

ESTUDO TERMOANALÍTICO E ESPECTROSCÓPICO DO ALBENDAZOL

Roxana Lili Roque Flores¹ (PG)*, Simone Garcia de Ávila² (PG), Juliana Ferreira de Oliveira² (PG), Flavio Machado de Souza Carvalho³, Jivaldo do Rosário Matos² (PQ).

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, Brasil

²Instituto de Química, USP, São Paulo, Brasil.

³Instituto de Geociências, USP, São Paulo, Brasil

*roxli_9@hotmail.com

Resumo

O albendazol (ABZ) é um benzimidazólico de amplo espectro, para o qual foram reportadas duas formas polimórficas (I e II). A forma I apresenta maior solubilidade que a II, e é considerada o polimorfo metaestável à temperatura ambiente. O presente trabalho teve por objetivo realizar o estudo termooanalítico e espectroscópico do ABZ e investigar a presença de polimorfos em amostras comerciais do fármaco. Foram realizados ensaios de termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difratometria de raios X pelo método de pó, DRX-DSC simultâneos, análise elementar e espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (FTIR). Na curva DSC o evento exotérmico em torno de 200°C, foi atribuído à fusão com decomposição do fármaco. A ocorrência deste evento, também, foi correlacionada com o resultado do sistema DRX-DSC simultâneo, em que se confirmou a decomposição do fármaco. Além disso, picos de difração ao redor de 7°, 11,5°, 18° e 25° (2θ), característicos do polimorfo I foram identificados. Os resultados obtidos pelas diferentes técnicas permitiram caracterizar a amostra de ABZ e identificar a presença de outra forma cristalina do fármaco.

Abstract

The albendazole (ABZ) is a broad spectrum benzimidazólico. Two polymorphic form of this drug were reported (I and II). Form I has a higher solubility than II, considered the metastable polymorph at room temperature. This study aimed to perform the thermal properties and spectroscopic study of ABZ and investigate the presence of polymorphs in commercial samples of the drug. Thermogravimetry analysis (TG), Differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction by the powder method, Combined XRD-DSC, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and Elemental analysis were performed. It was observed in the DSC curve an exothermic event about 200°C, which was attributed to melting with decomposition of the drug. The occurrence of this event was also correlated with the result of the Combined XRD-DSC system, where it was confirmed the decomposition of the drug. In addition, diffraction peaks around 7°, 11.5°, 18° and 25° (2θ) characteristic of the polymorph I have been identified. Results obtained by the different techniques allowed to characterizing the sample of ABZ, and identified the presence of another crystalline form of the drug.

Key-words: albendazole, polymorphysm, DSC.

1. INTRODUÇÃO

O albendazol (ABZ) é um benzimidazólico de amplo espectro, considerado o carbamato de benzimidazol mais moderno, usado mundialmente, tanto contra nematódeos intestinais e teciduais, como também contra as formas larvárias de certos cestódeos, além de seu amplo uso para o tratamento da helmintíase em seres humanos (GOODMAN, 2007).

O ABZ (C₁₂H₁₅N₃O₂S), ilustrado na FIGURA 1, possui a designação química 5-metilpropiletil-2-carbamato de benzimidazol. Apresenta-se comercialmente na forma de comprimidos de 400 e 200 mg, também como em suspensão de 200 mg/5 mL (KOROKOLVAS; FRANÇA, 2009; MERCK INDEX, 2006).

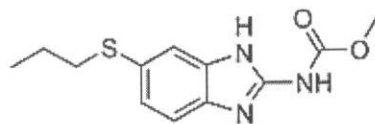


FIGURA 1. Estrutura química de ABZ

Em relação à solubilidade o ABZ é relativamente insolúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos (MERCK INDEX, 2006) e pequenas diferenças na solubilidade tendem a causar grande efeito na sua absorção e na sua biodisponibilidade (MWAMBETE *et al.*, 2004). O ABZ apresenta baixa solubilidade e baixa/alta permeabilidade podendo ser classificado como fármaco de classe II ou IV pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (LINDENBERG; KOPP; DRESSMAN, 2004).

Recentemente, estudos de caracterização do ABZ indicaram a presença de duas formas polimórficas (formas I e II) e que a forma I é mais solúvel que a forma II a 25°C, e é aquela definida como o polimorfo metaestável à temperatura ambiente (PRANZO *et al.*, 2010).

As propriedades do estado sólido têm um papel importante na solubilidade e na velocidade de dissolução de fármacos, principalmente dos que se apresentam em diferentes estruturas cristalinas (polimorfismo), já que estas podem influenciar na velocidade de dissolução, na absorção e, conseqüentemente, na biodisponibilidade. Além disso, podem afetar outras propriedades importantes, como a densidade, a compactação, o escoamento do pó e a estabilidade física do fármaco (SINGHAL; CURATOLO, 2004). Portanto, sua identificação, caracterização e avaliação na matéria prima são muito importantes para garantir a qualidade dos medicamentos.

2. OBJETIVO

O presente trabalho tem por finalidade realizar o estudo termoanalítico e espectroscópico do ABZ e investigar a presença de polimorfos do fármaco. Para isto serão utilizadas técnicas termoanalíticas (TG/DTG e DSC) associadas a outras técnicas de caracterização.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Material

Utilizou-se uma amostra codificada como ABZ, obtida de uma indústria farmacêutica brasileira.

3.2. Métodos

3.2.1. Difratometria de raios X. Os difratogramas de raios X foram obtidos no difratômetro Siemen-Bruker D5000, com tubo de geração de Cu-K α . A varredura, em modo contínuo, foi feita com tempo de exposição de 2 s por passo médio ($\sim 0,05^\circ$ em 2θ) na faixa entre 3° e 50° (2θ).

3.2.2. Termogravimetria. As curvas TG/DTG foram obtidas a partir da termobalança TGA-51 (Shimadzu), no intervalo de temperatura de 25 a 900°C com razão de aquecimento (β) de $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de ar (vazão de $50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$), utilizando cadinho de Pt contendo cerca de 15 mg de amostra.

3.2.3. Calorimetria exploratória diferencial. As curvas DSC foram obtidas a partir da célula calorimétrica DSC-50 (Shimadzu), no intervalo de temperatura de 25 a 500°C com β de 10°C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de N₂ (100 mL.min⁻¹), em cadinho de Al aberto contendo cerca de 2 mg de amostra.

3.2.4. DRX-DSC combinado. Os difratogramas de raios X e as curvas de DSC foram obtidos a partir do Sistema de difração de raios X Multiuso SmartLab (Rigaku), com tubo de geração de Cu-K α . A varredura, em modo contínuo, foi feita com tempo de exposição de 2 s por passo médio (~0,02° em 2 θ) na faixa entre 3° até 35° (2 θ). As curvas DSC foram obtidas no intervalo de temperatura de 25 a 350°C com β de 5°C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹).

3.2.5. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier: espectrofotômetro FTIR MB100 (Bomen), com faixa de operação de 4000 a 350 cm⁻¹ em pastilha de KBr.

3.2.6. Análise elementar de C/H/N: Os teores dos elementos C, N e H das amostras de albendazol foram obtidos utilizando o equipamento Elemental Analyzer, modelo 2400 CHN (Perkin Elmer, San Diego, USA).

3.2.7. Avaliação visual da fusão

A avaliação visual do comportamento do ABZ será realizada no equipamento Eletrothermal modelo 9100 até a temperatura de 300°C. As medidas foram realizadas em tubo capilar com aproximadamente 1mm de diâmetro.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O difratograma de raios X (FIGURA 2) da amostra de ABZ indica picos de difração de maior intensidade em torno de 7°, 11,5°, 18° e 25° (2 θ), que, de acordo com Pranzo *et al.* (2010), caracteriza a presença do polimorfo I. Além disso, observaram-se, no difratograma desta amostra, picos de difração de menor intensidade em 19°, 20° e 32° (2 θ), indicativos da presença de alguma outra estrutura cristalina, também presente nesta amostra.

A FIGURA 3 ilustra a sobreposição das curvas DSC e TG/DTG obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂. A curva TG indica que o processo de decomposição térmica ocorreu em três eventos. O primeiro, entre 200 e 250°C, correspondente à perda de massa de 12,3% e é equivalente à liberação de um produto gasoso com massa molecular de aproximadamente 32,6 g.mol⁻¹. O segundo evento térmico ocorreu, entre 300 e 400°C, com perda de massa de 37,6% e o terceiro em torno de 500 e 700°C, ambos corresponderam à degradação final do fármaco.

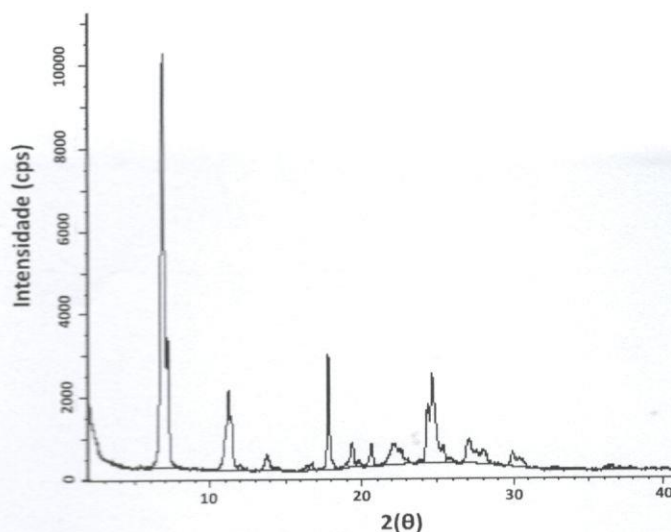


FIGURA 2. Difratograma da amostra de ABZ analisada e plotada no programa de refinamento de estruturas Topas Academic V4.1.

A curva DSC apresenta quatro eventos térmicos com as seguintes T_{pico} : 200; 325; 390 e 430°C. O primeiro pico endotérmico, bem definido, é característico da fusão com decomposição do fármaco, uma vez que foi observada a fusão do material nesta faixa de temperatura em aparelho de ponto de fusão convencional (FIGURA 4) e, também, coincidiu com o primeiro evento de perda de massa observado nas curvas TG/DTG. Esse evento foi descrito na literatura como sendo a fusão do fármaco (PRANZO *et al.*, 2010; ALASANI *et al.*, 2007; KALAISELVAN *et al.*, 2006; MALAN; DE VILLIERS; LÖTTER, 1997).

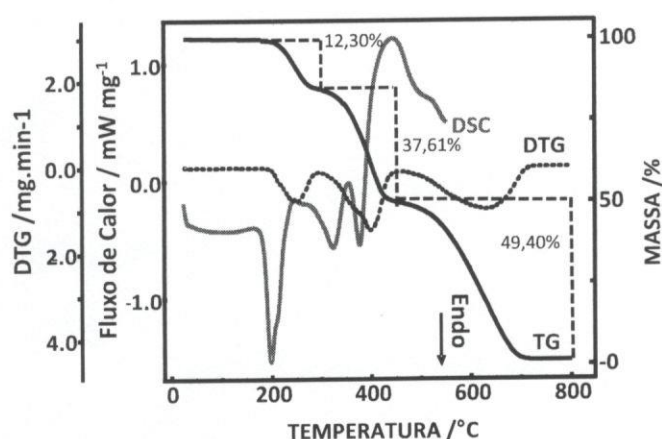


FIGURA 3. Curvas TG/DTG e DSC obtidas a 10°C/min⁻¹ da amostra de ABZ.

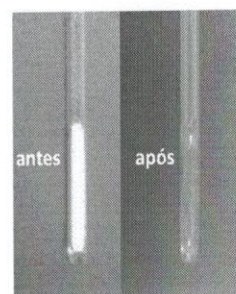


FIGURA 4. Fotos da amostra de ABZ antes e após do ensaio de ponto de fusão.

O segundo e terceiro eventos observados na curva DSC (Figura 3) são endotérmicos ($T_{\text{pico}} = 325$ e 390°C) e o quarto exotérmico ($T_{\text{pico}} = 430$ °C), ambos se referem à decomposição térmica do fármaco, visto que, foi observada a degradação da amostra nesta faixa de temperatura nas curvas TG/DTG (FIGURA 3).

A FIGURA 5 apresenta a curva de DSC e os difratogramas de raios X, obtidos para a mesma amostra durante o processo de aquecimento do fármaco, empregando o sistema DRX-DSC simultâneo. Três eventos térmicos foram observados na curva DSC com as seguintes T_{pico} : 191°C, 201°C e 247°C. O primeiro evento endotérmico 191°C, bem definido, é característico da fusão do fármaco, seguido do processo de decomposição térmica, uma vez que foi observado no difratograma de raios X (FIGURA 5) variações dos picos de difração da amostra nessa mesma temperatura, indicando apenas um pico de difração na faixa de 4 a 6° na posição 2θ .

Os dois últimos eventos térmicos corresponderam à decomposição final do ABZ, visto que próximo a 250°C o fármaco não apresentou nenhum pico de difração de raios X (FIGURA 5). De fato esses resultados, também, foram observados anteriormente, e confirmou-se que a decomposição do fármaco ocorreu a 200°C na curva TG (FIGURA 3).

Por outro lado, o perfil da curva DSC do sistema DRX-DSC simultâneo (FIGURA 5) apresentou algumas variações em relação à curva DSC (FIGURA 3), esse fato parece estar relacionado com as

condições experimentais utilizadas nos ensaios de DSC. Como se sabe alguns fatores instrumentais como a razão de aquecimento (β), e a vazão da atmosfera utilizada podem influenciar no perfil da curva DSC, deslocando os eventos térmicos para temperaturas menores como aconteceu neste caso.

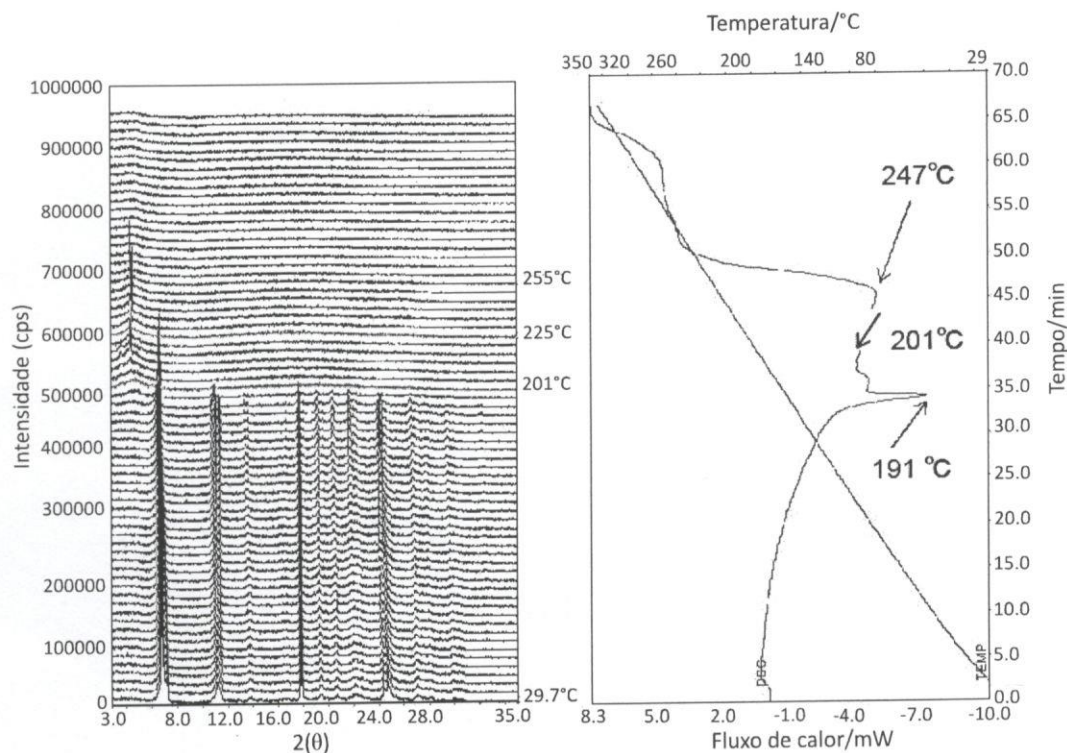


FIGURA 5. Relação entre a curva DSC e os difratogramas de DRX durante a decomposição do ABZ, analisado por meio do sistema DRX-DSC combinado.

A TABELA 1 lista os resultados de análise elementar para a amostra de ABZ. Os teores calculados de C, N e H são muito próximos aos obtidos experimentalmente e estão em concordância aos relatados na literatura (MERCK index, 2006).

Tabela 1: Resultado da análise elementar

Amostra	% Carbono	% Hidrogênio	% Nitrogênio
Albendazol	54,16	5,88	15,63
Calculado	54,37	5,65	15,83

O espectro no infravermelho ilustrado na FIGURA 6 da amostra de ABZ evidenciou bandas em 3334 cm^{-1} características do estiramento N-H, 1690 cm^{-1} referente ao estiramento C=O, que corresponde à porção de carbamato da molécula de ABZ. Outra banda em 1635 cm^{-1} característica do estiramento C=C, concorda a sua vez junto com o estiramento C-N de aminas, à porção de benzimidazol do fármaco. Além disso, observaram-se bandas de absorção características do grupo hidrocarboneto alifático em 2958 cm^{-1} , bandas do estiramento do grupo CH_3 em 1635 cm^{-1} e bandas de absorção do estiramento C-O em 1097 cm^{-1} que confirmam a autenticidade da substância.

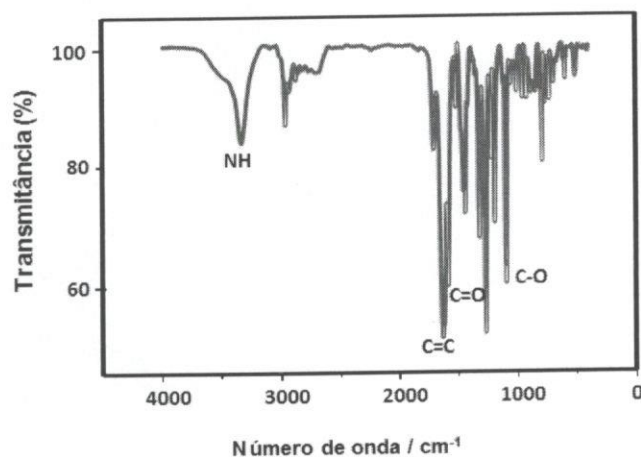


Figura 6. Espectros no infravermelho da amostra de ABZ

5. CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados pode-se concluir que a amostra de ABZ disponível comercialmente é característica do polimorfo I. Estes resultados colocam em evidência a necessidade, tanto para os fabricantes de ABZ e formuladores farmacêuticos considerando o processo de cristalização na caracterização da fase de cristalina, dando ênfase a possíveis

mudanças da fase indesejável (do metaestável para o estável) oriundas de aquecimento, durante a síntese ou desenvolvimento do fármaco.

AGRADECIMENTOS

CNPq, CAPES e FAPESP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;58:265-78.
- MERCK Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14.ed. Whitehouse Station: Merck, 2006. p.39.
- PRANZO, M.B.; CRUICKSHANK, D.; CORUZZI, M.; CAIRA, M.R.; BETTINI, R. Enantiotropically related albendazole polymorphs. *J Pharm Sci.* 2010;99:3731-42.
- SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv Drug Del. Rev.* 2004;56:335-47.