 – *Pharmaceutical Quality System*³. Nele estão as orientações do planejamento das mudanças ao longo do tempo, alterações pós-registros do produto, transferências de tecnologias até a descontinuação do produto no mercado. Um ponto de destaque no guia são os planejamentos de ações corretivas e ações preventivas como forma de melhoria do produto originalmente desenvolvido, através da investigação de desvios, não conformidades, auditorias e inspeções de órgãos sanitários, podendo assim elevar a qualidade esperada do produto.³

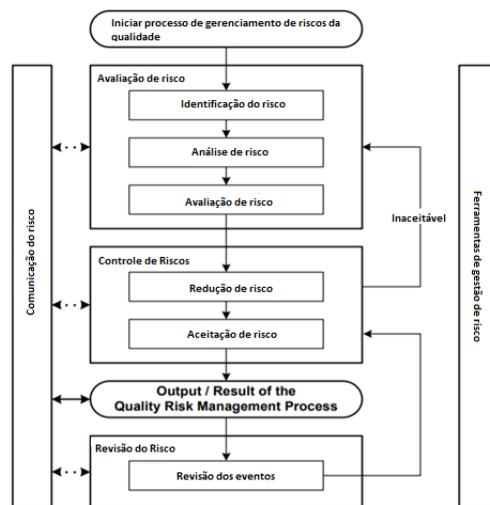


Figura 2. Modelo de matriz de risco adaptado de ICH Q9 (2005)²

A convergência dos guias ICH Q8 (R2)¹, ICH Q9² e ICH Q10³ culminou com a elaboração em novembro de 2017 do ICH Q12 – *Technical and Regulatory Considerations For Pharmaceutical Product Lifecycle Management*⁴. Esse guia introduz o conceito de ciclo de vida do produto e coloca uma abordagem mais ampla ao desenvolvimento de produtos avaliando dados obtidos ao longo do tempo, como por exemplos os comportamentos da fabricação lote a lote, estabilidade ao longo da vida do produto e mudanças posteriores ao desenvolvimento do produto. A regulação brasileira é descrita através das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC)⁵. No que tange a avaliação de boas práticas de fabricação, RDC 301 de 21 de agosto de 2019⁵, relata em seus artigos 6º e 8º a importância dos estudos de ciclo de vida do produto durante um processo para a obtenção do certificado de boas práticas de fabricação.^{4,5}

Insumo Farmacêutico Ativo

O primeiro passo para o desenvolvimento do produto farmacêutico é a escolha do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). Este insumo deve estar de acordo com a norma RDC 359, de 27 de março de 2020⁶. Essa norma abrange diversos requisitos baseados na listagem dos guias do ICH relacionados abaixo:

- ICH Q1A – Estudos de estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.⁷
- ICH Q1B – Estudos de Estabilidade de Fotoestabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.
- ICH Q1D – Agrupamento e Matrização para Estudos de Estabilidade de Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos.
- ICH Q1E – Avaliação dos relatórios de estabilidade.
- ICH Q2(R1) – Validação de Procedimentos Analíticos.
- ICH Q3A (R2) – Impurezas em novos insumos Farmacêuticos Ativos.
- ICH Q3C (R6) – Impurezas: Guia para Solventes Residuais.

- ICH Q3D (Rq) – Guia para impurezas Elementares.
- ICH Q6A – Testes e Critérios de Aceitação para Novos Insumos Farmacêuticos e Novos Medicamentos: Substâncias Químicas.⁸
- ICH Q11 – Desenvolvimento e Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos (Entidades Químicas e Entidades Biotecnológicas/Biológicas).
- ICH M7 (R1) – Avaliação de Impurezas Reativas a DNA (Mutagênicas) em Medicamentos para Limitar Risco Carcinogênico Potencial.

Todas os guias acima devem ser contemplados em documento fornecido pelo desenvolvedor do fármaco no formato de *Drug Master File* (DMF). Esse documento é de responsabilidade de elaboração da empresa farmoquímica fornecedora do IFA para desenvolvimento. Hoje no Brasil, não é realidade para a maioria das empresas nacionais ter a própria fabricação do IFA, sendo este fornecido por terceiros, por esse motivo a avaliação adequada durante a fase de prospecção da empresa fornecedora do insumo é uma das etapas mais importantes dentro do projeto. A depender das alterações de rota de síntese entre um fabricante e outro todo o escopo de um projeto de desenvolvimento pode ser reiniciado caso produto final não atenda as características desejadas no desenho original do desenvolvimento do produto.⁹

A norma RDC 359 de 27 de março de 2020⁶, em seu artigo 16º, define os pontos críticos obrigatórios no IFA, onde os parâmetros físico-químicos descritos podem alterar drasticamente a relação de segurança e eficácia do medicamento. Um ponto de destaque nesse artigo, faz-se em relação a avaliação do tipo de polimorfismo está presente no IFA, haja vista que a depender da rota de fabricação e solventes utilizados na purificação e cristalização do fármaco ele pode vir a apresentar formas cristalinas diferenciadas, impactando diretamente na capacidade de absorção do medicamento.⁶

A formação de impurezas oriundas do processo de síntese, residuais de síntese ou até após os estudos de estabilidade são outro ponto sensível na escolha do IFA adequado ao desenvolvimento, como descritos no artigo 40º da norma. Essas impurezas que podem ser intrínsecas ao processo de síntese do produto quando associadas as interações Fármaco-Excipiente após a proposição do produto farmacêutico, podem levar a alterações desde mais simples como características físicas como odor e cor, como podem também levar a uma perda de eficácia do medicamento por degradação do ingrediente ativo.⁶

Como citado anteriormente, a falta de um parque farmoquímico torna mandatório a importação do IFA para atendimento do cenário nacional. Nesse ponto, um terceiro problema é encontrado com relação a estabilidade do fármaco. O maior fluxo de exportação de países produtores de IFA se dá para mercados que possuem em sua descrição de zona de estabilidade classificada como Zona I ou Zona II (Japão, Estados Unidos e Europa). O Brasil é localizado em uma condição climática classificada como Zona IV o que necessita de estudos de estabilidade em condições diferentes das apresentadas em Zona I ou II. Por essa diferença, faz-se por vezes necessário o complemento do DMF do fármaco com novos estudos para adequação da zona climática, o que demanda um maior tempo e recursos para a adequação dos documentos necessários para o registro no Brasil.^{9,6}

Estudo de Preformulação

A etapa de preformulação é o conjunto de levantamento bibliográfico, escolha de excipientes, materiais de embalagem, planejamento de rotas de fabricação e processos que antecedem o início da execução da fabricação dos lotes piloto em um processo de desenvolvimento farmacotécnico e analítico dentro do processo global de desenvolvimento de um novo produto farmacêutico.^{11,12}

Na maioria dos processos de preformulação para um candidato a produto genérico, esse trabalho é iniciado primeiramente através da deformulação de um medicamento eleito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, como medicamento de referência de mercado dentro do próprio portal

da entidade. Essa deformulação consiste na avaliação de cada um dos excipientes presentes na formulação, uma proposta de rota de manipulação baseada na avaliação da função de cada excipiente, e a definição do material de embalagem primário, a partir das pesquisas realizadas sobre a necessidade de proteção do medicamento versus as possíveis incompatibilidades do medicamento frente ao material de embalagem e aos excipientes.

Polimorfismo

Um dos primeiros pontos tratados em todos os processos de preformulação é a pesquisa relacionada a polimorfos do IFA utilizado no desenvolvimento do produto. O tipo de polimorfo utilizado tem relação direta com vários aspectos importantes na qualidade final do produto como biodisponibilidade, estabilidade química do fármaco, estabilidade física do produto final, dissolução e solubilidade.⁸

Polimorfismo é a capacidade de uma molécula se apresentar em mais de um estado de conformação cristalina sendo comumente encontrado dentro dos IFAs. Esses polimorfos apresentam diferenças entre as suas propriedades físico-químicas, estabilidade e biodisponibilidade nos produtos farmacêuticos. A técnica de difração de raios X em pó (PDRX) é a mais amplamente utilizada da detecção desses polimorfos, não só identificando as formas cristalinas na sua forma isolada, mas também após a interação de métodos de fabricação como a granulação e compressão de medicamentos.¹⁰

Transições polimórficas provenientes do processo de síntese também devem ser consideradas na avaliação da preformulação. Elementos como tipo de manipulação, via seca ou granulação por via úmida, podem gerar diferentes conformações cristalinas no produto. A utilização de excipientes com a funcionalidade de agir com um inibidor de transição polimórfica como o uso de polivinilpirrolidona pode diminuir ou impedir essa transição tornando o produto mais estável.¹¹

Para a GCZ Rajamma et al. (2015)¹³ demonstrou uma possibilidade de três tipos de cristais diferentes no processo de recristalização GCZ a partir de uma amostra amorfa da substância. Nos ensaios avaliados em relação as suas propriedades físico-químicas, foi verificado que os cristais obtidos demonstraram diferentes características com relação ao parâmetro de estabilidade quando comparados a sua forma amorfa original, mas em relação a solubilidade, os resultados obtidos não tiveram grandes diferenças em todas as amostras testadas.

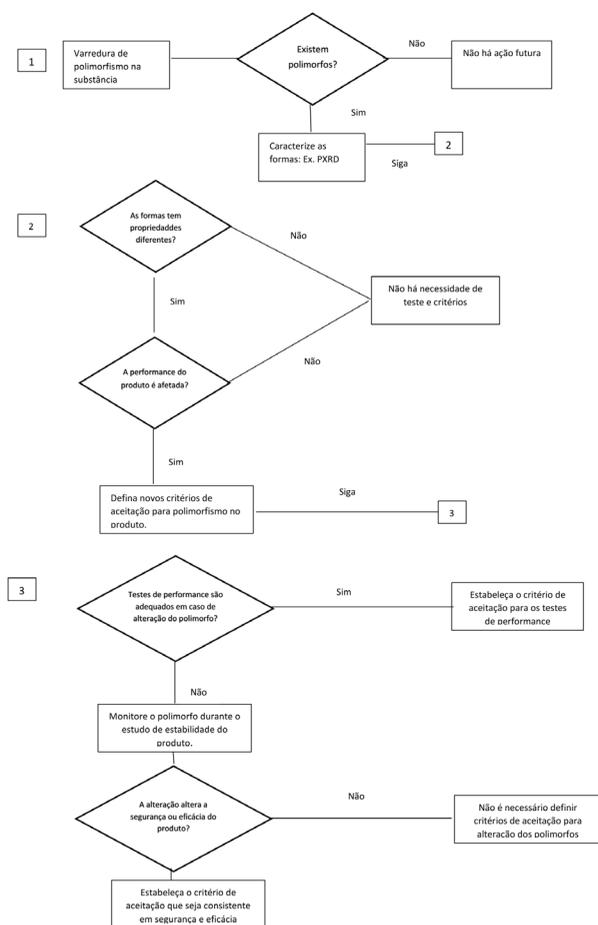


Figura 3. Árvore decisória para polimorfismo adaptada de ICH Q6A⁸

ECLASSIFICAÇÃO BIOFARMACEUTICA

A bioclassificação farmacêutica (BCS) é um sistema amplamente utilizado para agrupar os fármacos com relação a sua solubilidade e sua permeabilidade. Esse sistema é aplicado nas fases iniciais de desenvolvimento de produtos e tem alta relevância nas conduções de estudos de equivalência e bioequivalência farmacêutica. Essa classificação foi adotada com referência no Brasil a partir de 2003 com a publicação do “Guia para isenção e substituição de estudos de Bioequivalência” publicado pela Anvisa.¹⁴ Nesse sistema os fármacos são classificados como:

- Classe I – Alta solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe II – Baixa solubilidade e alta permeabilidade;
- Classe III – Alta solubilidade e baixa permeabilidade;
- Classe IV – Baixa solubilidade e baixa permeabilidade;

A GCZ é um fármaco considerado como classe II, ou seja, de baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Compatibilidade de Fármaco e Excipientes

O estudo de compatibilidade de fármaco e excipientes consiste na aplicação de técnicas, principalmente a calorimetria diferencial exploratória (DSC) em misturas binárias ou ternárias do fármaco e excipientes para avaliar as possibilidades de interações sólido-sólido entre os materiais onde essa interação é capaz de promover alterações nas propriedades físicas ou químicas do produto comprometendo a formulação. Esse estudo visa avaliar se a interação fármaco e excipiente pode promover uma maior estabilidade ou instabilidade ao fármaco ao longo dos testes de estabilidade.¹⁵

O uso da DSC com técnica principal para a pesquisa de estudos de compatibilidades também é recomendado por ser um método analítico relativamente rápido, confiável e preditivo das interações entre os compostos pela ação do calor. E mesmo que a técnica isolada não possa fornecer a certeza sobre a incompatibilidade, ela quando associada a outras técnicas como infravermelho e difração de raios x podem confirmar as alterações detectadas.

Características Físicas e Físico-químicas

Durante a etapa de preformulação outras características aplicadas como métodos gerais descritos em farmacopeia também passam a ser avaliados para o IFA e para a relação dos excipientes avaliados durante a pesquisa. Esses testes visam gerar especificações adequadas para que quando avaliados isoladamente ou em conjunto após a manipulação, seja possível determinar faixas de trabalho para especificações de processo e controle final do produto. Da mesma forma, realizada para a determinação dos estudos de polimorfismo, as características e faixas de trabalho a serem definidas devem seguir racional conforme sistemas de árvores decisórias conforme ICH.⁸

Os principais ensaios avaliados são para as etapas de processo: Peso médio, dimensional de comprimidos, dureza, distribuição granulométrica de pós, umidade do pó, desintegração, densidade de pós e materiais particulados. Para produtos finalizados são: Peso médio, umidade, dureza, dissolução, avaliação de perfil de dissolução, limites de impurezas, teor e uniformidade de conteúdo. Das técnicas laboratoriais que auxiliam nas avaliações dos resultados dos produtos obtidos, temos como os principais atuantes no desenvolvimento das formulações farmacêuticas a Espectrometria por infravermelho por transformada de Fourier, o ensaio de

dissolução, espectrometria de absorção na região do UV-Visível, DSC e PDRX.¹⁶

Espectrometria de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), que pode ser utilizada tanto na avaliação do IFA, para certificação da sua identidade, quanto em etapas de manipulação de produtos com o intuito de se medir a homogeneidade da mistura e incorporação dos excipientes no granulado afim de se obter uma melhor uniformidade de mistura e conseqüentemente um processo de fabricação mais uniforme. Essas técnicas podem ser avaliadas tanto no formato on-line, através da medição de sondas com detecção de infravermelho próximo, quanto por amostras retiradas no processo durante o tempo de manipulação.¹⁷

Ensaio de dissolução onde a aplicação do ensaio de dissolução é utilizada inicialmente na avaliação da disponibilidade do fármaco e no processo de desintegração e solubilização da forma farmacêutica afim de determinar tanto variações do processo de manipulação quanto definir especificações finais de controle de qualidade do fármaco. Também é utilizado o ensaio de dissolução para estabelecer de forma preditiva uma correlação in vivo – in vitro quando comparado o ensaio de dissolução com o teste de biodisponibilidade do produto, garantindo assim a eficácia da ação do medicamento. A avaliação no estado sólido do produto após processo de manipulação é avaliada principalmente pelas técnicas de DSC, PDRX e FTIR.¹⁸ Estado sólido cristalino

ESTADO SÓLIDO CRISTALINO

O desenvolvimento racional de um medicamento com o intuito de se obter drogas cada vez mais específicas e uma maior velocidade no desenvolvimento de novos tratamentos é altamente necessário na medicina contemporânea. O entendimento estrutural de fármacos é um caminho consolidado na ciência e as propriedades dos compostos, juntamente com a formação do arranjo supramolecular, permite-nos compreender as características Físicas e Físico-químicas. Nesse contexto, a metodologia cristalográfica dos raios X (incluindo superfícies de Hirshfeld) é adequada devido à alta resolução que pode descrever a densidade

eletrônica, visto que, tal metodologia nos permite construir a estrutura molecular de um fármaco.¹⁹

A estrutura supramolecular e o design baseado em ligantes indicam a importância da análise topológica completa de todos os componentes responsáveis pela atividade química do medicamento. Os métodos computacionais para o cálculo podem elucidar a moléculas de tal forma a otimizar a interação fármaco-receptor e ampliar a gama de desenvolvimento de novos cristais já descritos em bancos de dados como o Cambridge Structural Database (CSD).²⁰

A superfície molecular de Hirshfeld é uma ferramenta utilizada para analisar os contatos intermoleculares, é gerada pelo software *CristalExplorer17*¹⁹. A superfície é construída com base na densidade eletrônica de uma molécula com relação às moléculas vizinhas, podendo fornecer informações que descrevem regiões onde são observados os contatos intermoleculares²¹. A superfícies de Hirshfeld permite estudar as interações intermoleculares dos cristais que é calculada como a soma de sua unidade assimétrica vista na figura densidades de átomos esféricos. Essas superfícies estão localizadas em uma região do espaço cristalino ao redor da molécula, definida por uma função de peso contínua definida para uma molécula em um cristal – com o espaço no cristal sendo dividido em regiões específicas – onde a distribuição de elétrons de um átomo à molécula domina a soma correspondente sobre o cristal, que está localizado em uma região do espaço cristalino ao redor da molécula.²¹

ESTRUTURA ELETRÔNICA

A avaliação das propriedades físico-químicas, densidade eletrônica, interações de ligações químicas e análise estruturais também podem ser complementadas através de cálculos teóricos e modelos computacionais, a fim de confirmar os dados obtidos experimentalmente. Dados obtidos através da densidade eletrônica de um sistema, como energias de transição eletrônica e capacidades doadoras de ligações de hidrogênio, são amplamente usados para prever atividades biológicas.²²

Os estudos computacionais, também podem ser utilizados para confirmar resultados experimentais da obtenção de compostos através de sínteses ou processos de cristalização

tornando-se uma ferramenta adicional a processos de caracterização.²³

Os cálculos teóricos contribuem para a análise estrutural, uma vez que permitem uma comparação entre os resultados experimentais e os resultados teóricos calculados. Para a análise topológica quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) as geometrias da estrutura GCZ foram otimizadas apenas para os átomos de hidrogênio. Todos esses cálculos foram realizados usando a teoria do funcional de densidade (DFT) implementado no pacote do Gaussian09.²⁴ Os cálculos da estrutura eletrônica contribuem nas etapas de desenvolvimento dos produtos com relação a avaliação da estabilidade do cristal utilizado no fármaco. Dados obtidos através da teoria quântica dos átomos auxiliam na avaliação de quais formas cristalinas podem se apresentar mais estáveis e em quais pontos da molécula ela poderá sofrer maior interação química.²⁴

Considerações Finais

Dentro das ferramentas utilizadas para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas, existem os que são baseados no modelo de liberação de um fármaco em uma forma farmacêutica sólida. Os modelos de liberação são designados por formas farmacêuticas de liberação imediata e formas farmacêuticas de liberação modificada, onde essas podem ser prolongadas ou retardadas.²⁵

Os modelos de liberação prolongada têm a finalidade de facilitar a administração do fármaco de forma que o paciente possa fazer uso de apenas uma dose de maior concentração que modula ao longo dia a quantidade de fármaco liberada e o local dentro do trato gastrointestinal afim de melhorar a sua absorção. Essa “programação” do processo de liberação é avaliada a partir principalmente das características da BCS do fármaco, associada a estudos de dissolução em meios com variações de pH e matrizes de na composição dos excipientes que auxiliem nessa modulação da liberação e planejamento

da porção do trato intestinal onde o medicamento será disponibilizado.³⁰

Outro tipo de aplicação de liberação modificada, a liberação retardada, não realiza uma modulação da liberação do fármaco através do tempo, mas sim a aplicação de revestimentos protetivos dependentes de alterações fisiológicas, como por exemplo o pH, em que o fármaco tem sua liberação em uma porção específica do trato, onde a sua permeabilidade possa ser maximizada ou que o fármaco não possa sofrer ações de meios fisiológicos, como o suco gástrico, que possam promover a sua decomposição.²⁶

Após a proposta de formulação finalizada, inicia-se a construção do processo de manipulação do fármaco. Um dos processos mais amplamente utilizados na manipulação de formas farmacêuticas sólidas por granulação é o uso da granulação em leito fluidizado. Essa técnica consiste basicamente granulação em duas fases, onde na primeira os grânulos são formados através da pulverização da solução granulante e uma segunda fase em que os grânulos são secos por um fluxo de ar contínuo. Esse processo apresenta a vantagem de diminuir as variações intrínsecas do processo de secagem fornecendo uma melhor uniformidade no processo.²⁷

Outra vantagem do uso da técnica de leito fluidizado é a possibilidade de aplicação de excipientes com capacidade de alterar solubilidade do fármaco durante a sua manipulação, como por exemplo surfactantes, com o intuito de melhorar a desintegração do grânulo e a sua solubilidade frente ao meio de dissolução.²⁸ As técnicas de predição de fórmulas, BCS, perfis de dissolução e técnicas de manipulação, quando associadas são determinantes na elaboração de formulações de liberação prolongada ou retardada, pois auxiliam na avaliação da modulação da liberação do fármaco. Por outro lado a etapa de compressão já não representaria um ponto crítico no processo. A etapa de compressão, para esse tipo de formulação, não é ponto crítico para a liberação do medicamento.²⁹

Estudo de estabilidade é o conjunto de testes realizados com o produto farmacêutico sob condições específicas de estresse, para condições de umidade e calor para avaliar qual a extensão da validade do produto e se o mesmo ao final do período de testes mantém as condições físicas, físico-químicas, microbiológicas e com relação a formação de impurezas dentro dos limites especificados tal qual no momento da avaliação do produto na condição inicial do teste.⁷

As alterações durante o estudo de estabilidade de um produto são classificadas em físicas, físico-químicas, químicas e toxicológicas e as características dos produtos podem ser com relação a suas características físicas, como ganho ou perda de umidade, dureza e friabilidade do produto. Essas alterações podem ser provenientes do fármaco, dos excipientes, ou da interação fármaco x excipiente. Dada a enorme variedade de excipientes, processos produtivos, materiais de embalagem diferentes que podem ser utilizados em cada formulação planejada por cada fabricante de medicamento, a pesquisa aprofundada dos componentes inertes da formulação poderão tomar o processo de desenvolvimento mais seguro, economicamente viável e eficiente.¹²

Referências Bibliográficas

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Pharmaceutical Development ICH Q8 (R2) **2009**. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline Quality Risk Management ICH Q9 **2005**. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
3. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Pharmaceutical Quality System ICH Q10 **2008**. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management Q12, Nov. **2019**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf

5. Brasil. Resolução RDC n.º 301, de 21 de Agosto de 2019. Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, Ed. 162, Seção 1.p.64
6. Brasil Resolução RDC n.º 359, de 27 de Março de 2020. Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA). Diário Oficial da União, Ed. 63, Seção 1.p.87
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Stability Testing of New Drugs Substances and Products Q1A (R2), Feb. 2003. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A 1999. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf>
9. RODRIGUES, P. H. A., COSTA, R. D. F., KISS, C., A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira no s limites da subordinação econômica, Physis: Revista de Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 28(1), e280104, 2018
10. LU J., ROMANÍ S. Polymorphism and Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) Curr. Med. Chem. 2009; 16:884–905.
11. BHARATE, S.S.; VISHWAKARMA, R.A. Impact of preformulation on drug development. Expert Opin. Drugs Deliv. 2013, 10, 1239–1257
12. DARJI, M.A.; LALGE, R.M.; MARATHE, S.P.; MULAY, T.D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A.; LEE, H.K.; REPKA, M.A.; Narasimha Murthy, S. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. AAPS PharmSciTech 2018, 19, 12–26.
13. RAJAMMA, A. J., SATEESHA, S. B., NARODE, M. K., PRASHANTH, V. & KARTHIK, A. M. Preparation and crystallographic analysis of gliclazide polymorphs. Indian J. Pharm. Sci. 77, 34 2015.
14. Brasil. Resolução RE n.º 897, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Diário Oficial da União, Seção 1. 2003 Jun 02. p. 54.
15. JONDALE, S., BHISE, S. & PORE, Y. Physicochemical Investigations and Stability Studies of Amorphous Gliclazide. AAPS. Pharm.Sci. Tech. 13, 448–59 2012.
16. ALJOHANI, M., MCARDLE, P., ERXLEBEN, A., Dual-drug amorphous formulation of gliclazide. Drug development and Industrial Pharmacy 47, 302–307, 2021
17. ALCALÀ, M.; BLANCO, M.; BAUTISTA, M.; GONZÁLEZ, J.M. On-line monitoring of a granulation process by NIR spectroscopy. J. Pharm. Sci. 2010, 99, 336–345
18. ZABORENKO N., SHI Z., CORREDOR C.C., SMITH-GOETTLER B.M., ZHANG L., HERMANS A., NEU C.M., ALAM M.A., COHEN M.J., LU X., et al. First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing. AAPS J. 2019;21:1–20.
19. BOJARSKA, J.; REMKO, M.; BREZA, M.; MADURA, I.D.; KACZMAREK, K.; ZABROCKI, J.; WOLF, W.M. A Supramolecular Approach to Structure-Based Design with A Focus on Synthons Hierarchy in Ornithine-Derived Ligands: Review, Synthesis, Experimental and in Silico Studies. Molecules 2020, 25, 1135.
20. SPACKMAN M.A., JAYATILAKA D., Hirshfeld surface analysis, CrystEngComm. 11 2009 19–32.
21. MCKINNON J.J., MITCHELL, A.S., SPACKMAN, M.A., Visualising intermolecular interactions in crystals: naphthalene vs. terephthalic acid, Chemical Communications. 1998 2071– 2072.
22. MATTA, C. F., Modeling biophysical and biological properties from the characteristics of the molecular electron density, electron localization and delocalization matrices, and the electrostatic potential, Journal of Computational Chemistry. 35 2014 1165–1198.
23. ELANGOVAN, N, SOWRIRAJAN, S, Synthesis, single crystal (XRD), Hirshfeld surface analysis, computational study (DFT) and molecular docking studies of (E)-4-((2-hydroxy-3,5-diiodobenzylidene)amino)-N-(pyrimidine-2-yl) benzenesulfonamide, Hellyon, 7 2021 e07724.
24. FRISCH, M. J. . et al. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian Inc.: Wallingford CT, 2009
25. Brasil. Resolução-RDC n.º 37, de 3 de agosto de 2011. Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências. Diário Oficial da União, Seção 1. 2011 Ago 5. p. 117-119.
26. THAKRAL S., THAKRAL N.K., MAJUMDAR D.K. Eudragit: A technology evaluation. Expert. Opin. Drug Deliv. 2013;10:131–149.
27. LOURENÇO V., LOCHMANN D., REICH G., MENEZES J.C., HERDLING T., SCHEWITZ J. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. Eur. J. Pharm. Biopharm 2012
28. KWON H.J., HEO E.J., KIM Y.H., KIM S., HWANG Y.H., BYUN J.M. Development and evaluation of poorly water-soluble celecoxib as solid dispersions containing nonionic surfactants using fluidized-bed granulation. Pharmaceutics. 2019;11:136

29. FRANEK, F., JARLFORS, A., LARSEN, F., HOLM, P. & STEFFANSEN, B. In vitro solubility, dissolution and permeability studies combined with semi-mechanistic modeling to investigate the intestinal absorption of desvenlafaxine from an immediate- and extended release formulation. *Eur J Pharm Sci* 77, 303–313, **2015**
30. MAPA, B. DE C., ARAÚJO, L. U., SILVA-BARCELLOS, N. M., CALDEIRA, T. G. & SOUZA, J. Gliclazide: Biopharmaceutics Characteristics to Discuss the Biowaiver of Immediate and Extended Release Tablets. *Appl. Sci.* 10, 7131 **2020**.
31. CHARALABIDIS A., SFOUNI M., BERGSTRÖM C., MACHERAS P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int. J. Pharm.* **2019**;566:264–281.
32. COUTINHO, W.F.; SILVA JÚNIOR, W.S. Diabetes care in Brazil. *Ann. Glob. Health* **2015**, 81, 735–741.
33. DELEERS, M., GELBCKE, M., AND MALAISSE, W.J., Transport of Pr 3+ by hypoglycemic sulfonylureas across liposomal membranes. *FEBS Lett.* 151 **1983** 269272.
34. HOLMES B., HEEL R.C., BROGDEN R.N., SPEIGHT T.M., AVERY G.S., GLICLAZIDE A. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy diabetes mellitus. *Drugs.* **1984**;27(4):301–327.
35. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality, Module 3, M4Q(R1), Sept. **2002**. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf
36. QIAN C., Y. LIU, X. Chen, Improved synthesis of 1-[hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2 (1H)-yl]-3-(4-methylbenzenesulfonyl)urea, *J. Chem. Res.* 11 **2008** 635–636.
37. SPACKMAN, P.R.; YU, J.; MORTON, C.J.; PARKER, M.W.; BOND, C.S.; SPACKMAN, M.A.; JAYATILAKA, D.; THOMAS, S.P. Bridging crystal engineering and drug discovery by utilizing intermolecular interactions and molecular shapes in crystals. *Anghewandte* **2019**, 58, 16780–16784.
38. Tița B., Fuliș A., Bandur G., Marian E., Tița D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J. Pharm. Biomed.* **2011**;56:221–227.
39. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration **2004** Guidance for industry: PAT—a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf>
40. PALMER, K. J. & BROGDEN, R. N. Gliclazide. *Drugs* 46, 92–125 **1993**.
41. WU Y., DING Y., TANAKA Y., ZHANG W. **2014**. Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *Int. J. Med. Sci.* 11 (11), 1185–1200. 10.7150/ijms.10001

Marden O. Santos, Hamilton B. Napolitano & José L. R. Martins*

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Evangélica de Anápolis, University City, 75083-515 Anápolis-GO, Brazil.

Geolab Indústria Farmacêutica, Via principal 1B, Qd. 08 B, Anápolis, GO, Brazil

*E-mail: jose.martins@unievangelica.edu.br