

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Ciências  
Departamento de Química e Bioquímica



**Ciências**  
**ULisboa**

# SÍNTESE E CARATERIZAÇÃO DE CO-CRISTAIS COM INTERESSE FARMACÊUTICO

Joana Filipa Almeida Casimiro

Responsável da Disciplina: Maria José Lourenço

Orientador: Manuel Minas da Piedade

Licenciatura em Química Tecnológica

Julho 2018

## Resumo

A baixa solubilidade de princípios ativos farmacêuticos (API) em meios aquosos é, atualmente, um dos problemas mais importantes e difíceis de ultrapassar no desenvolvimento de fármacos. De facto, um API pouco solúvel apresenta necessariamente baixa biodisponibilidade e, conseqüentemente, eficácia limitada como medicamento. Uma das estratégias mais promissoras para melhorar solubilidades de APIs baseia-se na formação de co-cristais. Os co-cristais farmacêuticos são substâncias bi- ou multi-componentes, que associam na mesma rede cristalina um API e uma ou mais moléculas solúveis em meio aquoso e aceitáveis em termos toxicidade (GRAS).

O presente projeto teve por objetivo a síntese de co-cristais de ácido fumárico e ácido maleico com aminoácidos, usando mecanoquímica. Estes dois ácidos são isómeros estruturais, correspondendo o primeiro à forma *trans* e o segundo à forma *cis*. O ácido fumárico é muito mais importante que o maleico do ponto de vista de aplicações farmacêuticas e é aquele que possui muito baixa solubilidade em água. Estudaram-se, no entanto, os dois isómeros para obter informação sobre a influência da conformação molecular no resultado da síntese. Utilizaram-se aminoácidos como co-formadores pois, para além de bastante solúveis em água e farmacêuticamente aceitáveis, possuem um custo acessível e capacidade para alterar a solubilidade dos ácidos fumárico e maleico mediante interações em solução (equilíbrios ácido-base) e no estado sólido (formação de ligações de hidrogénio e transferências de protão).

Uma vez que tanto os ácidos fumárico e maleico como os aminoácidos exibem polimorfismo, e a reatividade em estado sólido é sensível a esse fenómeno, numa primeira etapa procedeu-se à identificação dos polimorfos correspondentes aos materiais de partida por difração de raios-X em pós (PXRD) e calorimetria diferencial de varrimento (DSC). Seguidamente foram efetuadas reações mecanoquímicas com diferentes combinações API-aminoácido em proporção estequiométrica 1:1. Todos os produtos das sínteses foram analisados por DSC e por difração de raios-X de pós, confirmando-se, por estas análises, a obtenção de novos co-cristais para os seguintes 10 sistemas: ácido fumárico-L-arginina, ácido fumárico-L-cisteína, ácido fumárico-L-histidina, ácido fumárico-L-prolina, ácido fumárico-L-serina-, ácido fumárico-L-triptofano, ácido maleico-DL-tirosina, ácido

maleico-L-arginina, ácido maleico-L-cisteína, ácido maleico-L-cistina, e ácido maleico-L-triptofano.

**Palavras-Chave:** Ácido Fumárico, Ácido Maleico, Co-cristais, Aminoácidos, Mecanoquímica

## Abstract

The low solubility of several active pharmaceutical ingredients in aqueous medium is currently one of the most important and difficult problems to overcome in drug development. In fact, a *poor aqueous solubility API*, presents, necessarily a low bioavailability, which results in a limited efficacy medicine. One of the most promising strategies to improve API's solubility is based in the co-crystals formation. Pharmaceutical co-crystals are bi- or multi-component substances, which mix in the same crystal lattice, an API and one or more soluble water based and generally recognized as safe (GRAS) molecules.

The present project consisted in the synthesis of co-crystals of fumaric and maleic acid with amino acids, using mechanochemistry. These two acids are structural isomers, the first one corresponds to its *trans* form and the second to the *cis* form. Fumaric Acid is far more important than maleic acid, as far as pharmaceutical application is concerned, and it is the one that has very low aqueous solubility. Nevertheless, both isomers were studied to obtain information about the molecular conformation influence on the synthesis outcome. Amino acids were used as co-formers because they are not only highly water soluble and pharmaceutically acceptable, but they are also not expensive and capable of interacting with fumaric and maleic acids in solution (acid-base equilibrium) and in solid state (formation of hydrogen bonds and proton transference) to improve solubility. Since both acids and amino acids exhibit signs of polymorphism and solid reactions are very sensitive to it, first all starting materials were identified to its correspondent polymorphs by Powder X-Ray diffraction (PXRD) and Differential Scanning Calorimetry (DSC).

All mechanochemistry synthesis were made with different combinations of API-Amino acids in estequiometric proportions 1:1. All products were then analysed by DSC and Powder x-Ray diffraction confirming the achievement of new co-crystals for the following 10 systems : Fumaric acid-L-arginine, fumaric acid-L-histidine, fumaric acid-L-proline, fumaric acid-L-serine, fumaric acid-L-tryptophan , maleic acid-DL-Tyrosine , maleic acid-L-arginine, maleic acid-L-cysteine , maleic acid-L-cystine , maleic acid-L-tryptophan.

**Keywords:** Fumaric Acid, Maleic Acid, Co-crystals, Amino acids, Mechanochemistry