

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

DESENVOLVIMENTO E TESTE DE UMA CÉLULA CALORIMÉTRICA PARA ESTUDOS DE CO-CRISTAIS

Inês de Oliveira Feliciano

Projeto de Licenciatura em Química

Orientadores: Professor Doutor Manuel Eduardo Minas da Piedade

Doutor Carlos Eduardo Sabino Bernardes

2017/2018

junho de 2018

Resumo

A solubilidade de princípios ativos farmacêuticos (API) é, hoje em dia, uma das maiores preocupações durante o desenvolvimento de medicamentos. De facto, grande parte das moléculas atualmente em estudo apresentam uma solubilidade reduzida em meios aquosos, o que implica uma baixa biodisponibilidade. Neste sentido, tem vindo a ser explorada a possibilidade de utilizar co-cristais (que são cristais contendo duas ou mais moléculas diferentes na sua rede cristalina, correspondendo estas a sólidos nas suas formas puras à temperatura e pressão ambiente), como forma de ultrapassar este problema. Durante o desenvolvimento de co-cristais é crucial avaliar a sua estabilidade relativamente aos seus componentes sólidos puros. A entalpia da reação, $aA(cr) + bB(cr) \rightarrow A_aB_b(cr)$, que reflete a diferença de energia de rede entre A_aB_b e seus precursores A e B, é um parâmetro importante para esta avaliação. Apesar disso, são muito escassos os dados deste tipo existentes na literatura para co-cristais. Uma forma simples de os determinar é através de medições de entalpias de solução. No entanto, durante as fases iniciais de desenvolvimento, os co-cristais com interesse farmacêutico estão normalmente disponíveis em pequenas quantidades. Para além disso, muitas vezes, o processo de dissolução é lento exigindo equipamentos com grande estabilidade. O desenvolvimento de métodos com elevada sensibilidade, que permitem seguir o processo de dissolução durante longos períodos de tempo, e que utilizem quantidades reduzidas de amostras é, por esse motivo, desejável.

O presente trabalho descreve o desenvolvimento e teste de uma célula calorimétrica, calibrável eletricamente, e adaptável a um calorímetro *LKB 2277 Thermal Activity Monitor* (TAM). A nova célula permitiu melhorar em cerca de uma ordem de grandeza a estabilidade da linha de base, ou seja, flutuação, do aparelho relativamente à célula comercial. Um estudo de calibração elétrica, revelou, ainda, que o sinal calorimétrico se tornava diretamente proporcional à potência dissipada (P) para $P > 7.6 \times 10^{-3}$ W, sendo a constante de célula $\varepsilon = 140.855 \pm 0.067$ mV·W⁻¹. Estes resultados sugerem que o sistema descrito neste trabalho é adequado para estudar de processos envolvendo quantidades de calor extremamente baixas podendo estender-se por várias horas. A precisão e exatidão do sistema calorimétrico foram avaliadas usando como reação padrão a dissolução de cloreto de potássio em água. A

aplicação a co-cristais foi testada para a dissolução do sistema Teobromina:Ácido Oxálico (2:1) em dimetilsulfóxido (DMSO). Os testes de dissolução de cloreto de potássio permitiram obter uma entalpia de dissolução molar padrão de $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^0 = 17.40 \pm 0.03 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, em excelente acordo com o valor recomendado na literatura, $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^0 = 17.40 \pm 0.11 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. O estudo da dissolução do co-cristal Teobromina:Ácido Oxálico em DMSO conduziu a $\Delta_{\text{sln}}H_{\text{m}}^0 = 29.14 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Estes resultados sugerem, assim, que o sistema desenvolvido tanto pode ser usado para estudar processos de dissolução rápidos como bastante lentos (e.g. 10-20 minutos para a dissolução de KCl em água e 40 minutos para Teobromina:Ácido Oxálico em DMSO).

Palavras-chave: termodinâmica, calorimetria, entalpia de dissolução, célula calorimétrica, co-cristal.

Abstract

Co-crystals are a class of substances containing two or more different molecules in the crystal lattice. They differ from other types of multicomponent solids, such as solvates, in that the components should be solid in their pure forms at ambient temperature and pressure. Organic co-crystals have in recent years emerged as a very attractive means to develop new products or, to improve the performance of known ones, particularly in the pharmaceutical sector. One important aspect within this scope is to assess the stability of co-crystals relative to their pure solid components. The standard molar enthalpy, $\Delta_r H_m^0$, of the reaction $aA(\text{cr}) + bB(\text{cr}) \rightarrow A_a B_b(\text{cr})$, is an indicator of that stability which reflects the difference in lattice energy between a given $A_a B_b$ co-crystal and its precursors. This term may be determined from a series of enthalpy of solution measurements.

The low solubility and dissolution rate of many co-crystal components and the small amounts of sample available during development stages requires, however, the use of a calorimetric system able to work with very small samples and long measuring times. This work describes an electrically calibrated cell for such purpose adaptable to a *Thermal Activity Monitor*, which was tested using the dissolution of potassium chloride in water and co-crystal containing theobromine in DMSO. The new cell allowed to improve by about an order of magnitude the stability of the baseline of the apparatus when compared to the commercial cell. The analysis of the calibration constant determined electrically, revealed a cell constant of $\varepsilon = 140.855 \pm 0.067 \text{ mV} \cdot \text{W}^{-1}$ which is approximately constant for processes involving a power $P > 7.6 \text{E}^{-3} \text{ W}$. The tests of dissolution of potassium chloride allowed to obtain a standard molar dissolution enthalpy of $17.40 \pm 0.03 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ in excellent agreement with the value obtained in the literature $\Delta_{\text{sln}} H_m^0 = 17.40 \pm 0.11 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Preliminary tests for the dissolution of the co-crystal allowed to obtain a value of $\Delta_{\text{sln}} H_m^0 = 29.14 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, suggesting that the cell can be used to study fast and very slow dissolution processes (e.g. 10-20 min. for the dissolution of KCl in water and 40 min. for Theobromine: Oxalic Acid in DMSO).

Keywords: Thermodynamics, calorimetry, dissolution enthalpies, calorimetric cell, co-crystals.