



Gonçalo Miguel Brito dos Santos
Licenciado em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Síntese e utilização de sílicas mesoporosas como
matrizes para impregnação de líquido
iónico/API com potencial aplicação para sistema
de libertação controlada**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Prof. Doutora Madalena Dionísio Andrade, FCT/UNL

Co-orientador: Prof. Doutora Isabel Fonseca, FCT/UNL

Júri:

Presidente: Professora Doutora Isabel Maria Rola Coelho

Arguente: Doutora Natália de Fátima Teixeira Correia



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Março de 2013

Síntese e utilização de sílicas mesoporosas como matrizes para impregnação de líquido iónico/API com potencial aplicação para sistemas de libertação controlada

Copyright © Gonçalo Miguel Brito dos Santos, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Durante a elaboração deste trabalho tive o privilégio de trabalhar com um grupo de pessoas que contribuiu de forma preciosa para o resultado do mesmo.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer às minhas orientadoras, Professora Madalena Dionísio, pela inestimável dedicação e ensinamentos transmitidos durante a realização desta dissertação e Professora Isabel Fonseca pela grande disponibilidade e apoio prestados não só neste trabalho como também nas disciplinas que me lecionou.

Agradeço a todas as pessoas do laboratório 122; Diogo, Cindy e Inês, pela simpatia evidenciada, que tornou o ambiente de trabalho sempre agradável; e em especial à Maria Teresa Viciosa, pela grande ajuda prestada e conhecimentos que me transmitiu.

Agradeço ao grupo de fotoquímica, que me ajudou e acompanhou durante parte do meu trabalho no seu laboratório, em especial ao Professor Luís Branco por toda a paciência com que me ensinou e ajudou a executar as tarefas e à Alexandra Costa, pela disponibilidade que sempre apresentou.

Agradeço ao Paulo Duarte e à Andreia Rodrigues pela ajuda preciosa na preparação do SBA-15.

Agradeço aos meus pais e restante família, por todo o carinho e paciência que sempre me ofereceram.

Resumo

Com o intuito de estabilizar um composto farmacêutico num estado metaestável onde é evitada a cristalização, o catião de um líquido iónico (1-(2-hidroxietil)-3-metil-imidazólio – C₂OHmim) foi intrinsecamente combinado com o anião de um princípio farmacêuticamente ativo (ibuprofenato – Ibu). A impregnação numa matriz de sílica mesoporosa (SBA-15) foi utilizada como uma estratégia adicional. O estudo foi precedido pela investigação do [C₂OHmim][Ibu] no estado livre, por calorimetria diferencial de varrimento (DSC) e espectroscopia de relaxação dielétrica (DRS). A caracterização térmica permitiu classificar o [C₂OHmim][Ibu] como um formador de vidro, uma vez que exhibe uma transição vítrea. No entanto, após alguma remoção de água observa-se cristalização e posteriormente fusão, que ocorre na gama de temperaturas $312 < T < 387$ K. Observou-se que a transição vítrea é fortemente dependente do teor em água: uma amostra contendo 24% (w/w) em água exhibe a transição vítrea a temperatura inferior a 200 K, enquanto que após a remoção da água, a transição vítrea se desloca para temperaturas mais elevadas, ~250 K. A água tem igualmente um efeito significativo sobre as propriedades de transporte: a condutividade e os coeficientes de difusão da amostra contendo água são cerca de 2 décadas superiores aos da amostra seca.

Foram sintetizadas duas matrizes de sílica com diâmetro de poro de 4,5 e 5,6 nm. A impregnação de [C₂OHmim][Ibu] em ambas as matrizes foi confirmada por espectroscopia de infravermelhos e por termogravimetria (TGA), a partir da qual foi determinado um grau de enchimento de 53 e 58% (w/w), respectivamente, para as matrizes de 4,5 e 5,6 nm. As propriedades calorimétricas e dielétricas foram estudadas para o material impregnado em ambas as matrizes. Sob impregnação na matriz de sílica com 4,5 nm de diâmetro de poro, o [C₂OHmim][Ibu] evita a cristalização. Observa-se também uma dependência da temperatura de transição vítrea (T_g) em relação ao teor de água, embora em menor extensão relativamente ao hóspede livre, levando a concluir que a água está adsorvida na matriz propriamente dita (a afinidade da matriz para a água foi anteriormente confirmada por DSC e termogravimetria). Após secagem, a transição vítrea detectada é mais alargada relativamente ao composto livre e inicia-se a temperaturas um pouco mais elevadas, relativamente ao composto seco. A T_g mais elevada pode ser causada por algum impedimento à mobilidade do hóspede devido a interações com a parede dos poros, provavelmente, através de pontes de hidrogénio. Isto irá afectar também as propriedades de transporte, o que é confirmado pelo decréscimo em cerca de 2-3 décadas, tanto da condutividade real como do coeficiente de difusão do sistema impregnado comparado com o livre. Para [C₂OHmim][Ibu] impregnado na matriz de 5,6 nm, foi detectada cristalização. Tal foi racionalizado como 5,6 nm, sendo uma dimensão de poro que permita o crescimento de cristais.

Termos Chave: Líquidos iônicos, ingredientes farmacêuticamente ativos, cristalização, transição vítrea, sílicas mesoporosas, calorimetria, relaxação dielétrica.

Abstract

Aiming to stabilize a pharmaceutical drug in a metastable state where crystallization is avoided, the cation of an ionic liquid (1-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-imidazolium – C₂OHmim) was intrinsically combined with the anion of an active pharmaceutical ingredient (Ibuprofenate – Ibu). The impregnation in a mesoporous silica matrix (SBA-15) was used as a further strategy. The study was preceded by the investigation of [C₂OHmim][Ibu] in bulk state, by both differential scanning calorimetry (DSC) and dielectric relaxation spectroscopy (DRS). The thermal characterization allowed to characterize [C₂OHmim][Ibu] as a glass former since it exhibits a glass transition; however, after some water removal it crystallizes and undergoes melting in the temperature range $312 < T < 387$ K. It was observed that the glass transition is strongly dependent on the water content: a sample containing 24% (w/w) of water undergoes the glass transition below 200 K while after water removal, the glass transition shifts towards higher temperatures, ~250 K. Water has a significant effect on the transport properties as well: the conductivity and diffusion coefficients of the sample containing water is about 2 decades higher than the dried sample.

Two silica matrices were synthesized with pore sizes of 4.5 and 5.6 nm. The successful impregnation of [C₂OHmim][Ibu] was confirmed by infra-red spectroscopy and by thermogravimetry (TGA) from which a loading of 53 and 58 % w/w was determined, respectively for the 4.5 and 4.6 nm matrices. For the impregnated materials the calorimetric and dielectric properties were also characterized. Under impregnation on the silica matrix with 4.5 nm pore diameter, [C₂OHmim][Ibu] fails to crystallize. A dependence on the water content of the detected glass transition is also observed although in less extension relatively to the bulk guest, leading to conclude that some water is adsorbed in the matrix itself (the affinity of the matrix to water was previously confirmed by both DSC and thermogravimetry). After drying, the detected glass transition is broader relatively to bulk and the onset is slightly shifted to higher temperatures compared to dry bulk [C₂OHmim][Ibu]. The higher T_g can be caused by some hindrance in the guest mobility due to interactions with the pore wall probably via H-bonds. This will affect also the transport properties, which is confirmed by the decrease in about 2-3 decades in both real conductivity and diffusion coefficient. For [C₂OHmim][Ibu] impregnated in the 5.6 nm matrix, crystallization was detected. This was rationalized as 5.6 nm being a pore dimension that allows crystal growing.

Keywords: Ionic Liquids, Active pharmaceutical ingredient, mesoporous silica, crystallization, glass transition, calorimetry, dielectric relaxation.

Índice Geral

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Sais Farmacêuticos.....	1
1.2	Líquidos Iônicos	1
1.3	Líquidos iônicos como fármacos.....	2
1.4	Estado vítreo e mobilidade molecular	2
1.5	Transformações de fase	3
1.6	Determinação da T_g por Calorimetria Diferencial de Varrimento	5
1.7	Sílica mesoporosa SBA-15.....	7
1.8	Dinâmica molecular em confinamento.....	8
1.9	Espectroscopia de Relaxação Dielétrica (DRS)	10
2	MATERIAIS E MÉTODOS	13
2.1	[C ₂ OHmim][Ibu]	13
2.2	Síntese de SBA-15	14
2.3	Caracterização de SBA-15	14
2.4	Protocolo de impregnação.....	15
2.5	Técnicas de caracterização.....	16
2.5.1	Calorimetria Diferencial de Varrimento (DSC)	16
2.5.2	Espectroscopia de Relaxação Dielétrica (DRS).....	16
2.5.3	Análise Termogravimétrica (TGA)	16
2.5.4	Espectroscopia de Infravermelho	17
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
3.1	[C ₂ OHmim][Ibu]	18
3.1.1	Calorimetria Diferencial de Varrimento.....	18
3.1.2	Espectroscopia de Relaxação Dielétrica (DRS).....	25
3.2	Comportamento dinâmico do [C ₂ OHmim][Ibu] sob confinamento	31
3.2.1	Análise Termogravimétrica (TGA)	31

3.2.2	Espectroscopia de Infravermelho	35
3.3	SBA-15	36
3.4	[C₂OHmim][Ibu] sob confinamento em SBA-15 (4,5 nm).....	37
3.4.1	Calorimetria Diferencial de Varrimento.....	37
3.4.2	Espectroscopia de Relaxação Dielétrica.....	39
3.5	[C₂OHmim][Ibu] sob confinamento em SBA-15 (5,6 nm).....	43
3.5.1	Calorimetria diferencial de Varrimento.....	43
3.5.2	Espectroscopia de Relaxação Dielétrica.....	46
3.6	Comparação entre o sistema livre e sistemas confinados.....	49
4	CONCLUSÕES	52
5	BIBLIOGRAFIA.....	54