



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Departamento de Química

Relatório de Projeto de Bioquímica

Estudos de misturas binárias de fármaco/líquido iónico utilizando técnicas de Calorimetria Diferencial de varrimento e Espectroscopia de Relaxação Dielétrica

Orientador: Madalena Dionísio, DQ FCT/UNL

Co-Orientador: Maria Teresa Viciosa, CQFM IST/UTL

Laboratório 122

Departamento de Química FCT/UNL

2012/2013

Mai 2013

Inês Filipa de Oliveira Almeida

nº 31429

Agradecimentos

Depois de todo este trabalho só me falta dar uma palavra de agradecimento a todos aqueles que contribuíram de uma forma ou de outra neste projecto.

Para começar, gostaria de agradecer à professora Madalena Dionísio (orientadora) e à Maite (co-orientadora) que me aceitaram de imediato no laboratório. Obrigada por todo o tempo que me dedicaram, por todos os conhecimentos que me transmitiram, pela enorme dedicação e ajuda; de outra forma nada disto teria sido possível.

Ao Gonçalo que tanto me ajudou no princípio, obrigada pela paciência e pelo tempo dedicado. Bem como à professora Natália Correia que nas suas curtas passagens por Portugal sempre dispôs de tempo para me transmitir valiosos conhecimentos.

A todos, um enorme obrigada pela forma impecável como me acolheram e fizeram sentir parte deste grupo.

Ao professor Luís Branco por tudo aquilo que me ensinou, pelas sugestões pertinentes e pela forma como sempre me acolheu. A todo o pessoal dos laboratórios 406, 408 e 410, de um modo especial à Alexandra que desde o princípio foi incansável. Obrigada pela hospitalidade.

Ao grupo do RMN, de um modo especial ao João, ao Micael, ao Aldino e ao professor Eurico, um grande obrigada pela prontidão e hospitalidade.

A todos os amigos FCTenses que acompanharam de perto todo este projecto, de um modo particular à Inês Flores, à Lénia Calado, à Filipa Blasco, ao João Silva e por último, à Cindy Silva que mesmo longe foi essencial no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos de sempre que são essenciais no que toca a “recarregar baterias”, em especial à Rita Nogueira por estar sempre presente.

Por último, obrigada à minha família por estar sempre lá quando mais preciso... Ao meu irmão que tem sido muito mais que um braço direito, a todos os níveis, no meu percurso académico. Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo esforço que fazem diariamente para que tudo isto seja possível e pela força e coragem que sempre me transmitiram. E, como não podia deixar de ser, um enorme obrigado ao meu avô por tudo aquilo que me ensinou e acima de tudo por ter sido um grande exemplo.

Mais uma vez, a todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

Resumo

Este trabalho realizou-se no âmbito do Projeto de Licenciatura em Bioquímica e teve como objetivo o estudo de misturas binárias de fármaco/líquido iónico, bem como a obtenção e estabilização de fármacos no estado amorfo. O estudo foi realizado recorrendo às técnicas de calorimetria diferencial de varrimento e espectroscopia de relaxação dielétrica. Como fármacos foram utilizados o naproxeno e flurbiprofeno e como líquido iónico, o 1-etil-3-metilimidazol Etil Sulfato, [EMIM]EtSO₄. O trabalho foi antecedido pelo estudo calorimétrico dos compostos puros onde se verificou que ocorre cristalização em ambos os fármacos. Enquanto é possível evitar a cristalização em arrefecimento no flurbiprofeno, permitindo a deteção de uma transição vítrea, no naproxeno não foram encontradas condições que permitissem evitar a cristalização em arrefecimento a partir do líquido fundido; para este fármaco não foi detetada transição vítrea. No [EMIM]EtSO₄ a transição vítrea foi identificada após remoção de água nunca se tendo observado cristalização.

Foram preparadas diferentes misturas fármaco/líquido iónico, correspondentes a diferentes proporções: 0,6/99,4, 10/90, 17/83, 33/67, 50/50 e 56/44 de naproxeno/[EMIM]EtSO₄ e 9/91, 16/84, e 33/67 de flurbiprofeno/[EMIM]EtSO₄. A proporção da mistura 33/67 naproxeno/[EMIM]EtSO₄ foi quantificada por ¹H-RMN.

Do estudo de calorimetria diferencial de varrimento verificou-se que com estas misturas a cristalização de qualquer um dos dois fármacos é evitada na totalidade e apenas é visível o fenómeno de transição vítrea. A caracterização por relaxação dielétrica foi efetuada posteriormente, para a mistura 50/50 naproxeno/[EMIM]EtSO₄; o estudo foi precedido pela caracterização dielétrica do [EMIM]EtSO₄. No líquido iónico identificaram-se relaxações devido a polarização orientacional, verificando-se que o [EMIM]EtSO₄ apresenta baixa condutividade. A mistura com naproxeno revelou uma intensificação da condutividade que não permitiu a análise de polarização orientacional, mas possibilitou a extração de propriedades de transporte (coeficientes de difusão e mobilidade de transportadores de carga) num largo intervalo de temperatura. O estudo dielétrico para o líquido iónico e para as misturas com naproxeno é, tanto quanto julgamos saber, pioneiro na literatura.

Abstract

This work was carried out in the framework of the Project in Biochemistry aiming to obtain stable pharmaceutical drugs in an amorphous state. This was carried out by mixing the drugs with an ionic liquid. The binary mixtures were studied by using differential scanning calorimetry (DSC) and dielectric relaxation spectroscopy (DRS). As pharmaceutical drugs naproxen and flurbiprofen were used and [EMIM]EtSO₄ was used as the ionic liquid. All the neat compounds were previously studied by DSC. The calorimetric analysis showed crystallization for both drugs. For flurbiprofen was possible to circumvent cold-crystallization and make visible the glass transition, whereas for naproxen cold-crystallization was never avoided; the glass transition was never detected for this pharmaceutical drug. In what concerns the ionic liquid, the glass transition was identified after water removal and no crystallization was observed.

Different mixtures were prepared with different proportions: 0.6/99.4, 10/90, 17/83, 33/67, 50/50 and 56/44 of naproxen/[EMIM]EtSO₄ and 9/91, 16/84, and 33/67 of flurbiprofen/[EMIM]EtSO₄. The proportion of the binary mixture 33/67 naproxen/[EMIM]EtSO₄ was quantified by ¹H-NMR.

For all mixtures either with naproxen or flurbiprofen crystallization is never observed by differential scanning calorimetry and only the glass transition is visible. The dielectric relaxation study was initiated by the characterization of [EMIM]EtSO₄ and then the mixture of 50/50 of naproxen/[EMIM]EtSO₄. Relaxations were identified in the ionic liquid due to orientational polarization; the relaxational study was possible owing to the low conductivity of [EMIM]EtSO₄. Naproxen/[EMIM]EtSO₄ mixture revealed an enhancement of the conductivity that does not allow orientational polarization analysis. On the other hand it was possible to obtain transport properties (diffusion coefficients and mobility of charges carriers) in a wide temperature range. The dielectric study, for the ionic liquid and mixtures, is to our best knowledge, reported for the first time.