

RELATÓRIO DE PROJECTO DE BIOTECNOLOGIA

Estudos de transições de fase e mobilidade molecular de produtos farmacêuticos

Andreia Filipa Rodrigues

Licenciatura em Química Aplicada, N.º17358

Orientadores: Dr.^a Natália T. Correia (Investigadora Auxiliar do Requite, FCT-UNL)

Dr.^a Maria Teresa Viciosa P. (Post-Doc IST-UTL)

Julho de 2010

ÍNDICE

Resumo	2
Summary	3
1. Introdução	4
1.1. Produtos Farmacêuticos.....	4
1.2. Transições de Fase.....	5
1.2.1. Fusão e Cristalização.....	6
1.2.2. Transição Vítreas.....	7
1.3. Mobilidade Molecular.....	9
1.3.1. Relaxação Principal.....	10
1.3.2. Relaxações Secundárias.....	11
1.4. Espectroscopia de Relaxação Dielétrica.....	12
1.4.1. Polarização.....	12
1.4.2. Relaxação Dielétrica.....	14
1.4.3. Distribuição dos Tempos de Relaxação.....	15
2. Parte Experimental	17
2.1. Materiais.....	17
2.2. Instrumentos.....	18
2.2.1. DRS.....	18
2.2.2. DSC.....	19
2.3. Procedimento.....	19
3. Resultados e Discussão	20
3.1. Flurbiprofeno.....	20
3.1.1. Estudo das Condições de Amorfização.....	20
3.1.2. Estudo da Mobilidade Molecular.....	25
3.2. S-Ibuprofeno.....	29
3.2.1. Estudo das Condições de Amorfização.....	29
3.2.2. Estudo do Efeito da Velocidade.....	33
3.2.3. Estudo da Mobilidade Molecular.....	36
3.3. Comparação.....	42
4. Conclusão e perspectivas futuras	44
5. Bibliografia	46
6. Anexos	48

RESUMO

Pretendeu-se com este trabalho aplicar a Espectroscopia de Relaxação Dielétrica (DRS) e a Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC) na investigação de transições de fase e mobilidade molecular de fármacos no âmbito do projecto PTDC/CTM/098979/2008 intitulado “Mobilidade molecular, transições de fase e estabilidade de materiais farmacêuticos sob nanoconfinamento”.

Como sistema alvo foram estudados anti-inflamatórios da família dos ácidos propiónicos como o flurbiprofeno e o S-ibuprofeno, para serem depois comparados com o ibuprofeno racémico. Numa primeira fase foram optimizadas as condições de amorfização dos compostos alvo. Seguidamente estudou-se, quando possível, o efeito da velocidade nas transições de fase. Finalmente, com o tratamento de espectros obtidos por DRS, estabeleceu-se o mapa de relaxações para cada composto, que consiste na sua assinatura em termos de mobilidade molecular.

Os resultados obtidos por DSC e DRS mostraram que tanto o flurbiprofeno como o S-ibuprofeno são passíveis de ser amorfizados quando arrefecidos a partir do estado líquido a 10 °C/min sendo caracterizados por uma temperatura de transição vítrea $T_g = -5^\circ\text{C}$ e $T_g = -46^\circ\text{C}$, respectivamente. No subsequente aquecimento a 10 °C/min, observou-se que ambos os compostos apresentam cristalização fria, mas o S-ibuprofeno requer condições específicas para tal..

Foi estabelecido um mapa de relaxação pela primeira vez abrangendo-se o estado vítreo e o estado líquido sobreaquecido: ambos os compostos apresentam uma relaxação principal α , cujo tempo de relaxação não depende linearmente com a temperatura. Do ajuste com uma função VFT, conseguiu-se estimar a T_g e o índice de fragilidade. No caso do flurbiprofeno observou-se claramente uma relaxação secundária no estado vítreo, que pode ser uma relaxação do tipo Johari-Goldstein. No S-ibuprofeno não foi possível caracterizar a relaxação secundária observada no mesmo estado devido à sua baixa resolução.

SUMMARY

The aim of this work is applying Dielectric Relaxation Spectroscopy (DRS) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) in the investigation of phase transitions and molecular mobility of drugs under the project PTDC/CTM/098979/2008 entitled “Molecular mobility, phase transitions and stability of pharmaceutical materials under nanoconfinamento”. As the target system were studied anti-inflammatory family of propionic acid as the flurbiprofen and S-ibuprofen, which will be then compared to racemic ibuprofen. In the first phase will be optimized the conditions for amorphization of the target compounds. Subsequently it will be studied, when possible, the effect of speed on phase transitions. Finally, the treatment of spectra obtained by DRS, we established the map of relaxation for each compound, which consists of its signature in terms of molecular mobility

The results obtained by DSC and DRS show that flurbiprofen and S-ibuprofen are likely to be amorphized when cooled from the liquid state at 10°C/min and are characterized by a glass transition temperature $T_g = -5$ °C and $T_g = -46$ °C, respectively. In the subsequent heating to 10 °C/min, it was observed that both compounds exhibit cold crystallization, but S-ibuprofen requires specific conditions.

A map of relaxation was firstly established, covering the glassy state and supercooled liquid: both compounds show a main relaxation α , whose relaxation time does not depend linearly with temperature. Fitting with a VFT function, it was able to estimate the T_g and the index of fragility. In the case of flurbiprofen there was clearly a secondary relaxation in the glassy state, which can be a relaxation of Johari-Goldstein type. In the case of S-ibuprofen it was not possible to characterize the secondary relaxation observed in the same state due to their low resolution