

# Poderão os líquidos iônicos revolucionar a indústria farmacêutica?

Ana Teresa Silva<sup>1</sup>, Ricardo Ferraz<sup>1,2</sup>, Cátia Teixeira<sup>1</sup>, Cristina Prudêncio<sup>1,2,3</sup>, Paula Gomes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LAQV-REQUIMTE, Departamento de Química e Bioquímica, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Ciências Químicas e das Biomoléculas, Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde, Politécnico do Porto, Porto, Portugal

<sup>3</sup> I3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Portugal

**Can ionic liquids revolutionise the pharmaceutical industry?** – *Ionic liquids are currently defined as salts (with at least one organic ion) that are stable above their melting point. They are a particular type of salts that possess very interesting and unique properties, at physical, chemical and biological levels. This class of compounds has recently become a subject of study for both the pharmaceutical industry and the life sciences. Some of the characteristics that are relevant for pharmaceutical applications of ionic liquids include favourable physico-chemical descriptors such as, for instance, aqueous solubility and absence of polymorphism issues (at room temperature or at body temperature) that often limit the use (or shelf-life) of solid active pharmaceutical ingredients. Moreover, the ability to tune the properties of an ionic liquid, by careful selection of the ions to be paired, not only allows for tailoring physico-chemical features but also offers the possibility to combine two biologically active molecules possessing ionisable groups of opposed charge, creating a salt with dual therapeutic effect. In view of this and other appealing features of ionic liquids, could ionic liquids revolutionise the pharmaceutical industry?*

Os líquidos iônicos definem-se, atualmente, como sais (com pelo menos um ião orgânico) estáveis acima do seu ponto de fusão. Este tipo especial de sais apresenta propriedades muito interessantes a nível físico, químico e biológico. Recentemente, os líquidos iônicos despertaram a atenção da indústria farmacêutica e das Ciências da Vida, na medida em que algumas das características daqueles compostos podem ser relevantes tendo em vista as suas potenciais aplicações terapêuticas. Nomeadamente, os líquidos iônicos poderão apresentar propriedades físico-químicas mais favoráveis como, por exemplo, hidrossolubilidade, para além do facto de os líquidos iônicos (líquidos à temperatura ambiente e/ou à temperatura do corpo humano) não apresentarem polimorfismo, um aspeto que frequentemente limita as condições de uso e a eficácia terapêutica de ingredientes farmacêuticos ativos sólidos. Adicionalmente, uma escolha criteriosa dos iões a emparelhar permite afinar essas propriedades, oferecendo ainda a possibilidade de combinar duas moléculas bioativas que tenham grupos ionizáveis de carga oposta, formando líquidos iônicos com efeito terapêutico dual. Em virtude desta e de outras características apelativas dos líquidos iônicos, poderão estes vir a revolucionar a indústria farmacêutica?

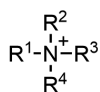
## As três gerações de líquidos iônicos no contexto da indústria farmacêutica

Os líquidos Iónicos (ILs) são uma classe de compostos que sempre existiu, mas que apenas se popularizou a partir de meados de 1990 [1]. Os ILs foram inicialmente definidos como sais orgânicos com pontos de fusão inferiores a 100°C. No entanto, veio a verificar-se que a definição era algo restrita, tendo Freire *et al.* proposto uma definição mais lata, em que um IL é tido como um composto iónico com características duais (polar e não polar) e propriedades específicas [2]. Esta classe de compostos iónicos pode apresentar inúmeras vantagens, tais como: baixa pressão de vapor; elevada estabilidade térmica, química e eletroquímica; e propriedades amplamente ajustáveis em relação à polaridade, hidrofobicidade e miscibilidade em solventes [3]. Essas propriedades resultam de uma combinação das características específicas dos iões que constituem o IL, algumas das quais poderão ser úteis no contexto da indústria farmacêutica.

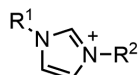
O desenvolvimento de ILs foi evoluindo ao longo do tempo, em termos de estrutura, diversidade e áreas de aplicação. Na sua primeira geração, esta classe de com-

postos iónicos foi desenvolvida tendo como propósito a substituição dos solventes orgânicos clássicos [4–8], devido às vantagens que oferecem sobre estes, nomeadamente, ao nível da toxicidade e da volatilidade. Neste âmbito, um dos aspetos inicialmente explorados com os ILs, visando a sua utilização na indústria farmacêutica, foi o seu uso como solventes para extração de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) a partir de soluções aquosas (Figura 1). Desta forma, os ILs poderiam permitir responder à constante procura, por parte daquela indústria, de novos processos de extração, mais baratos e seguros, dado que estes processos estão associados a 20–50% dos custos totais da produção dos medicamentos [9]. A produção industrial de APIs envolve frequentemente o uso de solventes orgânicos que, para além da toxicidade que lhes está frequentemente associada, são responsáveis pela contaminação do produto final, quer pelo próprio solvente, quer por impurezas residuais que este contenha [10]. Portanto, a utilização de ILs como substitutos de solventes orgânicos na indústria farmacêutica, poderá vir a diminuir substancialmente, quer os custos, quer a pegada ambiental, desta indústria [11].

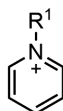
## Catiões comuns



Tetraalquilamónio



Dialquilimidazólio

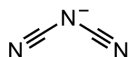


Alquilpiridínio

## Aniões comuns



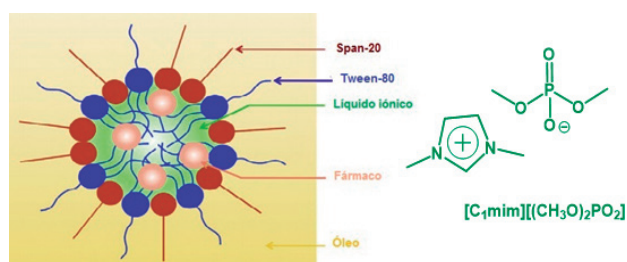
Halogenetos



Dicianoamideto

**Figura 1** – Exemplos dos catiões e aniões mais comuns na primeira geração de IL.

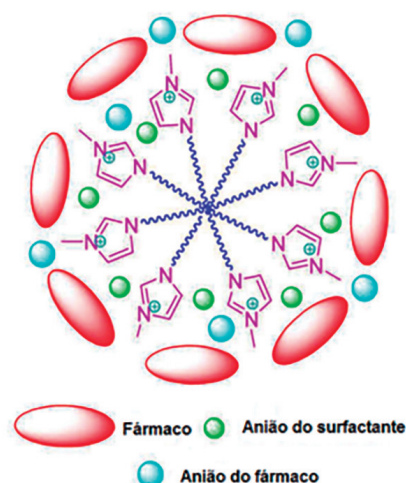
A segunda geração de ILs foi desenvolvida tendo em vista a sua aplicação como novos materiais funcionais relevantes em Engenharia e em Ciências dos Materiais. Esta geração é marcada também pelo estudo dos ILs não como compostos biologicamente ativos, mas como parte integrante de formulações farmacêuticas. Neste sentido, os ILs podem ser úteis na formação de microemulsões capazes de transportar moléculas pouco solúveis através da pele (transporte transdérmico), como descrito por Moniruzzaman e colaboradores [12,13]. Estes autores dispersaram uma pequena quantidade de IL numa grande quantidade de óleo (miristato de isopropilo), sendo a emulsão estabilizada por uma mistura dos surfactantes não tóxicos Tween-80 e Span-20, e o fármaco colocado no seio do IL (Figura 2). Foram testados vários ILs, destacando-se o  $[C_{12}mim][[(CH_3O)_2PO_2^-]$  como o mais eficaz, bem como três fármacos distintos, aciclovir, dantrolene de sódio e metotrexato, escolhidos devido à sua baixa solubilidade no óleo. A solubilização dos fármacos na presença dos ILs foi melhorada relativamente a abordagens clássicas, o que foi atribuído à formação de ligações de hidrogénio entre o anião do IL e os grupos polares do fármaco. Foi também possível comprovar que a solubilidade do aciclovir aumenta com o aumento da percentagem de IL na microemulsão.



**Figura 2** – Representação esquemática de uma microemulsão de um líquido iónico em óleo contendo moléculas biologicamente ativas [13].

Foi também estudado o tipo de interação entre ILs baseados em catiões imidazólio e fármacos como a dopamina ou a acetilcolina, para averiguar se ILs possuindo uma cadeia alquílica longa seriam superficialmente ativos (definindo-se como líquidos iónicos de superfície ativa, ou SAILs), dada a sua semelhança estrutural com surfactantes catiónicos convencionais [14]. De facto, com base no estabelecimento de relações estrutura-atividade, pode-se assumir que os SAILs possuem propriedades de superfície ativa análoga às dos tensoativos catiónicos clássicos, com tendência para formar micelas em meio aquoso e constituindo,

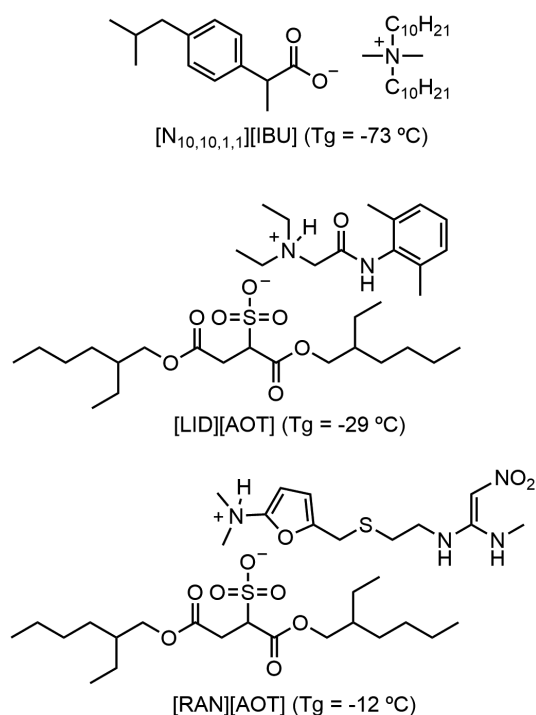
assim, uma nova família de surfactantes “verdes” [15]. O papel da micelização de surfactantes é reconhecidamente relevante para a indústria farmacêutica, fundamentalmente devido à sua capacidade de aumentar a permeabilidade dos fármacos através das membranas biológicas, mas também porque a utilização de micelas na veiculação de fármacos é vantajosa, em relação a outros sistemas, devido ao seu pequeno tamanho (~10–30 nm), baixa dispersão de tamanho e melhoria mais significativa da biodisponibilidade e estabilidade do fármaco [14]. Assim, a importância dos SAILs para a indústria farmacêutica é evidente. De entre os SAILs baseados em catiões de imidazólio, os mais estudados têm estrutura geral  $[C_nmim][X]$ , onde  $n = 8, 10, 12, 14$  e  $16$  e  $X$  é um halogeneto [16–20]. Neste âmbito, o brometo de 1-metil-3-(tetradecil)imidazólio ( $[C_{14}mim][Br]$ ) tem sido dos mais promissores, devido à sua boa solubilidade e excelente atividade superficial, marcadamente superiores às de surfactantes convencionais, como o brometo de trimetil(tetradecil)amónio ( $[TTA][Br]$ ) [14]. De facto, o  $[C_{14}mim][Br]$  revelou-se mais eficaz para a veiculação, quer de acetilcolina, quer de dopamina, tendo esta última apresentado maior capacidade de interação com o  $[C_{14}mim][Br]$  do que com o  $([TTA][Br])$ , provavelmente devido às interações  $\pi-\pi$  entre o sistema  $\pi$  do fármaco e o anel de imidazole do IL [12]. A figura 3 ilustra a possível localização dos fármacos nas micelas de  $[C_{14}mim][Br]$ .



**Figura 3** – Possível localização dos pontos de adsorção dos fármacos nas micelas de  $[C_{14}mim][Br]$  [14].

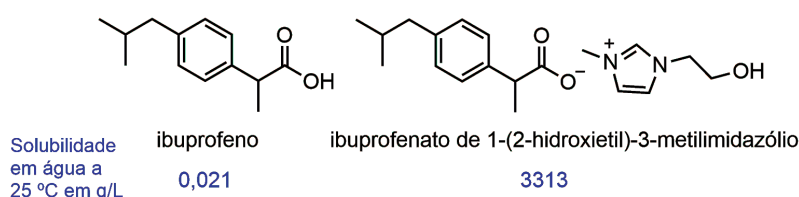
A partir de 2007, os ILs começaram a ser vistos de uma nova perspectiva, focada nas propriedades biológicas que poderiam exibir *per se* – foi, assim, definida a denominada terceira geração de ILs.

Foi nesta altura que se começaram a desenvolver novos ILs derivados de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs), ou API-ILs, tendo Rogers e colaboradores sido pioneiros nesta área, com a preparação de três API-ILs através de simples reações de metátese (Figura 4) [21]. O interesse crescente em API-ILs tem sido suscitado não só pela própria novidade do conceito em si, como também pelo facto de a indústria farmacêutica estar rapidamente a aproximar-se de um estado de estagnação, enfrentando grandes quebras nos lucros, devidas à expiração de patentes, ao alongamento dos ciclos de desenvolvimento de novos fármacos e



**Figura 4** – Estrutura e temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>) dos primeiros líquidos iônicos desenvolvidos a partir de ingredientes farmacêuticos ativos (API-IL): ibuprofenato de di(decil)dimetilamônio, [N<sub>10,10,1,1</sub>][IBU]; docusato de lidocaina, [LID][AOT]; docusato de ranitidina, [RAN][AOT] [21].

a requisitos regulamentares cada vez mais exigentes [22]. Ou seja, os indicadores de desempenho revelam que a pesquisa e desenvolvimento (R&D) farmacêuticos estão a gerar um número cada vez menor de novas entidades químicas úteis como APIs, e a custos manifestamente crescentes [22]. Neste contexto, a possibilidade de produzir fármacos "à medida", passando obrigatoriamente pela otimização de formulações farmacêuticas de APIs, quer novos, quer já existentes, poderá permitir revolucionar o *status quo* e revitalizar esta indústria [22]. Para tal, não bastará usar o conhecimento gerado pela análise de relações quantitativas estrutura-atividade para otimizar estruturas moleculares visando APIs com potente ação biológica, pois isso, por si só, não garante a obtenção de APIs com propriedades físico-químicas adequadas para um bom desempenho farmacocinético e farmacodinâmico [22]. Este continua a ser dos maiores desafios da indústria farmacêutica, para o qual se poderá encontrar resposta através de novas formulações que permitam ultrapassar obstáculos associados a APIs sólidos, como, por exemplo, o polimorfismo, [23] ou a solubilização insuficiente e/ou demasiado lenta em fluidos biológicos, que é um dos fatores subjacentes a uma eficácia clínica sub-ótima [22].



**Figura 5** – Solubilidade em água do ibuprofeno e do ibuprofenato de 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilimidazólio.

## Líquidos iônicos na modulação da solubilidade de fármacos

A eficiência de um medicamento está diretamente relacionada com a sua biodisponibilidade que, entre outros fatores, é influenciada pela permeabilidade e solubilidade do fármaco em tecidos e fluidos corporais, respetivamente [24]. Uma baixa solubilidade resulta em baixas taxas de absorção, sendo necessárias doses mais elevadas para atingir um dado efeito terapêutico [25–27]. Várias estratégias têm sido desenvolvidas para contornar problemas de solubilidade e biodisponibilidade de APIs, visando a melhoria da sua eficácia terapêutica [28]. Entre elas, podem enumerar-se o desenvolvimento de pró-fármacos, [24,29] a produção de derivados salinos [30–32], a engenharia de cristal [33–35], ou a formulação de dispersões sólidas [36,37] ou sistemas micelares [38].

A solubilidade, enquanto fator-chave para a absorção de fármacos [39], pode ser modulada através da formação de pares de iões (sais) [40]. De facto, hoje em dia, metade de todos os fármacos usados na prática clínica são formulados como sais, cuja formação e formulação são reconhecidas como etapas essenciais do desenvolvimento pré-clínico de fármacos [32,41]. Portanto, é lógico assumir que o desenvolvimento de ILs a partir de um dado API ionizável poderá oferecer um aumento de hidrossolubilidade, comparativamente à do API parental. Tal pode ser alcançado combinando um API ionizável (contendo, por exemplo, grupos amina ou grupos carboxílicos) com uma molécula orgânica ou inorgânica igualmente ionizável, mas de carga oposta, obtendo-se um IL onde a bioatividade do API original é preservada e cujas propriedades físico-químicas relevantes estejam melhoradas. Tal já foi claramente demonstrado para APIs bem conhecidos, como o ibuprofeno, cuja baixa solubilidade em água diminui a sua eficácia clínica [42]: o ibuprofenato de 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilimidazólio, um IL desenvolvido em 2015, apresenta uma solubilidade em água 100 000 vezes superior à do fármaco original (Figura 5) [28].

Às vantagens que a formulação de um API sob a forma de um IL pode aportar em termos de solubilidade e, conseqüentemente, biodisponibilidade, acresce a possibilidade de se poder ajustar essa e outras propriedades físico-químicas através de uma escolha criteriosa dos iões que se combinam com o API visado. Para tal, têm sido feitos amplos estudos sobre vários catiões e aniões, de modo a estabelecer a sua influência na hidrossolubilidade de ILs seus derivados. Por exemplo, foram estudados ILs produzidos por combinação de catiões heteroaromáticos com o anião bis(trifluorometilsulfonil)imida [43], concluindo-se que a hidrossolubilidade desses ILs variava da seguinte forma: sais de imidazólio > sais de pirrolidínio > sais de piridínio

> sais de piperidínio, possivelmente sob influência do tamanho e aromaticidade do catião [43,44].

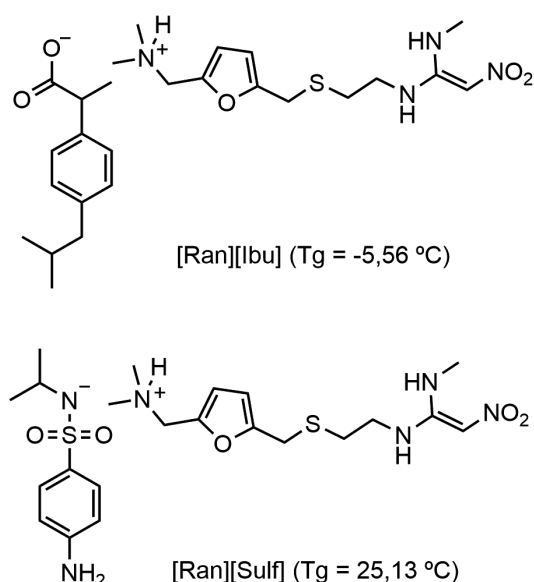
### Líquidos iônicos na supressão de polimorfismo em fármacos sólidos

Um outro problema frequentemente associado a fármacos sólidos é o polimorfismo. Um fármaco que se apresente como um sólido cristalino ou micro-cristalino pode existir sob várias fases polimórficas ou pseudo-polimórficas (polimorfismo), que possuem propriedades distintas a vários níveis, como características mecânicas, estabilidade, ponto de fusão, solubilidade e biodisponibilidade. As diferentes fases polimórficas podem sofrer intercâmbios imprevisíveis que, portanto, são de difícil controlo [25,45–48]. Assim, o polimorfismo em fármacos pode acarretar problemas sérios, tais como, por exemplo, a ingestão de doses que se revelem ineficazes e/ou tóxicas, em consequência de transições entre fases polimórficas cuja biodisponibilidade e/ou bioequivalência sejam marcadamente distintas. Apesar disso, dado que a administração oral de medicamentos sólidos está, normalmente, associada a custos mais baixos e melhor cooperação por parte dos pacientes, a maioria das formulações farmacêuticas para via oral continuam a ser sólidas. Medicamentos líquidos para uso por via oral são muito menos comuns e geralmente baseados em misturas eutéticas [40,49].

Uma estratégia para contornar os problemas associados ao polimorfismo de fármacos poderá ser a produção de API-ILs [22,50]. Porém, esta estratégia poderá não ser totalmente eficaz para API-ILs cujo ponto de fusão seja superior à temperatura ambiente, como demonstraram Nangia *et al.*, usando ILs derivados do agente tuberculostático etambutol [51]. O etambutol é normalmente administrado como um sal de cloreto, sólido, que apresenta elevada higroscopicidade e quatro fases polimórficas [23]. Nangia *et al.* sintetizaram o dibenzoato de etambutol que, por ter um ponto de fusão inferior a 100 °C e não se degradar a essa ou temperaturas superiores, pode ser considerado um IL [40,52]; no entanto, este API-IL continua a apresentar três fases polimórficas.

O verdadeiro potencial dos API-IL como formas isentas de polimorfismo poderá, portanto, ser encontrado em líquidos iônicos com ponto de fusão igual ou inferior à temperatura ambiente (RTILs). As vantagens de converter APIs sólidos em RTILs podem ser ilustradas com o exemplo do cloridrato de ranitidina, um antagonista do receptor H<sub>2</sub> usado no tratamento de úlceras e que apresenta polimorfismo [53]. Para ultrapassar este problema, foram sintetizados dois API-ILs, usando a ranitidina como catião (Figura 6), que se apresentaram como óleos à temperatura ambiente, logo, são RTILs isentos de polimorfismo [54]. Estes RTILs foram estudados por calorimetria diferencial de varrimento (DSC), apresentando temperaturas de transição vítrea de -5,56 e 25,13 °C, para o [Ran][Ibu] e o [Ran][Sulf], respetivamente.

No caso dos problemas do polimorfismo, existe neste momento uma extensa investigação na utilização de ILs como solventes para evitar este obstáculo nos fármacos convencionais [55–58]. Pode-se considerar esta a quarta grande aplicação de ILs na área farmacêutica. Por exem-



**Figura 6** – ILs derivados da ranitidina: ibuprofenato de ranitidina, [Ran][Ibu] e sulfacetamido de ranitidina, [Ran][Sulf]. Entre parêntesis, os valores da temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>).

plo, Zeng *et al.* [57] demonstraram que se pode usar ILs para ajustar as propriedades polimórficas de um composto. Abbott *et al.* [55] tentaram resolver o problema do polimorfismo da ranitidina com o recurso a solventes eutéticos.

### Toxicidade e biodegradabilidade de líquidos iônicos

Com o surgimento da terceira geração de ILs, e face à sua potencial aplicação terapêutica, emergiu também a necessidade de aprofundar conhecimentos acerca da sua toxicidade. A noção generalizada que os ILs não são tóxicos deve-se ao facto de se ter verificado que os ILs de primeira geração são essencialmente inócuos, *quando comparados* com solventes orgânicos clássicos [5]. No entanto, a toxicidade de ILs é tão variável quanto a sua diversidade, sendo que alguns são pouco tóxicos, enquanto que outros apresentam um grau substancial de toxicidade para diversos organismos biológicos [59]. Têm sido realizados alguns estudos com o objetivo de encontrar uma correlação entre a estrutura do IL e a sua toxicidade; neste sentido, uma compilação de vários ILs permitiu avançar que a sua toxicidade será moldada por: i) comprimento da cadeia alquílica do catião orgânico; ii) grau de ramificação da cadeia alquílica do catião orgânico; iii) modificações na cadeia alquílica do catião orgânico; iv) natureza do anião; e v) influência mútua do anião e catião [60–62].

O uso crescente dos ILs nas mais variadas áreas, desde a Química e a Bioquímica [60], à Engenharia dos Materiais [5] e à Indústria Farmacêutica [22], implica uma crescente pegada ecológica destes compostos iônicos. Assim, o conhecimento da sua biodegradabilidade reveste-se de extrema importância, de forma a garantir que se criem ILs facilmente degradáveis, gerando substâncias inofensivas que não se acumulem no meio ambiente [63,64]. De um modo geral, há vários fatores que facilitam ou dificultam a biodegradabilidade de um composto [66]. Por exemplo, a presença de cadeias alquílicas lineares, grupos funcionais de oxigénio (hidroxilo, carbonilo, carboxilo) ou passíveis

de sofrer hidrólise enzimática (grupos éster ou amida), bem como sistemas aromáticos, são fatores normalmente associados a maior biodegradabilidade do que quando existam cadeias alquílicas ramificadas, carbonos quaternários, nitrogénios terciários, halogenetos ou sistemas heterocíclicos [65,66]. Em consonância com esta tendência geral, foi verificado que o aumento de cadeias alquílicas laterais pode estar subjacente ao aumento da biodegradação de ILs, devido a uma maior suscetibilidade dos carbonos da cadeia à degradação oxidativa [67].

### Comportamento do par iónico em meio aquoso e na presença de bicamadas fosfolipídicas

Uma das questões mais pertinentes que se coloca quanto à viabilidade de se usar API-ILs para fins terapêuticos prende-se com a estabilidade do par iónico, enquanto tal, em meio fisiológico. Estudos revelaram API-ILs com melhor atividade biológica do que o fármaco parental, mesmo quando este fora formulado como um sal convencional [68,69]. À luz destes estudos, é razoável assumir que, pelo menos em tais casos, o API-IL é um par iónico estável em meio fisiológico. Dito de outra forma, não tende a dissociar-se da mesma forma que ocorreria num sal convencional do mesmo API. Ainda que tal possa suscitar dúvidas, foi já apontado, no início deste artigo, que um IL é um composto iónico com características muito peculiares e comportamento dual em termos de polaridade (polar e não polar). Estas características refletem-se, também, na preservação da bioatividade de API-ILs em meio aquoso, tendo Ohno e colaboradores encontrado algumas evidências que tal possa depender do estado de hidratação do próprio IL [70]. Estes autores propuseram um limiar de grau de hidratação a partir do qual o par iónico se comporta como uma molécula una, indissociável, capaz de exibir plenamente a sua bioatividade intrínseca; para os autores, o “número mágico” encontrado para os pares iónicos estudados traduz uma “encapsulação” do API-IL por seis moléculas de água que com ele estabelecem fortes interações [71]. Estudos semelhantes sugerem que, quando a razão entre moléculas de água e moléculas de IL não excede três, o IL se comporta como um sal comum, mantendo uma rede iónica polar [43], pelo que, uma vez em meio aquoso, acabará por se dissociar e perder as propriedades características do par iónico [71]. Para razões superiores, a situação altera-se.

Em segundo lugar, os ILs terão que atravessar barreiras fisiológicas como, por exemplo, as bicamadas fosfolipídicas que constituem as membranas celulares. Neste contexto, têm sido descritos trabalhos centrados, quer em estudos experimentais, quer em simulações de interações entre ILs e bicamadas fosfolipídicas [1,72,73]. Estes estudos mostram que os ILs são capazes de interagir com as membranas fosfolipídicas, e que tal interação é significativamente dependente da lipofilicidade do IL [72], sendo tanto mais forte quando maior o comprimento da cadeia alquílica do catião orgânico do IL [72]. De acordo com um estudo recente envolvendo ILs derivados do fármaco antimalárico primaquina, a permeabilidade de API-ILs pode ser não só superior à do fármaco parental, como diferir entre membranas-modelo mimetizando eritrócitos saudáveis ou parasitados [1].

### A próxima fronteira: líquidos iónicos com ação terapêutica dual

Como atrás referido, tem sido amplamente demonstrada a possibilidade de modular propriedades físico-químicas e biológicas de API-ILs, por seleção cuidadosa do contra-íon que será conjugado com o API ionizável. Assim, parece razoável prever que a combinação de dois APIs ionizáveis e de polaridade oposta poderá conduzir a um novo IL que tenha não só propriedades físico-químicas mais favoráveis, como também atividade terapêutica dual [70]. Ou seja, ao combinar-se um fármaco ácido com um fármaco básico, poder-se-á produzir um novo IL que, para além de eventualmente exibir um perfil farmacocinético melhorado relativamente aos fármacos parentais, poderá simultaneamente combater duas patologias ou dois estádios de desenvolvimento de um mesmo agente patogénico. Tal possibilidade poderá assumir particular relevância para o tratamento de co-morbidades como, por exemplo, uma infeção e um processo inflamatório decorrente da mesma. Também poderá ser útil no combate a infeções causadas por microrganismos caracterizados por ciclos de vida complexos, contra os quais não existam fármacos capazes de atuar em simultâneo contra os múltiplos estádios de desenvolvimento do agente infeccioso, como se verifica com o parasita da malária [1,69].

Em última análise, todas as combinações de dois API são possíveis, desde que ambos os API formem iões estáveis de cargas opostas. Uma seleção de iões ativos apropriada poderá proporcionar não só o desempenho dual, mas também possíveis efeitos sinérgicos, introduzindo novas propriedades terapêuticas não inerentes às formas neutras, ou sais comuns, dos iões selecionados [74]. Exemplo disso é o ibuprofenato de difenidramónio (Figura 7), um IL que congrega um anti-histamínico (catião) com um anti-inflamatório (anião) e que exibe atividade antifúngica marcadamente superior à das formulações salinas comuns dos dois APIs isolados (cloreto de difenidramónio e ibuprofenato de sódio) [54]. Portanto, o futuro advinha-se promissor no que diz respeito ao desenvolvimento de API-ILs com ação terapêutica dual.

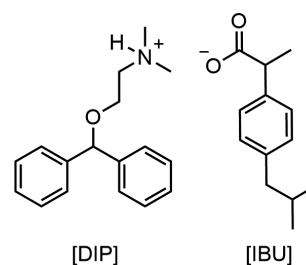


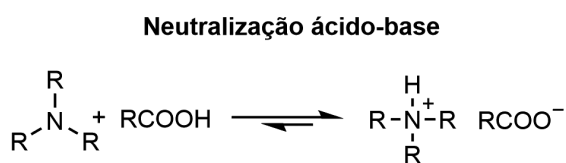
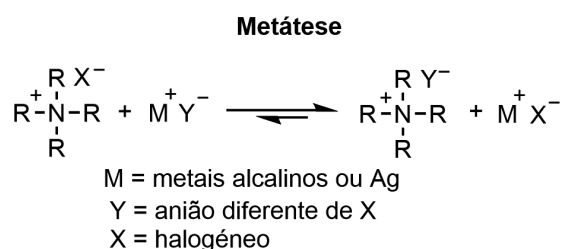
Figura 7 – Ibuprofenato de difenidramónio, [Dip][Ibu].

### Principais problemas associados à produção de ILs

Os principais problemas associados aos API-ILs estão relacionados com a sua obtenção. Embora a síntese de ILs pareça simples, existem algumas dificuldades [22,75,76]. Os dois métodos principais de síntese de ILs são a metátese e a neutralização ácido-base (Figura 8). A metátese, geralmente, envolve a reação entre um halogeneto de tetraalquilamónio e um sal de prata ou de um metal alcalino;

a escolha dos sais é efetuada em função do IL pretendido. A neutralização é o método “mais intuitivo” para produção de um IL, assentando numa simples reação ácido-base entre uma base orgânica e um ácido que pode ser orgânico ou inorgânico. No entanto, a degradação dos fármacos, quando se adiciona uma base ou um ácido, pode ser um problema deste método [75,77]. Este problema pode ser evitado utilizando o método de neutralização com tampão [75].

A constante de acidez dos iões orgânicos utilizados leva à seguinte questão: como se comportarão estes ILs a pH fisiológico? Os estudos biológicos que se fazem com estes API-ILs são sempre feitos a determinados valores de pH (próximos dos fisiológicos) [78–80] e demonstram que existe melhoria quando comparados com o fármaco de partida [79–82]. Os próximos passos na investigação dos ILs nesta área deverão permitir elucidar os seus mecanismos de ação e indicar como é que os compostos se vão comportar: estarão protonados ou desprotonados?; haverá forte atração entre o par iónico ou não?



**Figura 8** – Síntese de líquidos iónicos por metátese e por neutralização ácido-base.

## O futuro

Os ILs e, em particular, os RTILs, têm características únicas, algumas das quais relevantes para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas hidrossolúveis e isentas de polimorfismo. Apresentam, também, grande estabilidade química e térmica, propriedades desejáveis para qualquer fármaco. Além disso, uma escolha criteriosa dos iões permite modular e afinar as propriedades dos ILs e proporciona a criação de entidades iónicas com atividade terapêutica dual, por conjugação de dois APIs distintos que sejam ionizáveis e tenham polaridade oposta. Outras alternativas poderão envolver a combinação de API-ILs com outros ILs para aumento de biodisponibilidade, ILs usados diretamente na formulação, entre outras.

Por tudo isto, as expectativas mantêm-se altas no que concerne aos benefícios que os ILs poderão apresentar para o desenvolvimento de novos medicamentos de baixo custo. O caminho a percorrer ainda é longo, especialmente a nível de estudos biológicos mais amplos e profundos, para determinação de atividade não só *in vitro* como também *in vivo*, e para o estabelecimento de perfis completos de toxicidade e biodegradabilidade. Ainda assim, esta parece ser

uma área de investigação muito promissora e que poderá vir a revolucionar a indústria farmacêutica.

## Agradecimentos

Agradece-se à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal), por financiar a unidade de investigação LAQV-REQUIMTE (ref. UID/QUI/50006/2013) e o projeto PTDC/BTM-SAL/29786/2017 – “243”. Agradece-se, também, à Comissão de Coordenação e Desenvolvimento do Norte (CCDR-N, Porto, Portugal), por financiar o DesignBiotechHealth (ref. Norte-01-0145-FEDER-000024).

## Referências

- [1] R. Ferraz, M. Pinheiro, A. Gomes, C. Teixeira, C. Prudencio, S. Reis, P. Gomes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27** (2017) 4190–4193.
- [2] F.A.E. Silva, J.F.B. Pereira, K.A. Kurnia, S.P.M. Ventura, A.M.S. Silva, R.D. Rogers, J.A.P. Coutinho, M.G. Freire, *Chem. Commun.* **53** (2017) 7298–7301.
- [3] R.L. Gardas, J.A.P. Coutinho, *AIChE J.* **55** (2009) 1274–1290.
- [4] S. Sowmiah, V. Srinivasadesikan, M.C. Tseng, Y.H. Chu, *Molecules* **14** (2009) 3780–3813.
- [5] T. Torimoto, T. Tsuda, K. Okazaki, S. Kuwabata, *Adv. Mater.* **22** (2010) 1196–1221.
- [6] P. Wasserscheid, T. Welton, (eds.) "Ionic liquids in synthesis", Wiley, 2008.
- [7] M. Freemantle, *Chem. Eng. News*, **76** (1998) 32–37.
- [8] D.B. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, *Catal. Today* **74** (2002) 157–189.
- [9] J. Larpent, J. Sanglier, (eds.) "Biotechnologie des antibiotiques", Masson, 1989.
- [10] K. Grodowska, A. Parczewski, *Acta Pol. Pharm.* **67** (2010) 3–12.
- [11] E.L. de Faria, R.S. do Carmo, A.F.M. Cláudio, C.S. Freire, M.G. Freire, A.J. Silvestre, *Int. J. Mol. Sci.* **18** (2017) 2276.
- [12] N. Adawiyah, M. Moniruzzaman, S. Hawatulaila, M. Goto, *MedChemComm* **7** (2016) 1881–1897.
- [13] M. Moniruzzaman, N. Kamiya, M. Goto, *J. Colloid Interface Sci.* **352** (2010) 136–142.
- [14] S. Mahajan, R. Sharma, R.K. Mahajan, *Langmuir* **28** (2012) 17238–17246.
- [15] Z. Miskolczy, K. Sebők-Nagy, L. Biczók, S. Göktürk, *Chem. Phys. Lett.* **400** (2004) 296–300.
- [16] J. Łuczak, J. Hupka, J. Thöming, C. Jungnickel, *Colloids Surf. A* **329** (2008) 125–133.
- [17] R. Vanyúr, L. Biczók, Z. Miskolczy, *Colloids Surf. A* **299** (2007) 256–261.
- [18] J. Bowers, C.P. Butts, P.J. Martin, M.C. Vergara-Gutierrez, R.K. Heenan, *Langmuir* **20** (2004) 2191–2198.
- [19] B. Dong, N. Li, L. Zheng, L. Yu, T. Inoue, *Langmuir* **23** (2007) 4178–4182.
- [20] J. Wang, L. Zhang, H. Wang, C. Wu, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 4955–4962.
- [21] W.L. Hough, M. Smiglak, H. Rodriguez, R.P. Swatloski, S.K. Spear, D.T. Daly, J. Pernak, J.E. Grisel, R.D. Carliss, M.D. Soutullo, J.H. Davis, R.D. Rogers, *New J. Chem.* **31** (2007) 1429–1436.
- [22] I.M. Marrucho, L.C. Branco, L.P.N. Rebelo, Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. in: J.M. Prausnitz, M.F.

- Doherty, R.A. Segalman, (Eds.), *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, Vol. 5, 2014, pp. 527–546.
- [23] J.M. Rubin-Preminger, J. Bernstein, R.K. Harris, I.R. Evans, P.Y. Ghi, *Cryst. Growth Des.* **4** (2004) 431–439.
- [24] K.M. Huttunen, H. Raunio, J. Rautio, *Pharmacol. Rev.* **63** (2011) 750–771.
- [25] J.I. M. Bernstein. "Polymorphism in molecular crystals". Vol. 14. Oxford University Press, New York, 2002.
- [26] K.T. Savjani, A.K. Gajjar, J.K. Savjani, *ISRN Pharm.* **2012** (2012) 195727.
- [27] S. Jain, N. Patel, S.S. Lin, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **41** (2015) 875–887.
- [28] M.T. Viciosa, G. Santos, A. Costa, F. Danede, L.C. Branco, N. Jordão, N.T. Correia, M. Dionísio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17** (2015) 24108–24120.
- [29] V.J. Stella, *J. Pharm. Sci.* **99** (2010) 4755–4765.
- [30] A.T.M. Serajuddin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59** (2007) 603–616.
- [31] R. Banerjee, P.M. Bhatt, N.V. Ravindra, G.R. Desiraju, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) 2299–2309.
- [32] S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* **66** (1977) 1–19.
- [33] S.L. Childs, L.J. Chyall, J.T. Dunlap, V.N. Smolenskaya, B.C. Stahly, G.P. Stahly, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 13335–13342.
- [34] P.M. Dean, J. Turanjanin, M. Yoshizawa-Fujita, D.R. MacFarlane, J.L. Scott, *Cryst. Growth Des.* **9** (2009) 1137–1145.
- [35] D.P. Elder, R. Holm, H.L. de Diego, *J. Pharm. Sci.* **453** (2013) 88–100.
- [36] C. Leuner, J. Dressman, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **5** (2000) 47–60.
- [37] T. Vasconcelos, B. Sarmento, P. Costa, *Drug Discov. Today* **12** (2007) 1068–1075.
- [38] V.P. Torchilin, *Nat. Rev. Drug Discov.* **4** (2005) 145–160.
- [39] L. Di, E.H. Kerns, "Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization", Academic Press, 2015.
- [40] J. Stoimenovski, D.R. MacFarlane, K. Bica, R.D. Rogers, *Pharm. Res.* **27** (2010) 521–526.
- [41] P.H. Stahl, C.G. Wermuth, "Handbook of Pharmaceutical salts properties, selection, and use", Wiley, 2008.
- [42] M.A. Filippa, E.I. Gasull, *Fluid Phase Equilib.* **354** (2013) 185–190.
- [43] K.A. Kurnia, T.E. Sintra, C. Neves, K. Shimizu, J.N.C. Lopes, F. Goncalves, S.P.M. Ventura, M.G. Freire, L. Santos, J.A.P. Coutinho, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** (2014) 19952–19963.
- [44] Y. Wang, H.R. Li, S.J. Han, *J. Phys. Chem. Lett.* **110** (2006) 24646–24651.
- [45] D. Singhal, W. Curatolo, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56** (2004) 335–347.
- [46] R. Hilfiker, *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*, 2006. John Wiley & Sons, 2006.
- [47] A. Florence, D. Attwood, *Physicochemical principles of pharmacy*. 1988 Macmillan International Higher Education, 2016.
- [48] H.G. Brittain, "Polymorphism in pharmaceutical solids", CRC Press, 2016.
- [49] A. Brodin, A. Nyqvistmayer, T. Wadsten, B. Forslund, F. Broberg, *J. Pharm. Sci.* **73** (1984) 481–484.
- [50] R. Ferraz, L.C. Branco, C. Prudencio, J.P. Noronha, Z. Petrovski, *ChemMedChem* **6** (2011) 975–985.
- [51] S. Cherukuvada, A. Nangia, *Cryst. Eng. Comm.* **14** (2012) 7840–7843.
- [52] K. Bica, R.D. Rogers, *Chem. Commun.* **46** (2010) 1215–1217.
- [53] W.L. Hough, R.D. Rogers, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80** (2007) 2262–2269.
- [54] C.P. Frizzo, K. Wust, A.Z. Tier, T.S. Beck, L.V. Rodrigues, R.A. Vaucher, L.P. Bolzan, S. Terra, F. Soares, M.A.P. Martins, *RSC Adv.* **6** (2016) 100476–100486.
- [55] A.P. Abbott, E.I. Ahmed, K. Prasad, I.B. Qader, K.S. Ryder, *Fluid Phase Equilib.* **448** (2017) 2–8.
- [56] J.H. An, F. Jin, H.S. Kim, H.C. Ryu, J.S. Kim, H.M. Kim, A.N. Kiyonga, D.S. Min, W. Youn, K.H. Kim, K. Jung, *Arch Pharm. Res.* **39** (2016) 646–659.
- [57] Q.Y. Zeng, A. Mukherjee, P. Muller, R.D. Rogers, A.S. Myerson, *Chem. Sci.* **9** (2018) 1510–1520.
- [58] J.H. An, J.M. Kim, S.M. Chang, W.S. Kim, *Cryst. Growth Des.* **10** (2010) 3044–3050.
- [59] K.S. Egorova, E.G. Gordeev, V.P. Ananikov, *Chem. Rev.* **117** (2017) 7132–7189.
- [60] K.S. Egorova, V.P. Ananikov, *ChemSusChem* **7** (2014) 336–360.
- [61] P.T.P. Thi, C.W. Cho, Y.S. Yun, *Water Res.* **44** (2010) 352–372.
- [62] J. Ranke, A. Mueller, U. Bottin-Weber, F. Stock, S. Stolte, J. Arning, R. Stoermann, B. Jastorff, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **67** (2007) 430–438.
- [63] P. Anastase, J. C. Warner. "Green chemistry: theory and practice", 2000. Vol. 30. Oxford: Oxford university press.
- [64] K. Sanderson, *Nature* **469** (2011) 18–20.
- [65] A. Jordan, N. Gathergood, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 8200–8237.
- [66] R.S. Boethling, E. Sommer, D. DiFiore, *Chem. Rev.* **107** (2007) 2207–2227.
- [67] B. Peric, J. Sierra, E. Martí, R. Cruañas, M.A. Garau, J. Arning, U. Bottin-Weber, S. Stolte, *J. Hazard Mater.* **261** (2013) 99–105.
- [68] R. Ferraz, V. Teixeira, D. Rodrigues, R. Fernandes, C. Prudêncio, J.P. Noronha, Z. Petrovski, L.C. Branco, *RSC Adv.* **4** (2014) 4301–4307.
- [69] R. Ferraz, J. Noronha, F. Murtinheira, F. Nogueira, M. Machado, M. Prudêncio, S. Parapini, S. D'Alessandro, C. Teixeira, A. Gomes, C. Prudêncio, P. Gomes, *RSC Adv.* **6** (2016) 56134–56138.
- [70] H. Ohno, K. Fujita, Y. Kohno, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17** (2015) 14454–14460.
- [71] C.E.S. Bernardes, M.E.M. da Piedade, J.N.C. Lopes, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 2067–2074.
- [72] V.K. Sharma, R. Mukhopadhyay, *Biophys. Rev.* **10** (2018) 721–734.
- [73] B. Jing, N. Lan, J. Qiu, Y. Zhu, *J. Phys. Chem. B* **120** (2016) 2781–2789.
- [74] J.L. Shamshina, P.S. Barber, R.D. Rogers, *Expert Opin. Drug Deliv.* **10** (2013) 1367–1381.
- [75] R. Ferraz, L.C. Branco, I.M. Marrucho, J.M.M. Araujo, L.P.N. Rebelo, M.N. da Ponte, C. Prudencio, J.P. Noronha, Z. Petrovski, *MedChemComm* **3** (2012) 494–497.
- [76] C.P. Frizzo, I.M. Gindri, A.Z. Tier, L. Buriol, D.N. Moreira, M.A.P. Martins, *Pharmaceutical Salts: Solids to Liquids by Using Ionic Liquid Design*, in J. Kadokawa (ed.) "Ionic Liquids - New Aspects for the Future" InTech., 2013, pp. 557–580.

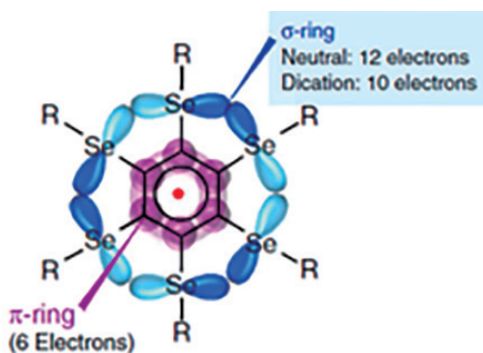
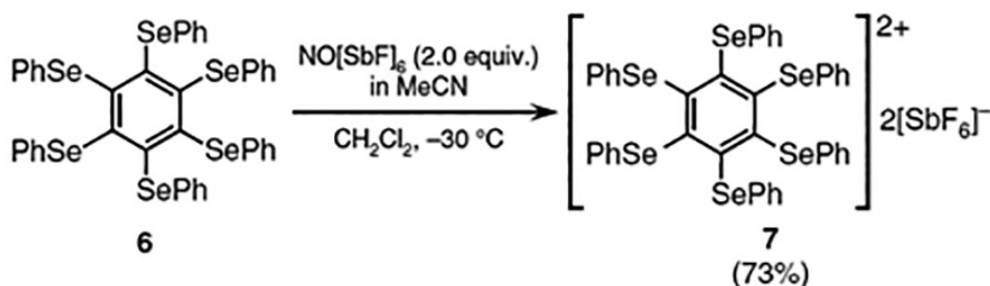
- [77] J.P. Hou, J.W. Poole, *J. Pharm. Sci.* **58** (1969) 447–454.
- [78] R.M. Moshikur, M.R. Chowdhury, R. Wakabayashi, Y. Tahara, M. Moniruzzaman, M. Goto, *Int. J. Pharm.* **546** (2018) 31–38.
- [79] C. Agatemor, K.N. Ibsen, E.E.L. Tanner, S. Mitragotri, *Bio-eng. Transl. Med.* **3** (2018) 7–25.
- [80] A.M.O. Azevedo, S.P.F. Costa, A.F.V. Dias, A.H.O. Marques, P. Pinto, K. Bica, A.K. Ressimann, M.L.C. Passos, A. Araujo, S. Reis, M. Saraiva, *J. Mol. Liq.* **232** (2017) 20–26.

## ATUALIDADES CIENTÍFICAS

## Composto estável com dupla aromaticidade

A aromaticidade é um conceito fundamental em química. A aromaticidade de compostos aromáticos convencionais advém da sobreposição de orbitais  $\pi$  com formação de um único anel com  $4n+2$  elétrons deslocalizados (de acordo com a regra Hückel). No entanto, orbitais com outras simetrias também podem formar sistemas aromáticos. A existência de “dupla aromaticidade”, na qual uma molécula possui aromaticidade  $\sigma$  e  $\pi$  formando dois anéis concêntricos de elétrons deslocalizados foi prevista pela teoria, e já foram caracterizados clusters metálicos e compostos monocíclicos com anéis de carbono/boro, gerados em fase gasosa, que possuem aromaticidade dupla. No entanto, ainda não se conseguiu fazer a caracterização estrutural da dupla aromaticidade em compostos estáveis.

Investigadores da Universidade de Saitama, Japão, lograram sintetizar e isolar o dicatão hexa(fenilselenil)benzeno,  $C_6(SePh)_6^{2+}$ , que apresenta dupla aromaticidade. Esta espécie foi obtida através da oxidação do precursor neutro usando  $NOSbF_6$ . O composto  $[C_6(SePh)_6](SbF_6)_2$  foi obtido com um rendimento de 73%. O catião possui um anel de benzeno interior, com seis elétrons em orbitais  $\pi$  e um anel exterior com seis átomos de selênio, com dez elétrons em orbitais  $\sigma$ . Ambos os anéis obedecem à regra de Hückel. A difração de raios-X mostrou que as distâncias entre os átomos de selênio adjacentes são semelhantes, o que seria de esperar para um sistema aromático. Resultados de RMN mostraram a evidência para uma corrente induzida  $\sigma$  no grupo  $Se_6$ , que é igualmente consistente com a existência de aromaticidade.



## Fontes:

Two Aromatic Rings in One, [https://www.chemistryviews.org/details/news/11106667/Two\\_Aromatic\\_Rings\\_in\\_One.html](https://www.chemistryviews.org/details/news/11106667/Two_Aromatic_Rings_in_One.html) (Acedido em 17/10/2018)

S. Furukawa, M. Fujita, Y. Kanatomi, M. Minoura, M. Hatanaka, K. Morokuma, K. Ishimura, M. Saito, *Commun. Chem.* **1** (2018) 60.

Paulo Mendes  
(pjgm@uevora.pt)