



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BAURU – FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

FABÍOLA CRISTINA RICCI SPAZZINI

**ESTUDO DOS COMPOSTOS VOLÁTEIS DA DECOMPOSIÇÃO TÉRMICA
DOS ANTI-HELMINTICOS ALBENDAZOL E MEBENDAZOL**

**BAURU
2015**

FABÍOLA CRISTINA RICCI SPAZZINI

**ESTUDO DOS COMPOSTOS VOLÁTEIS DA DECOMPOSIÇÃO
TÉRMICA DOS ANTI-HELMINTICOS ALBENDAZOL E
MEBENDAZOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Licenciatura em Química
da Universidade Estadual Paulista, como requisito
parcial à obtenção do título de Licenciatura em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Gilbert Bannach

**Bauru
2015**

Spazzini, Fabíola Cristina Ricci.

Estudo dos compostos voláteis da decomposição térmica dos anti-helmínticos Albendazol e Mebendazol / Fabíola Cristina

Ricci Spazzini, 2015. 50p.

Orientador: Gilbert Bannach

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)-Universidade Estadual Paulista. Licenciatura em Química. Faculdade de Ciências, Bauru, 2015.

1. Anti-helmínticos. 2. Albendazol. 3. Mebendazol. 4. Análise Térmica. 5. Curvas TG-DSC. 6. Espectroscopia na região do Infravermelho.

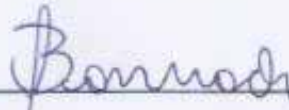
FABIOLA CRISTINA RICCI SPAZZINI

**ESTUDO DOS COMPOSTOS VOLÁTEIS DA DECOMPOSIÇÃO
TÉRMICA DOS ANTI-HELMINTICOS ALBENDAZOL E
MEBENDAZOL.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP - Campus de Bauri, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Licenciado em Química.

Aprovado em 25 de março de 2015.

Banca examinadora



Professor Doutor Gilbert Bannach.
Universidade Estadual Paulista



Professora Doutora Sandra Regina Rissato
Universidade Estadual Paulista



Professor Doutor Daniel Rinaldo
Universidade Estadual Paulista

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha avó Therezinha de Jesus Salemme Ricci pela minha criação, por ter sido minha mãe e meu pai em todos os momentos, por todo amor e dedicação que recebi em toda a minha vida. Pelo apoio, paciência, orações e incentivo durante os três anos de graduação que ela esteve presente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda a minha família, pelo apoio e incentivo desde o início da minha vida escolar até agora, final de uma fase importante. Agradeço às minhas amigas Giovana Manzatto, Laís Martins e Carolina Vital pela amizade de longos anos e por me ajudarem a continuar buscando meus sonhos e conquistando os meus objetivos. Agradeço aos meus amigos do Grupo de Jovens João Paulo II, por me mostrarem o verdadeiro significado de uma Família em Cristo e pela amizade sincera de todos os membros do grupo. Agradeço aos meus amigos mais antigos, mas nunca esquecidos Rodrigo Semprini, Fernanda Bonalume, Adriana Marciola, Aline Leite, Manuel Geronutti e Luís Medolago. Agradeço ao meu namorado Otávio Medeiros pelo carinho, amizade, cumplicidade, amor, apoio, companheirismo e dedicação durante a fase final da graduação, por nunca me deixar desistir de nada e pela sua imensa capacidade me fazer sorrir.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Gilbert Bannach, pela oportunidade que tive em poder realizar um trabalho de iniciação científica durante os anos de graduação, que resultou neste trabalho de conclusão de curso. Agradeço novamente a ele, pela paciência, apoio e dedicação durante sua orientação. Agradeço aos meus colegas de laboratório Diogo Gálico, Renan Guerra, Bruno Barreto, Felipe Faria, Rafael Alarcon e Laura Teófilo pela ajuda em concluir tarefas e também pelas brincadeiras feitas para descontrair. Agradeço as demais pessoas que de uma maneira ou de outra foram essenciais para o término desse trabalho. Agradeço também aos demais colegas de graduação, em especial Sarah Setznagl, Diego Venturini, Bruno Toledo, Ana Visentin e Marcos Garzim pela ajuda durante os estudos, pelos momentos agradáveis e divertidos, que tornaram os 5 anos de graduação mais felizes e fáceis.

Meu sincero agradecimento aos professores de graduação Aguinaldo Robinson de Souza, Anne Yonamine, Antônio Carlos Dias Ângelo, Antônio Francisco Marques, Carlos Alberto Fonzar Pintão, Daniel Rinaldo, Fenelon Martinho Lima Pontes, João Roberto Fernandes, Gilbert Bannach, Lucídio de Sousa Santos, Luís Vicente de Andrade Scalvi, Luiz Carlos da Silva Filho, Manoel Lima de Menezes, Mário Sérgio Galhiane, Paulo Noronha Lisboa Filho, Sandra Regina Rissato, Sílvia Regina Quejadas Aro Zuliani, Thaís Benetti e Valdecir Farias Ximenes pela grande contribuição na minha formação, além do apoio e dedicação e também por alguns deles terem sido tidos por mim, como exemplo de profissionais.

EPÍGRAFE

“Aqueles que passam por nós, não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

O Pequeno Príncipe

RESUMO

Os fármacos albendazol e mebendazol são derivados do benzimidazol e pertencem à classe dos anti-helmínticos. Esses fármacos são recomendados principalmente para o tratamento contra vermes presentes no trato gastrointestinal de animais e humanos, agindo diretamente no metabolismo do verme. A necessidade de estudar termicamente os fármacos está relacionada a todos os parâmetros que essas análises incluem: existência ou ausência de polimorfos, possíveis mudanças na cristalinidade dos fármacos, bem como o controle de qualidade durante o processo de fabricação dos mesmos. Neste trabalho o comportamento térmico dos anti-helmínticos albendazol e mebendazol comerciais e de suas recristalizações em solventes orgânicos, tais como o ácido acético e ácido fórmico para o mebendazol e dimetilformamida para o albendazol foram estudados usando as técnicas de TG-DSC, TG-FTIR, FTIR e DRX. As técnicas TG-DSC foram utilizadas para que pudesse coletar informações sobre a estabilidade térmica dos compostos, etapas referentes ao processo de decomposição térmica e também comprovar sua temperatura de fusão. Para as recristalizações dos fármacos em solventes orgânicos, as curvas TG-DSC foram analisadas para que se comparasse e determinasse a ocorrência ou não de polimorfos. A técnica acoplada TG-FTIR permitiu a análise dos produtos voláteis que foram liberados durante o processo de decomposição térmica do mebendazol comercial. A espectroscopia de absorção na região do Infravermelho foi realizada para o albendazol e mebendazol a fim de mostrar a diferença dos grupos funcionais de ambos, comparar os espectros dos fármacos comerciais com o recristalizado e observar se houve alterações na banda de absorção quando o fármaco foi recristalizado ou quando foi aquecido. A técnica de difratometria de raios X pelo método do pó foi utilizada para a comparação das estruturas cristalinas dos fármacos comerciais e das recristalizações em solventes orgânicos para a identificação de mudanças na cristalinidade de ambos, o que poderia sugerir a formação de polimorfos.

Palavras-Chave: Anti-helmínticos, Albendazol, Mebendazol, Análise Térmica, Curvas TG-DSC, Espectroscopia na região do Infravermelho.

ABSTRACT

The albendazole and mebendazole drugs are benzimidazole derivatives and belong to the anthelmintic class. These drugs are particularly recommended for the treatment against worms present in the gastrointestinal tract of animals and humans, by acting directly on the worm metabolism. The need for thermally study drugs is related to all the parameters that these analyzes include: presence or absence of polymorphs, possible changes in the crystallinity of the drugs, as well as the quality control during the manufacturing process thereof. In this study the thermal behavior of anthelmintic albendazole and commercial mebendazole and its recrystallisation in organic solvents, such as acetic acid and formic acid in dimethylformamide to mebendazole, and albendazole were studied using TG-DSC techniques, TG-FTIR, FTIR and XRD. TG-DSC techniques were used so it could collect information about the thermal stability of the compounds steps for thermal decomposition process and also prove its melting temperature. For recrystallization of drugs in organic solvents, the TG-DSC curves were analyzed to compare and determine that the occurrence of polymorphs. The coupled TG-FTIR technique allowed the analysis of volatile products which were released during the thermal decomposition of the commercial mebendazole. The absorption spectroscopy in the infrared region was performed to mebendazole, and albendazole in order to show the difference in functional groups of both, comparing the spectra with commercial drugs and see if there was recrystallized changes in the absorption band where the drug was recrystallized or when heated. The diffraction technique by powder X-ray method was used for comparison of the crystal structures of commercial drugs and recrystallization in organic solvents to identify changes in crystallinity both, which might suggest the formation of polymorphs.

Key words: Anthelmintics, Albendazole, Mebendazole, thermal analysis, TG-DSC curves, Infrared Spectroscopy in the region.

ABREVIATURAS

ABZ – Albendazol

MBZ – Mebendazol

TG – Termogravimetria

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

FTIR – Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

DRX – Difractometria de raios X

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Exemplo de uma curva TG-DSC do mebendazol recristalizado em ácido acético.....	23
Figura 2 - Exemplo de uma curva DSC para o polímero PET.....	24
Figura 3 - Espectro eletromagnético e a excitação molecular.....	24
Figura 4 -Curvas TG-DSC do mebendazol comercial.....	29
Figura 5 - Curvas TG-DSC do albendazol comercial.....	30
Figura 6 - Espectro de absorção na região do Infravermelho dos produtos voláteis do (a) mebendazol obtido a 225°C, (b) do metanol padrão e do (c) formaldeído padrão (Aldrich aldehydes and ketones).....	31
Figura 7 - Espectro de absorção na região do Infravermelho do produto volátil do (a) mebendazol obtido a 300°C e da (b) amônia padrão (Aldrich vapor phases sample library).....	31
Figura 8 - Curvas TG-DSC do (a) mebendazol recristalizado em ácido acético-água 100%, (b) 90% v/v e (c) 80% v/v.....	32
Figura 9 - Curvas TG-DSC do (a) mebendazol comercial, (b) recristalização do mebendazol em ácido fórmico e (c) recristalização do mebendazol em ácido acético.....	33
Figura 10 - Curvas TG-DSC do (a) albendazol comercial e (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.....	34
Figura 11 - Curva DSC do mebendazol recristalizado em 90% v/v de ácido acético.....	35
Figura 12 - Espectro de absorção na região do Infravermelho para o mebendazol comercial.....	36
Figura 13 - Espectro de absorção na região do Infravermelho para o albendazol	37

comercial.....	
Figura 14 - Espectros de absorção na região do Infravermelho do (a) mebendazol comercial, (b) do mebendazol recristalizado em 90% e (c) do mebendazol recristalizado em 90% e aquecido à temperatura de 243°C.....	39
Figura 15 - Espectro de absorção na região do Infravermelho para o (a) albendazol comercial e para o (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.....	40
Figura 16 - Difratoograma de Raios X pelo método do pó para o (a) mebendazol comercial e para o mebendazol com as recristalizações (b) 100%, (c) 90% e (d) 80%.....	41
Figura 17 - Difratoograma de Raios X pelo método do pó para o (a) mebendazol comercial e (b) mebendazol comercial aquecido a 298°C.....	42
Figura 18 - Difratoograma de raios X pelo método do pó do (a) albendazol comercial e do (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.....	43
Figura 19 - Difratoograma de raios X pelo método do pó para o (a) albendazol comercial e (b) albendazol comercial aquecido a 258°C.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fórmula estrutural dos anti-helmínticos albendazol e mebendazol.....	18
Tabela 2 - Preparo de solução de ácido acético.....	27
Tabela 3 - Atribuições das principais bandas de absorção na região do Infravermelho para o mebendazol.....	37
Tabela 4 - Atribuições das principais bandas de absorção na região do Infravermelho para o albendazol.....	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1 Os anti helmínticos.....	18
2.1.1 Albendazol.....	19
2.1.2 Mebendazol.....	19
2.2 Polimorfismo.....	20
2.3 Análise Térmica.....	21
2.3.1 Técnicas termoanalíticas.....	22
2.3.1.1 Termogravimetria (TG).....	22
2.3.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	23
2.4 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho	24
2.5 Difractometria de raios X	25
3 OBJETIVOS.....	26
3.1 Objetivo Geral.....	26
3.2 Objetivos Específicos.....	26
4 MATERIAS E MÉTODOS.....	26
4.1 Materiais.....	26
4.2 Métodos.....	27
4.2.1 Preparo das soluções.....	27
4.2.2 Recristalização dos fármacos.....	27
4.2.3 Termogravimetria (TG) – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	27
4.2.4 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho.....	28
4.2.5 Difractometria de raios X.....	28
5 RESULTADOS.....	28

5.1. Curvas TG-DSC do mebendazol comercial.....	28
5.2. Curvas TG-DSC do albendazol comercial.....	29
5.3. Curvas TG-FTIR do mebendazol comercial.....	30
5.4. Curvas TG-DSC das recristalizações do mebendazol em ácido acético.....	32
5.5. Curvas TG-DSC da recristalização do mebendazol em ácido fórmico.....	33
5.6. Curvas TG-DSC do albendazol recristalizado em dimetilformamida.....	34
5.7. Curva DSC do mebendazol recristalizado em ácido acético.....	35
5.8. Espectroscopia de absorção da região do Infravermelho.....	36
5.8.1. Espectros de absorção na região do infravermelho para o mebendazol e albendazol comerciais.....	36
5.8.2. Espectros de absorção na região do infravermelho para os fármacos recristalizados.....	38
5.8.2.1. Análise dos espectros de absorção na região do infravermelho para o mebendazol comercial e mebendazol recristalizado 90% de ácido acético e mebendazol recristalizado 90% de ácido acético aquecido.....	38
5.8.2.2. Análise dos espectros de absorção na região do infravermelho para o albendazol comercial e albendazol recristalizado em dimetilformamida.....	40
5.9. Difractometria de Raios X.....	40
5.9.1. Mebendazol e suas recristalizações em ácido acético.....	40
5.9.2. Mebendazol comercial à temperatura ambiente e mebendazol comercial aquecido.....	42
5.9.3. Albendazol comercial e albendazol recristalizado em dimetilformamida.....	43

5.9.4. Albendazol comercial à temperatura ambiente e albendazol comercial aquecido.....	44
6. CONCLUSÕES.....	45
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem vários pontos. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos; por outro lado, podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (PFAFFENBACH, 2002).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, reação adversa a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas.

O estudo sistemático de RAM ou farmacovigilância tem por objeto a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos dos efeitos adversos dos medicamentos. Seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos. Todos os medicamentos têm efeitos colaterais e, portanto, devem ser acompanhados após sua introdução no mercado (DAINESI, 2005).

A grande maioria dos medicamentos comercializados é formulada em formas farmacêuticas sólidas e de uso oral. Tais formas farmacêuticas, apesar de serem de administração cômoda ao paciente, necessitam que o fármaco seja disponibilizado, em tempo razoável, em seu sítio de absorção no trato gastrointestinal. Assim, é necessário verificar e controlar diversos fatores tecnológicos envolvidos na sua produção, processos de embalagem e armazenamento e distribuição (CHEUNG, 2009; FLORENCE, 2003; LIMBERGER, 2011; FROEHLICH, 2005).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No período de 2006-2015 são relatados em torno de 1986 referências na literatura (SciFinder Scholar 2007) sobre o tema “anthelmintics”. Apesar dessa quantidade expressiva de publicações, muito pouco foi encontrado sobre as propriedades térmicas das diferentes formas polimórficas dos anti-helmínticos. Entre 2008-2014 foram publicados 1869 trabalhos sendo que 1381 são artigos, 248 são patentes, 240 são revisões entre outras categorias.

Observa-se que ano a ano houve um interesse constante pela comunidade científica em pesquisar o tema anti-helmíntico, contribuindo de maneira significativa com a literatura mundial, em relação ao tema anti-helmíntico através dos estudos termoanalíticos.

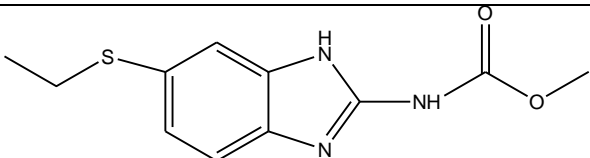
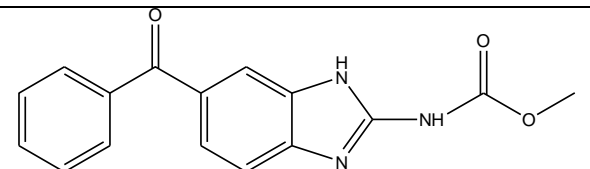
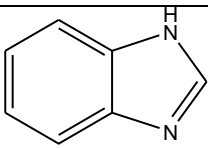
2.1 Os anti - helmínticos

Os agentes anti-helmínticos são uma classe de fármacos derivados do benzimidazol. E são direcionados ao tratamento contra vermes presentes no trato gastrointestinal de animais e humanos. Eles agem diretamente no metabolismo do verme e, como as necessidades metabólicas desses parasitas variam acentuadamente de uma espécie para outra, as drogas que se mostram altamente eficazes contra determinado tipo de verme podem ser ineficazes contra outros tipos.

Muitos agentes anti-helmínticos modulam a atividade neuromuscular dos parasitas através do aumento da sinalização inibitória, do antagonismo da sinalização excitatória (bloqueio não despolarizante) ou da estimulação tônica da sinalização excitatória (bloqueio despolarizante) (MORIWAKI, 2008).

Dentre os agentes anti-helmínticos, destacam-se os fármacos albendazol e mebendazol. A Tabela 1 mostra a forma estrutural dos fármacos estudados e do benzimidazol.

Tabela 1: Fórmula estrutural dos Anti-helmínticos albendazol e mebendazol.

<i>Fármaco</i>	<i>Fórmula Estrutural</i>
Albendazol	
Mebendazol	
Benzimidazol	

2.1.1 Albendazol

O albendazol (ABZ) ou carbamato de metil N-(5-propilsulfanil-3H-benzimidazol-2-il), é um fármaco derivado da classe dos benzimidazóis e é um agente ativo frente a nematódeos, cisticercos e hydatoses (TORRADO, 1996).

Quando utilizadas em terapias prolongadas, como por hydatoses e neurocisticercose, o ABZ pode produzir como efeito colateral, dor gastrointestinal, dores de cabeça severas, febre, fadiga, perda de cabelo, leucopenia, trombocitopenia, e degeneração do fígado. Por isso, não é recomendado para pacientes com problemas hepáticos.

Em algumas das regiões menos desenvolvidas do mundo, as infecções por helmintos intestinais são mais comuns e podem prejudicar a circulação sistêmica ocular, músculo ou sangue. O baixo custo e amplo espectro de atividade do ABZ o fazem normalmente a droga de escolha para estes casos (FROEHLICH, 2005).

O albendazol apresenta-se na forma sólida, como um pó cristalino incolor, sua massa molecular é de $265,32 \text{ g mol}^{-1}$, sendo pouco solúvel em água, assim como a maioria dos benzimidazóis. Segundo a literatura a faixa de fusão do albendazol compreende o intervalo de 208 a 210°C (GYURIK, 1981).

O albendazol é indicado para: Ancilostomíase; Ascaridíase; Enterobíase (oxiuríase); Estrongiloidíase; Giardíase; Teníase; Tricocefalíase; Neurocisticercose; Larva migrans cutânea (FLORENCE, 2003).

2.1.2 Mebendazol

Assim como o ABZ, o mebendazol (MBZ) também é um fármaco derivado da classe dos benzimidazóis. É um agente anti-helmíntico ativo frente a nematódeos e cestóides, sendo utilizado em terapêuticas humana e veterinária, principalmente para combater as parasitoses do lúmen intestinal, sendo indicado como fármaco de segunda escolha em alguns estágios sanguíneos de infestação.

O mebendazol atua produzindo paralisia ou lesando a cutícula do verme, o que resulta em digestão parcial ou na sua rejeição por mecanismos imunológicos (Costa, 1991).

O mebendazol apresenta-se na forma sólida, como um pó amarelado, sua massa molecular é de $295,193 \text{ g mol}^{-1}$, sendo praticamente insolúvel em água. Segundo a literatura o mebendazol funde a $288,5^{\circ}\text{C}$ (THE MERCK INDEX, 1989).

O mebendazol é indicado para: Ascariíase; Enterobíase; Trichuríase; Ancilostomíase; Hidatidose (FLORENCE, 2003).

2.2 Polimorfismo

Polimorfismo é uma propriedade muito importante no estudo de fármacos, em que uma única substância pode existir em mais de uma forma cristalina. Muitos compostos orgânicos são capazes de adotar uma ou mais formas cristalinas puras de forma que seja identificada e definida ou uma forma amorfa, dependendo das condições (temperatura, tempo, solvente) sob as quais a cristalização é induzida. .

A importância desse fenômeno está relacionada com as implicações que cada estrutura gera no fármaco.

Cada forma distinta de uma mesma substância pode apresentar propriedades físicas e químicas distintas, tais como, ponto de fusão, condutividade elétrica ou térmica, solubilidade, cinética reacional, reatividade, energia livre, estabilidade, dentre outros fatores capazes de afetar a biodisponibilidade do fármaco resultando em alterações na absorção podendo levar à ineficiência ou toxicidade.

Como os polimorfos originam-se de diferentes arranjos das moléculas ou íons no retículo cristalino, eles apresentam também diferentes energias de interação no estado sólido. Sob um dado conjunto de condições, a forma polimórfica de menor energia é a mais estável e as outras formas tendem a se transformar nela. Essas transformações entre as formas polimórficas podem causar problemas de formulação. Um exemplo é a mudança no tamanho dos cristais nas suspensões que podem, eventualmente, levar a alterações na velocidade de sedimentação das partículas (LIMBERGER, 2011).

Muitas das propriedades físico-químicas de um sólido variam quando a estrutura cristalina deste é alterada. Propriedades elétricas e ópticas, atividade farmacológica, dureza, ponto de fusão, pressão de vapor, solubilidade, densidade, grau de higroscopicidade, reatividade no estado sólido, estabilidade física, estabilidade química e comportamento térmico são exemplos de características que podem apresentar divergências em formas cristalinas diferentes de um mesmo composto. Como consequência, muitas das propriedades importantes para o fármaco podem ser afetadas, dentre elas, pode-se destacar: a velocidade de dissolução (que pode acarretar em desvios na biodisponibilidade), a densidade aparente e verdadeira, a morfologia do cristal, a compactação e o escoamento do pó, além da estabilidade química e física.

As transformações polimórficas em um fármaco durante sua síntese podem ocorrer nas etapas de cristalização, secagem e estocagem. É fundamental que análises sejam realizadas durante essas etapas de forma a preservar a funcionalidade do medicamento (ARAÚJO, 2012).

Qualquer característica de um fármaco que possa afetar a processabilidade, a estabilidade, a segurança e a biodisponibilidade devem ser monitoradas e controladas. No caso do polimorfismo, as agências reguladoras, como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), exigem que sejam utilizados procedimentos analíticos que permitam este controle e monitoramento da qualidade das matérias-primas e do produto acabado, de acordo com a Resolução RDC nº 133/2003 e Resolução RDC nº 134/2003. (LIXANDRÃO, 2012).

Diversas técnicas têm sido utilizadas para identificar as diferentes formas cristalinas de fármacos (ARAÚJO, 2012). Os polimorfos podem ser caracterizados e diferenciados através de suas propriedades físico-químicas pelo emprego de técnicas analíticas como a difração de raios X, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, ressonância magnética de alta resolução e métodos termoanalíticos (TG-DTA, DSC).

Existe casos em que é possível utilizar apenas uma técnica analítica para identificar as fases cristalinas de um fármaco, entretanto, devido às peculiaridades de cada substância e às limitações experimentais/instrumentais, utilizar uma combinação das técnicas analíticas citadas acima é mais adequado, e muitas vezes, necessário (FROEHLICH, 2005).

2.3 Análise Térmica

Segundo Mackenzie (1979), análise térmica é um conjunto de técnicas nas quais se acompanha a variação de uma propriedade física da amostra, enquanto esta é submetida a uma programação controlada de temperatura (BANNACH, 2011).

Ao longo dos anos muitos autores e pesquisadores postularam uma definição para a análise térmica. Uma discussão no ano de 2001 postulou uma definição sobre análise térmica pela Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC). Tal definição refere-se à análise térmica como “um grupo de técnicas nas quais mudanças na propriedade física de uma substância é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura imposta” (MICHAEL, 2001).

Tais técnicas permitem obter informações a respeito da variação de massa, estabilidade térmica, grau de hidratação, pureza, temperaturas de sublimação/fusão/ebulição, calor específico, diagramas de fase, cinética de reação, investigações catalíticas, transição vítrea, etc. (WENDLANDT, 1986; BERNAL, 2002; GIRON, 2000, 2003, 2004).

2.3.1 Técnicas termoanalíticas

As técnicas termo analíticas podem contribuir no controle de qualidade durante todo o processo de produção dos fármacos e das matérias primas utilizadas em sua fabricação. Os métodos termo analíticos são utilizados para verificar a estequiometria, a estabilidade térmica dos compostos, indicar possíveis formas polimórficas/pseudo-polimórficas e reações no estado sólido, possíveis interações entre os princípios ativos e os excipientes, pureza dos princípios ativos e os excipientes, entre outras propriedades (GIRON, 2001; DENARDI, 2012, WENDLANDT, 1986, IONASHIRO, 2005; PEREIRA, 2011).

2.3.1.1 Termogravimetria

A termogravimetria (TG) é a técnica termoanalítica na qual as alterações na massa da amostra (perda ou ganho) são determinadas em função da temperatura e/ou tempo.

As curvas de variação de massa (em geral perda, mais raramente ganho de massa) em função da temperatura, permitem tirar conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra, sobre a composição e estabilidade dos compostos intermediários e sobre a composição de resíduo. Exceto para a variação de massa, as informações obtidas pelas curvas TG são de uma natureza empírica na qual as temperaturas de transições dependem de diversos parâmetros instrumentais e da amostra. Com isso é difícil fazer comparações significativas entre resultados obtidos em termobalanças diferentes.

As termobalanças são instrumentos que permitem a pesagem contínua de uma amostra em função da temperatura, ou seja, à medida que ela é aquecida ou resfriada.

Os componentes fundamentais das termobalanças modernas são: balança registradora, forno, suporte de amostra e sensor de temperatura, programador da temperatura do forno, sistema registrador e controle da atmosfera do forno.

Geralmente a razão de aquecimento pode atingir de $1^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até $100^{\circ}\text{C min}^{-1}$ dependendo do fabricante. A temperatura final vai depender do forno, podendo chegar a até 2000°C . A sensibilidade é da ordem de $0,1\mu\text{g}$, geralmente com capacidade de até 1g (SKOOG, 2002).

A Figura 1 mostra um exemplo de uma curva TG-DSC obtida para uma amostra de mebendazol recristalizado em ácido acético.

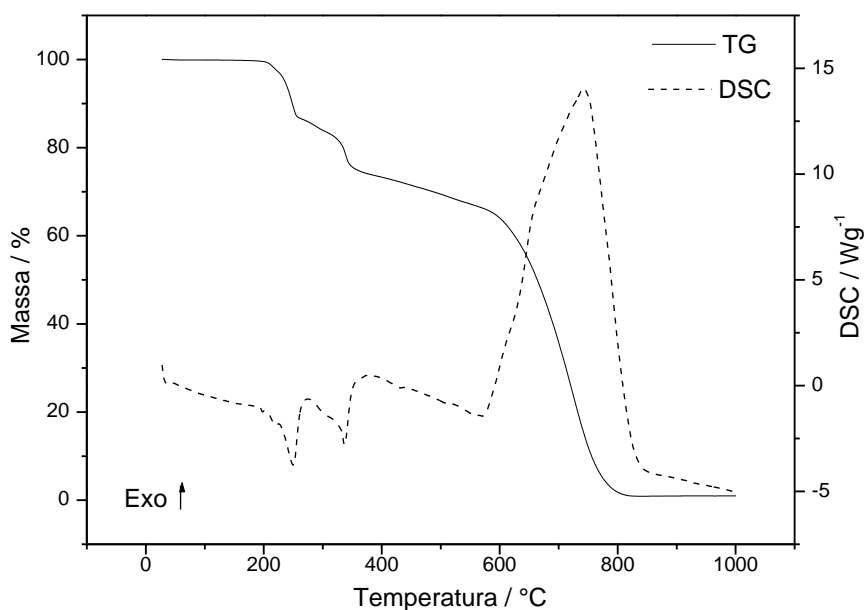


Figura 1. Exemplo de uma curva TG-DSC com amostra de mebendazol recristalizado em ácido acético.

2.3.1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) é uma técnica na qual se mede a diferença de energia fornecida à substância com relação a um material de referência em um calorímetro, em função da temperatura e submetidos a uma programação controlada de temperatura.

A avaliação do fluxo de calor diferencial referente às variações de capacidade térmica e da entalpia das transições de fase de uma substância em função da temperatura pode ser utilizada para a determinação do ponto e faixa de fusão (SKOOG, 2002).

A Figura 2 ilustra um exemplo de curva DSC para o polímero PET.

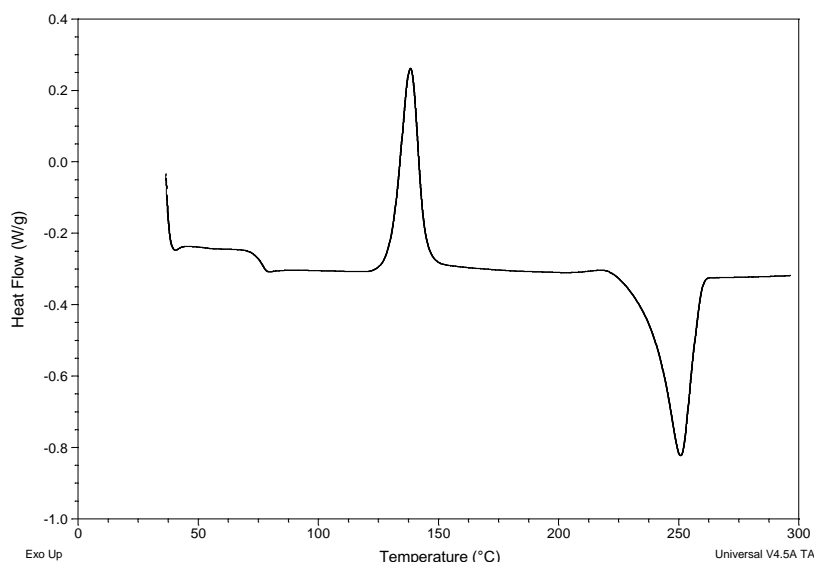


Figura 2. Exemplo de uma curva DSC para o polímero PET.

2.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

A radiação infravermelha corresponde à parte do espectro eletromagnético entre as regiões do visível e das micro-ondas (Figura 3). A porção de maior utilidade para a análise de grupos funcionais de estruturas orgânicas está situada entre 4000 e 400 cm^{-1} .

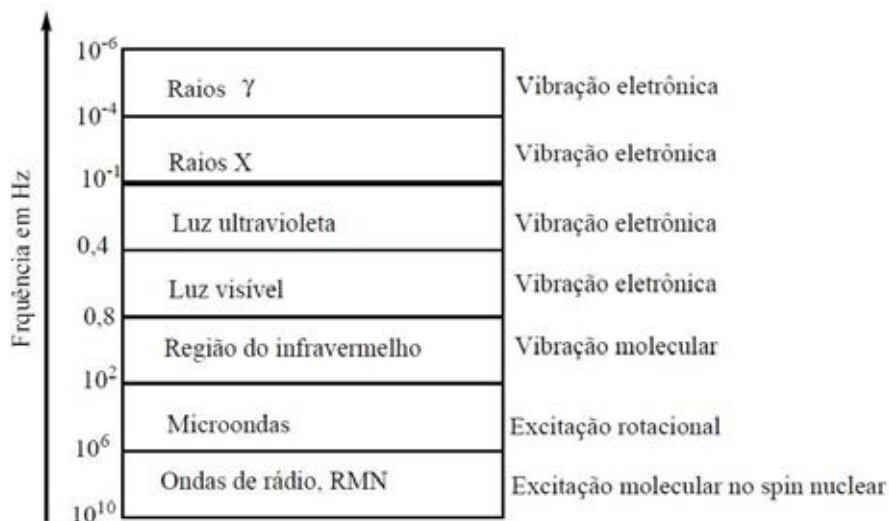


Figura 3. Espectro eletromagnético e a excitação molecular (Fonte: Paula Bruice, 2006).

A espectroscopia na região do infravermelho é uma técnica de elucidação muito utilizada, pois fornece evidências da presença de vários grupos funcionais na estrutura orgânica devido à interação das moléculas ou átomos com a radiação eletromagnética em um processo de vibração molecular.

As ligações covalentes que constituem as moléculas orgânicas estão em constantes movimentos axiais e angulares. A radiação no infravermelho faz com que os átomos e grupo de átomos de compostos orgânicos vibrem com amplitude aumentada ao redor das ligações covalentes que os ligam. O processo é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional correspondem a uma série de mudanças de níveis de energia rotacional, desta forma, as linhas se sobrepõem dando origem às bandas que são observadas no espectro. As posições das bandas no espectro podem ser apresentadas em número de ondas, uma vez que elas indicam a vibração molecular ocorrida entre os átomos que constituem a molécula, utilizando a unidade centímetro inverso ($400-4000\text{ cm}^{-1}$) ou em micrômetros ($2,5-16\mu\text{m}$).

A possibilidade de dois compostos diferentes terem o mesmo espectro no infravermelho é improvável e é por este motivo que cada função orgânica apresenta no espectro a região de impressão digital na faixa de $900-1300\text{ cm}^{-1}$ (DORACI, 2004).

2.5 Difratometria de raios x

A difratometria de raios X corresponde a uma das principais técnicas de caracterização micro estrutural de materiais cristalinos, encontrando aplicações em diversos campos do conhecimento, mais particularmente na engenharia e ciências de materiais, engenharias metalúrgicas, química e de minas, dentre outros.

Os raios X ao atingirem um material podem ser espalhados elasticamente, sem perda de energia pelos elétrons de um átomo (dispersão ou espalhamento coerente). O fóton de raios X após a colisão com o elétron muda sua trajetória, mantendo, porém, a mesma fase e energia do fóton incidente.

Os raios X constituem uma radiação eletromagnética de comprimento de onda curto produzida pela aceleração ou desaceleração de elétrons de alta energia ou pelas transições de elétrons dos orbitais internos dos átomos. O intervalo de comprimentos de onda dos raios X vai de cerca de 10^{-5} \AA até 100 \AA ; a espectroscopia de raios X convencional utiliza raios X na região de $0,1\text{ \AA}$ até 25 \AA ($1\text{ \AA} = 0,1\text{ nm} = 10^{-10}\text{ m}$).

A difração de raios X também fornece um meio conveniente e prático para a identificação qualitativa de compostos cristalinos.

O método de difração de raios X usando amostra policristalina, ou método do pó, é único, porque somente este método analítico é capaz de fornecer informação qualitativa e quantitativa sobre os compostos presentes em uma amostra sólida. Os

métodos de raios X de pó estão baseados no fato de que o padrão de difração de raios X é único para cada substância cristalina. Assim, se é encontrada uma concordância exata entre o padrão produzido pela amostra desconhecida e o de uma amostra conhecida, então a identidade química da amostra desconhecida pode ser atribuída (KAHN, 2003).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Estudo do comportamento térmico e das etapas correspondentes ao processo de decomposição térmica dos fármacos comerciais; obtenção e a caracterização no estado sólido dos polimorfos do albendazol e mebendazol recristalizados em solventes orgânicos, como ácido acético, ácido fórmico e dimetilformamida.

3.2 Objetivos específicos

- Obter informações sobre a estabilidade térmica dos fármacos comerciais, sobre as etapas de decomposição térmica, as temperaturas de fusão e a ocorrência ou não de polimorfos, a partir das técnicas TG-DSC.
- Estudar a temperatura de fusão dos compostos utilizando a técnica DSC e comparar com os valores citados pela literatura.
- Analisar os produtos voláteis liberados no processo de decomposição térmica do mebendazol comerciais utilizando a técnica acoplada TG-FTIR.
- Observar a diferença estrutural nos grupos funcionais do albendazol em relação ao mebendazol e detectar mudanças na banda de absorção quando os fármacos foram recristalizados e quando foram aquecidos, comparando com os fármacos comerciais, utilizando a técnica de FTIR.
- A partir da técnica de DRX comparar as estruturas cristalinas dos fármacos comerciais e das suas recristalizações a fim de identificar mudanças na cristalinidade dos produtos para identificação da formação de polimorfos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Albendazol (Sigma Aldrich® – 98% pureza)

Mebendazol (Sigma Aldrich® – 98% pureza)

Ácido acético glacial (Synth® – 99,7% de pureza)

Ácido fórmico (Synth® – 85,0 % de pureza)
 Dimetilformamida (Vetec® – 99,8% de pureza)

4.2 Métodos

4.2.1 Preparo das soluções

Três soluções de ácido acético foram preparadas para serem utilizadas na dissolução do mebendazol, como são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Preparo de solução de ácido acético.

<i>Volume de ácido acético (mL)</i>	<i>Volume de água (mL)</i>	<i>Solução total (mL)</i>
100,0	0,0	100,0
90,0	10,0	100,0
80,0	20,0	100,0

4.2.2 Recristalização dos fármacos

O mebendazol foi recristalizado sob agitação mecânica e controle de temperatura, da seguinte maneira:

- 3,0027g em 35,0 mL de ácido acético glacial concentrado (50-60°C)
- 3,0038g em 35,0 mL de solução aquosa de ácido acético 90% (v/v) (50-60°C)
- 3,0125g em 35,0 mL de solução aquosa de ácido acético 80% (v/v) (50-60°C)
- 3,0094g em 40,0 mL de ácido fórmico concentrado – temperatura ambiente

O albendazol foi recristalizado sob agitação mecânica, em:

- 3,0018g em 40,0 mL de dimetilformamida concentrada – temperatura ambiente.

4.2.3 Termogravimetria (TG) – Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas TG-DSC do mebendazol e albendazol foram obtidas no equipamento TGA/DSC Star^e System, da METTLER TOLEDO, utilizando massa de amostra aproximadamente de 10 mg, atmosfera de ar com vazão de 50 ml min⁻¹, razão de aquecimento de 20°C min⁻¹ e intervalo de temperatura de 30 a 1100°C e de 30 a 900°C.

A curva DSC do mebendazol foi obtida utilizando-se o equipamento DSC-Q10 da TA instruments capaz de operar da temperatura ambiente até 400°C.

4.2.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho, para os fármacos comerciais foram obtidos no espectrofotômetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific, utilizando cristais de KBr e Ge.

Os compostos voláteis da decomposição do mebendazol e albendazol foram obtidos através do acoplamento da saída de gás do equipamento TGA/DSC Star^e System com um espectrofotômetro Nicolet iS 10 da Thermo Scientific.

4.2.5 Difractometria de raios X pelo método do pó

O produto das recristalizações do mebendazol em ácido acético foram analisadas no Difractômetro Siemens D 5000 utilizando-se tubo de cobre, submetido a 20 Kv, corrente de 20 mA, Cu K α , $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ e exposta à radiação $5^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$.

O produto da recristalização do mebendazol em ácido fórmico, do albendazol em dimetilformamida e os compostos comerciais foram analisados no Difractômetro Rigaku D/Max-2500 utilizando-se tubos de cobre, submetidos a 40Kv, corrente de 20 mA, Cu K α , $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ e exposta à radiação $5^\circ \leq 2\theta \leq 70^\circ$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Curvas TG-DSC do mebendazol comercial

A partir da análise das curvas verifica-se que o mebendazol é termicamente estável até aproximadamente 215°C e decompõe-se em quatro etapas.

A primeira etapa ocorre no intervalo de 215-256°C (12,08%), a segunda em 256-340°C (10,59%) e a terceira em 340-598°C (12,63%), sendo todas atribuídas à decomposição do fármaco e estão associadas aos picos endotérmicos a 250°C e 333°C na curva DSC.

A quarta e última etapa de decomposição é referente à oxidação da matéria orgânica e ocorre no intervalo de 598-792°C (64,70%) sendo associada ao pico exotérmico na temperatura de 722°C da curva DSC.

A literatura cita um valor de fusão para o composto de 288,5 °C, mas como pode ser visto na curva TG a essa temperatura o composto já começou a se decompor, o que

nos leva a sugerir que a fusão relatada seja de algum produto da degradação térmica do mebendazol e não do próprio mebendazol.

As curvas TG-DSC do mebendazol comercial são mostradas na Figura 4.

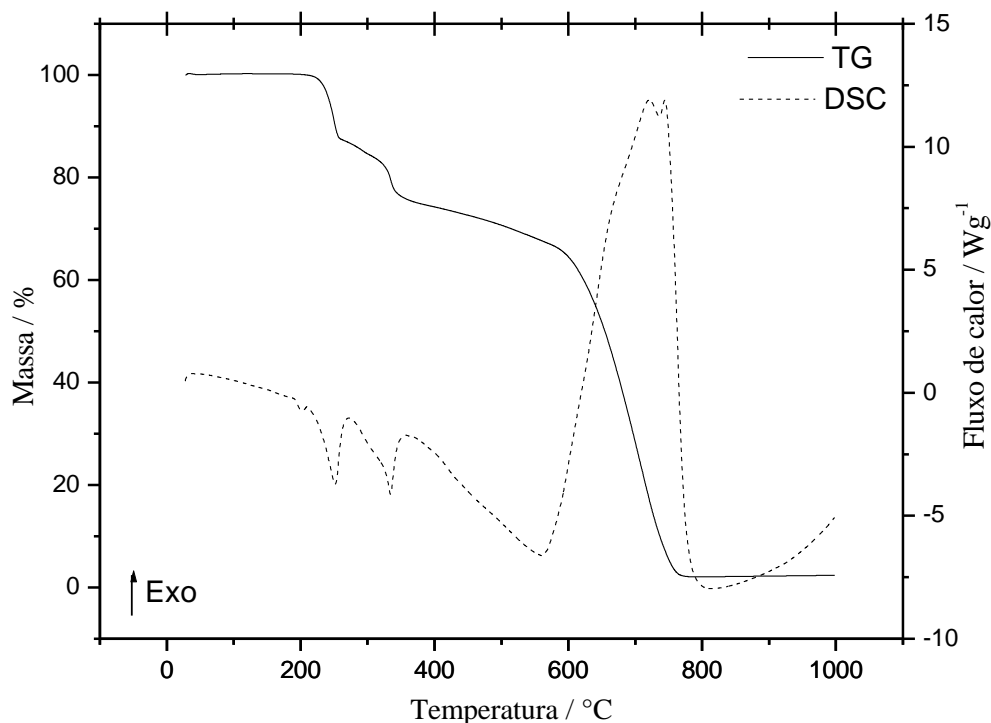


Figura 4. Curvas TG-DSC do mebendazol comercial.

5.2 Curvas TG-DSC do albendazol comercial

As curvas TG-DSC do albendazol comercial são mostradas na Figura 5. Analisando as curvas, verifica-se que o composto é termicamente estável até 186°C e decompõe-se em três etapas.

A primeira etapa ocorre no intervalo de 186-252°C (13,2%), sendo atribuída a fusão e decomposição simultâneas do fármaco e a segunda em 252-409°C (39,5%), sendo atribuída à decomposição do fármaco e estão associadas aos picos endotérmicos a 339°C e 389°C, respectivamente na curva DSC. A fusão do albendazol na temperatura de 209,7°C está de acordo com o intervalo de temperatura de fusão citado na literatura [11]. A terceira etapa de decomposição se refere à oxidação da matéria orgânica e ocorre no intervalo de 409-792°C (47,5%) sendo associada ao pico exotérmico na temperatura de 666,8°C da curva DSC.

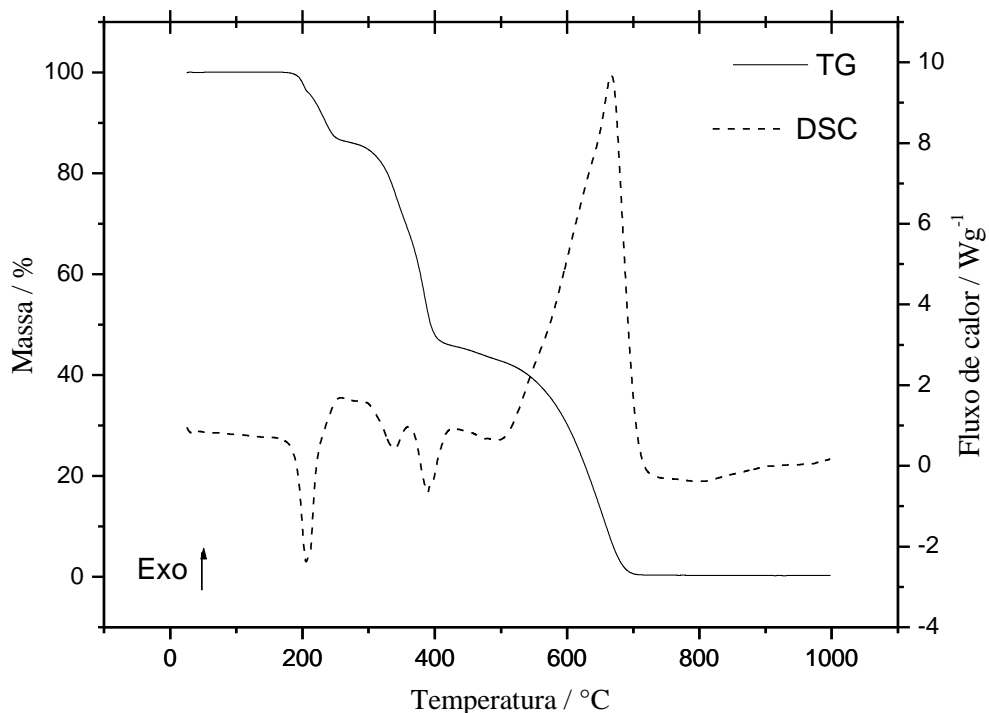


Figura 5. Curvas TG-DSC do albendazol comercial.

5.3 Curvas TG-FTIR do mebendazol comercial

A fim de entender um pouco melhor as etapas da decomposição térmica do mebendazol comercial obteve-se um espectro de absorção na região do Infravermelho para identificar alguns dos produtos gasosos liberados. As Figuras 6 e 7 mostram os espectros dos voláteis nas temperaturas de 225°C e 300°C, respectivamente.

Observou-se que para o mebendazol os produtos voláteis obtidos no processo de decomposição térmica se tratavam de metanol e formaldeído na temperatura de 225°C, segundo as bandas de absorção em 3650 cm^{-1} para vapores de álcoois com a deformação simétrica axial O-H, em 1730 cm^{-1} para aldeídos com a deformação simétrica axial C=O e amônia na temperatura de 300°C com a deformação simétrica axial N-H na banda de absorção de 3334 cm^{-1} [37].

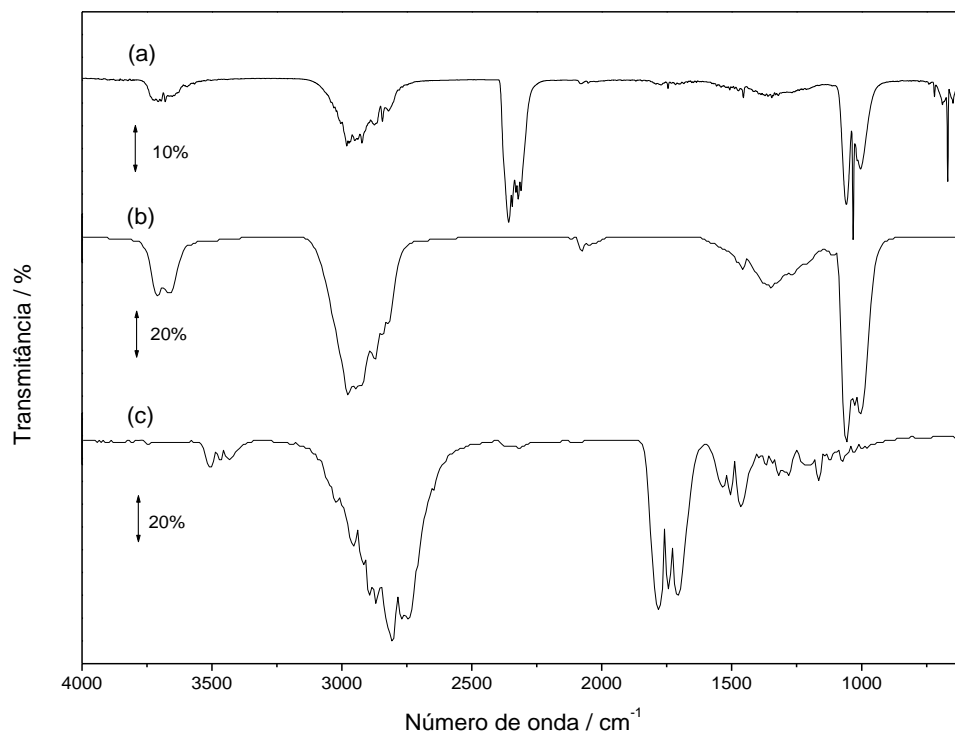


Figura 6. Espectro de absorção na região do Infravermelho dos produtos voláteis do (a) mebendazol obtidos a 225°C, (b) do metanol padrão e do (c) formaldeído padrão (Aldrich aldehydes and ketones).

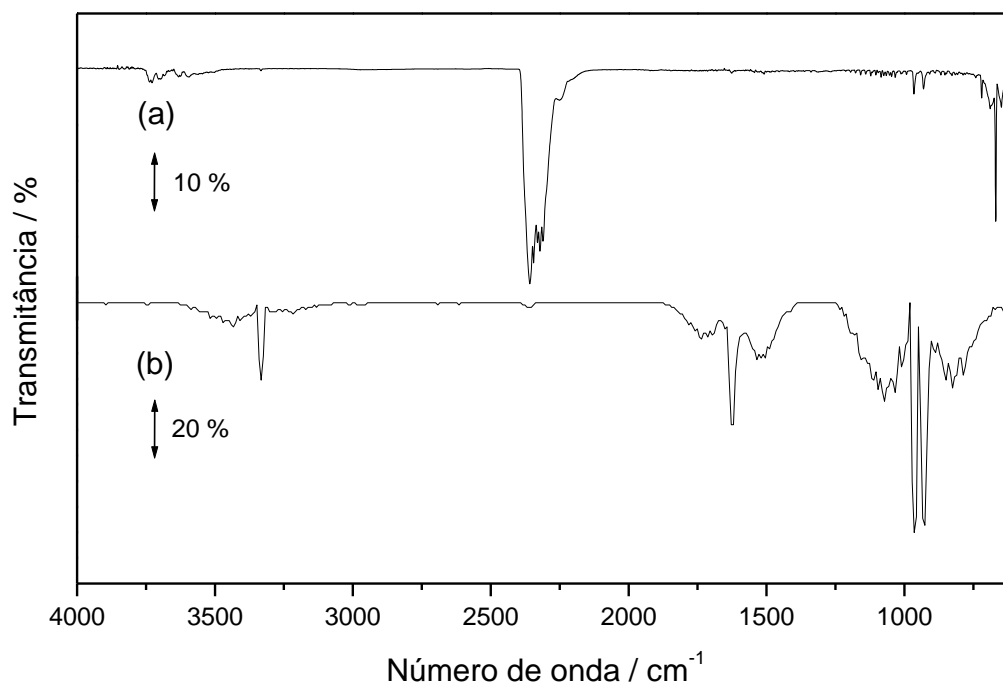


Figura 7. Espectro de absorção na região do Infravermelho do produto volátil do (a) mebendazol obtido a 300°C e da (b) amônia padrão (Aldrich vapor phase sample library).

5.4 Curvas TG-DSC das recristalizações do mebendazol em ácido acético

A análise termogravimétrica foi realizada para as três recristalizações do mebendazol e as curvas TG-DSC são mostradas na Figura 8.

As recristalizações em 100% e 80 % solvente/água não apresentaram nenhuma diferença significativa nas etapas de decomposição térmica e eventos térmicos na curva DSC, nem mesmo quando se compara com o mebendazol comercial (Figura 6).

O composto recristalizado na proporção 90% apresenta um comportamento térmico semelhante ao comercial, porém, mostra uma primeira perda de massa de 0,37% referente à perda do solvente na temperatura de 112°C.

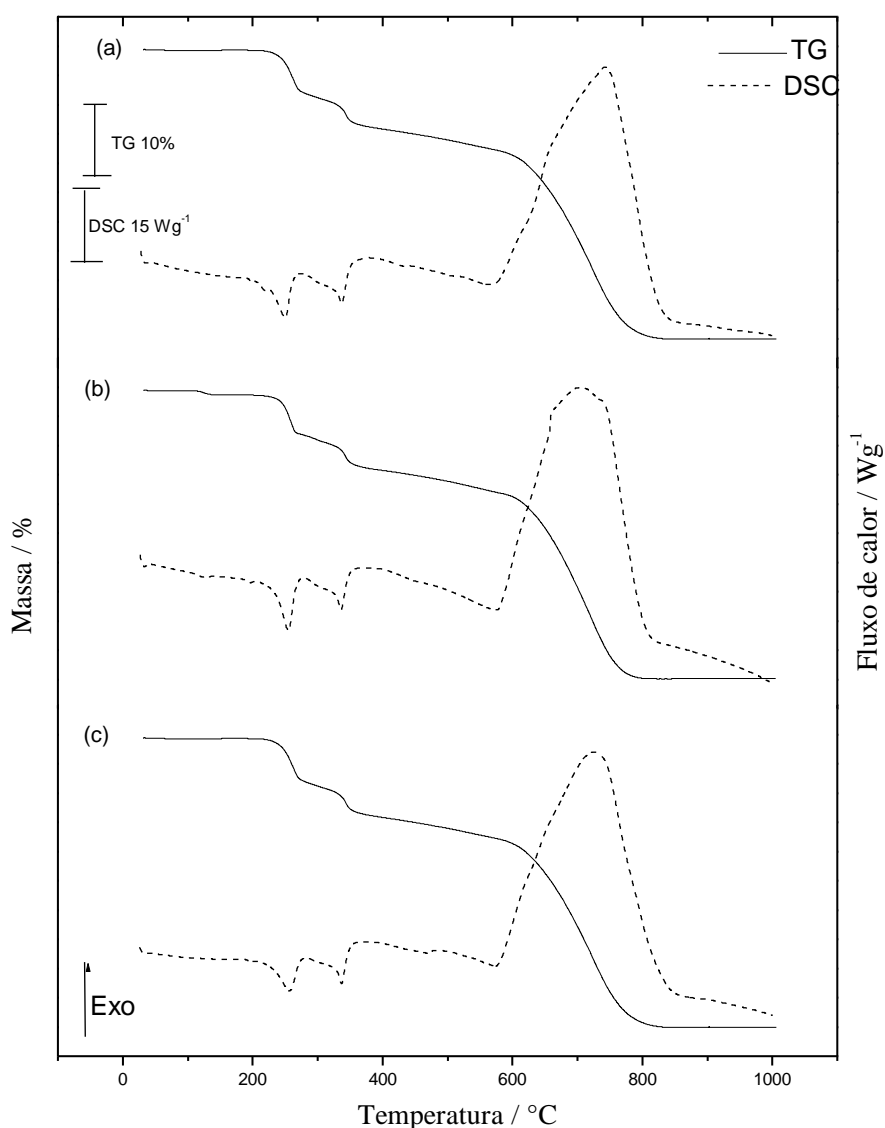


Figura 8. Curvas TG-DSC do (a) mebendazol recristalizado em ácido acético-água 100%, (b) 90% v/v, (c) 80% v/v.

5.5 Curvas TG-DSC da recristalização do mebendazol em ácido fórmico

A Figura 9 mostra as curvas TG-DSC do (a) mebendazol comercial, para a (b) recristalização do mebendazol em ácido fórmico e (c) recristalização do mebendazol em ácido acético.

A partir da análise das curvas TG-DSC observou-se que o mebendazol recristalizado em ácido fórmico apresenta uma perda de massa de 5,7% em duas etapas, uma etapa ocorre no intervalo de 40-100°C e a segunda no intervalo de 100-155°C com dois picos endotérmicos associados na curva DSC em 86°C e 136°C respectivamente.

As demais etapas de decomposição se assemelham com a curva TG do mebendazol comercial e do mebendazol recristalizado em ácido acético.

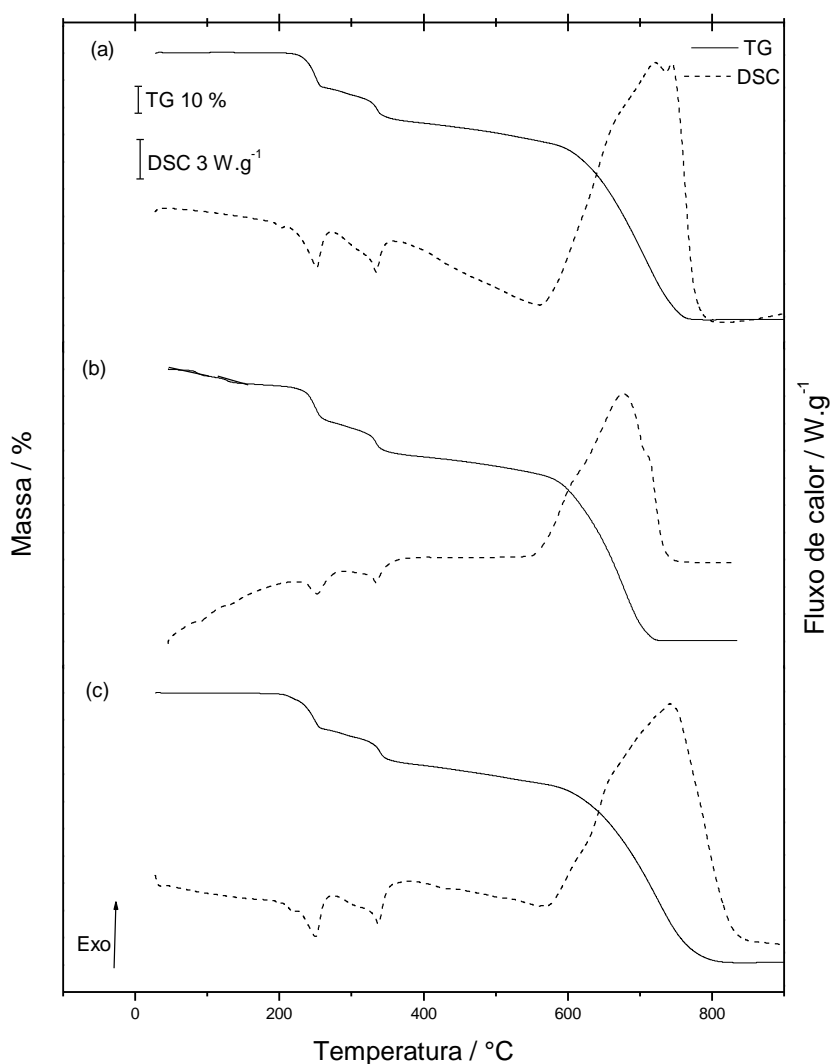


Figura 9. Curvas TG-DSC do (a) mebendazol comercial, (b) recristalização do mebendazol em ácido fórmico e (c) recristalização do mebendazol em ácido acético.

5.6 Curvas TG-DSC do albendazol recristalizado em dimetilformamida

A Figura 10 mostra as curvas TG-DSC do (a) albendazol comercial e (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.

Observou-se que nas curvas TG-DSC do albendazol recristalizado em dimetilformamida aparece um pico endotérmico antes da sua fusão na temperatura de 161,5°C. O aparecimento desse pico pode ser referente à transição cristalina do albendazol.

Existem outras duas etapas de decomposição, que se assemelham com as etapas do albendazol comercial.

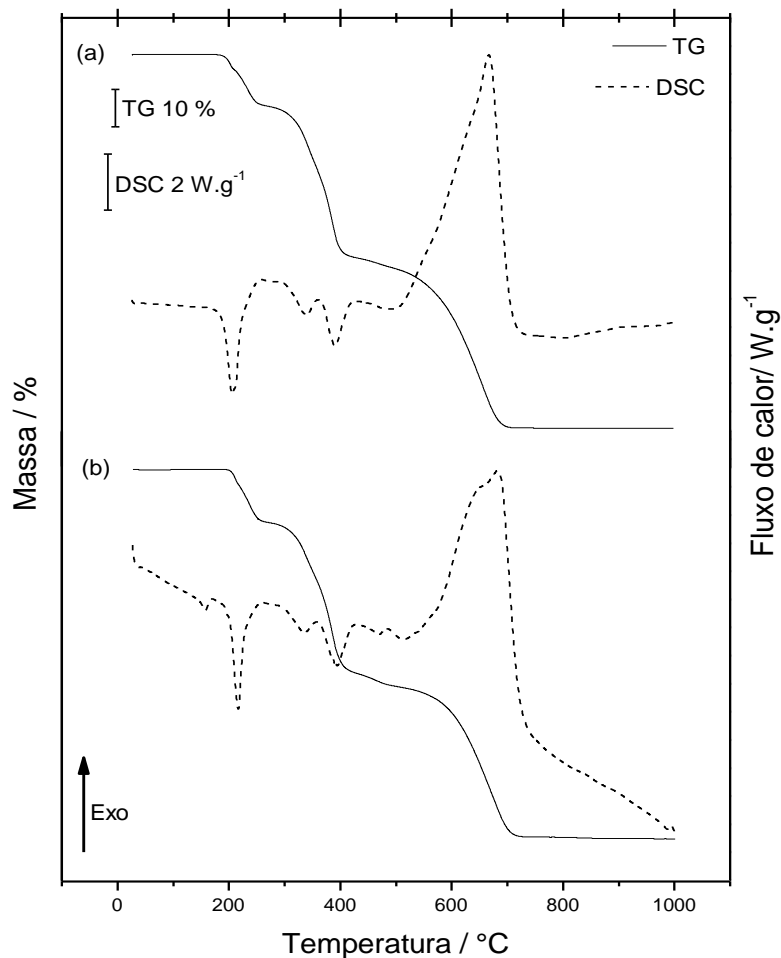


Figura 10. Curvas TG-DSC do (a) albendazol comercial e (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.

5.7 Curva DSC do mebendazol recristalizado em ácido acético

A técnica de calorimetria exploratória diferencial foi usada para a análise do mebendazol recristalizado 90% em ácido acético, a fim de comprovar a ocorrência ou não da fusão do fármaco no intervalo de temperatura de 30° - 300°C, como foi observado na curva TG-DSC (Figura 9b).

A Figura 11 mostra a curva DSC do mebendazol no intervalo de temperatura de 30-300 °C.

Associando o resultado apresentado nas curvas TG-DSC (Figura 8b) com o resultado observado na curva DSC (Figura 11), verifica-se que o pico endotérmico menos intenso observado na temperatura de 232°C na curva DSC não corresponde à fusão do mebendazol recristalizado, mas sim à sua decomposição térmica, pois nessa etapa já pode ser observada uma perda de massa. O pico endotérmico mais intenso na temperatura de 250,2°C corresponde ao processo de decomposição térmica referente à segunda etapa de decomposição do mebendazol, não podendo também ser associado à temperatura de fusão citada na literatura.

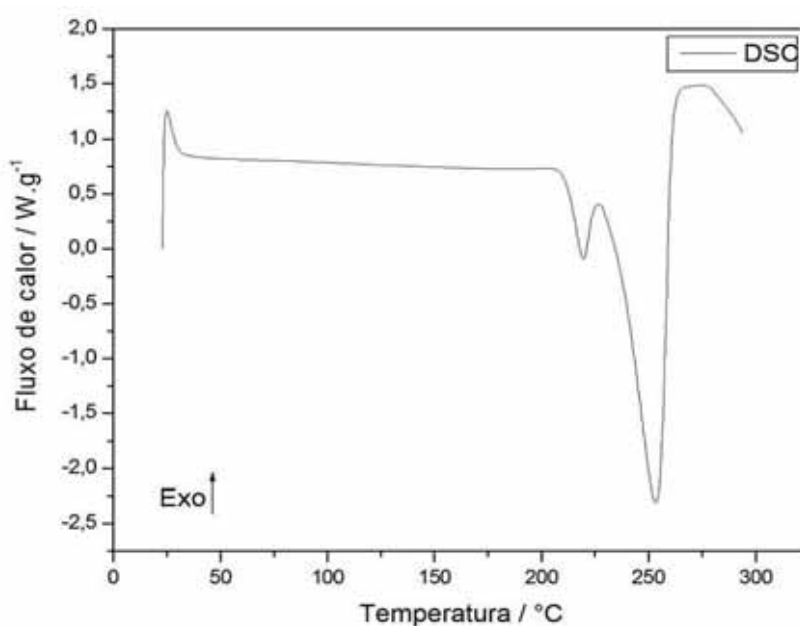


Figura 11. Curva DSC do mebendazol recristalizado em 90% (v/v) de ácido acético.

5.8 Espectroscopia de absorção na Região do Infravermelho

5.8.1 Espectros de absorção na região do Infravermelho para o Mebendazol e Albendazol comerciais

Foram obtidos os espectros de absorção na região do infravermelho para o albendazol e mebendazol comerciais, a fim de caracterizar as principais bandas de absorção para cada fármaco. O espectro de absorção na região do infravermelho para o mebendazol comercial é mostrado na Figura 12.

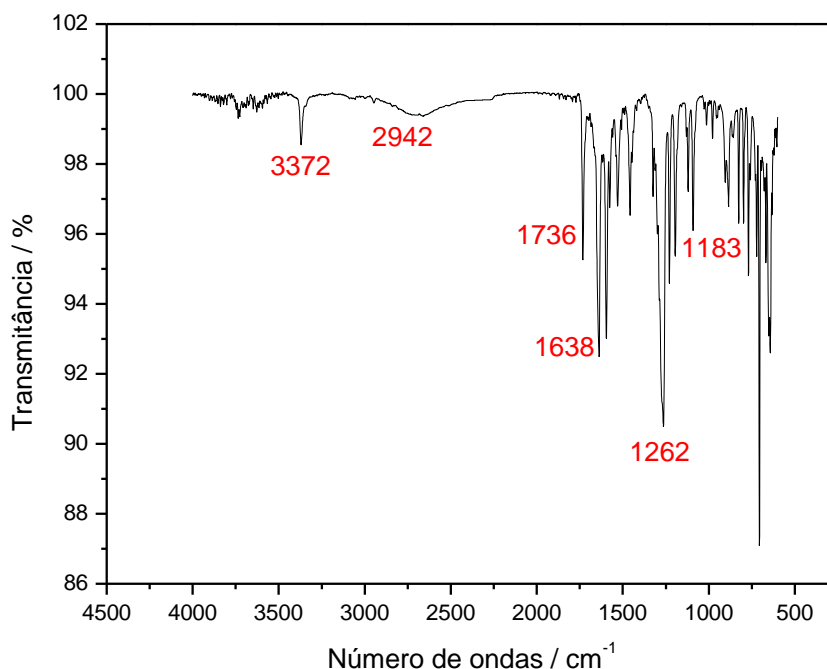


Figura 12. Espectro de absorção na região do Infravermelho para o mebendazol comercial.

A Tabela 3 resume as principais atribuições para as bandas de absorção na região do infravermelho do mebendazol. Observa-se que existem dois valores para o estiramento da ligação C=O, onde a carbonila pertencente à função amida absorve em um comprimento de onda menor do que a carbonila da cetona. Este fato pode ser explicado devido ao efeito de conjugação ou efeito indutivo, que causa um deslocamento de cerca 40 cm^{-1} para a frequência mais baixa e em amidas cíclicas este fato está relacionado com o tamanho do anel.

Tabela 3. Atribuições das principais bandas de absorção na região do Infravermelho para o mebendazol.

<i>Atribuições</i>	<i>Experimental</i>
Estiramento N-H	3372 cm ⁻¹
Estiramento C-H aromático	3056 cm ⁻¹
Deformação angular simétrica C-H ₃	2946 cm ⁻¹
Estiramento C=O (cetona)	1735 cm ⁻¹
Estiramento C=O (amida)	1637 cm ⁻¹
Estiramento C=C aromático	1605 cm ⁻¹
Deformação angular simétrica N-H	1589, 1453 cm ⁻¹
Estiramento assimétrico C-O-C	1262 cm ⁻¹
Estiramento C-N	1183 cm ⁻¹

O espectro de absorção na região do infravermelho para o albendazol comercial é mostrado na Figura 13. O albendazol apresenta absorções em regiões semelhantes às encontradas na molécula do mebendazol. Os valores para as bandas de absorção encontrados então de acordo com os citados na literatura (SILVERSTEIN, 2000).

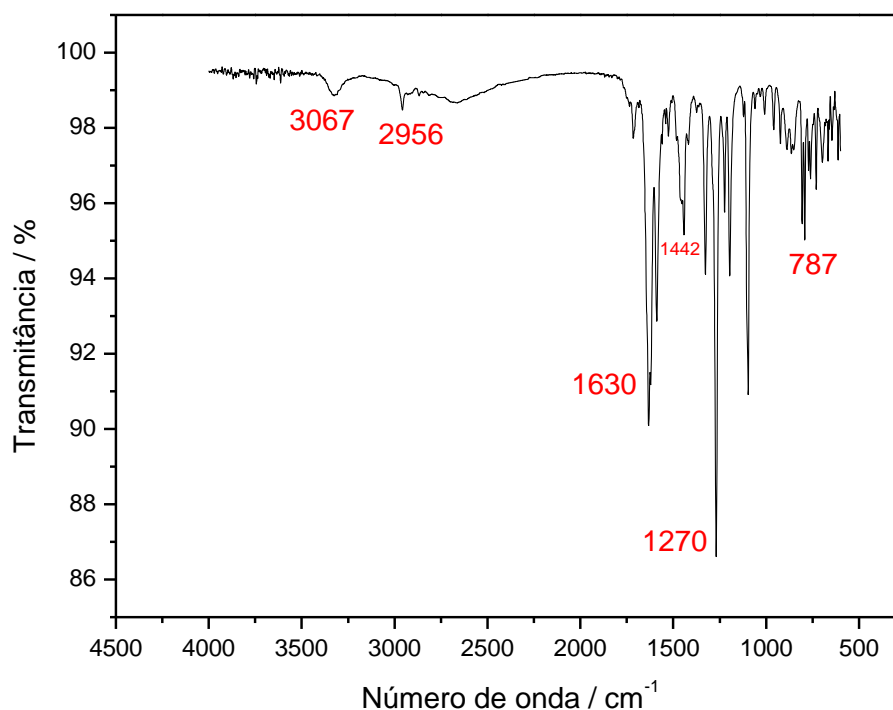


Figura 13. Espectro de absorção na região do Infravermelho para o albendazol comercial.

A Tabela 4 resume as principais atribuições para as bandas de absorção na região do infravermelho do albendazol.

Tabela 4. Atribuições das principais bandas de absorção na região do Infravermelho para o albendazol.

<i>Atribuições</i>	<i>Experimental</i>
Estiramento C-H aromático	3067 cm ⁻¹
Deformação angular simétrica C-H ₃	2956 cm ⁻¹
Estiramento C=O (amida)	1630 cm ⁻¹
Estiramento C≡C aromático	1602 cm ⁻¹
Estiramento angular simétrico N-H	1585 cm ⁻¹
Deformação angular simétrica C-H ₂	1465 cm ⁻¹
Deformação angular assimétrica N-H	1442 cm ⁻¹
Estiramento axial assimétrico C-O-C	1270 cm ⁻¹
Estiramento C-N	1183 cm ⁻¹
Estiramento axial assimétrico C-S	787 cm ⁻¹
Estiramento axial simétrico C-O-C	1089 cm ⁻¹

5.8.2. Espectros de absorção na região do Infravermelho para os fármacos recristalizados

5.8.2.1. Análise dos espectros de absorção na região do Infravermelho para o mebendazol comercial e mebendazol recristalizado 90% de ácido acético e mebendazol recristalizado 90% de ácido acético aquecido

A técnica de espectroscopia de absorção na região do Infravermelho foi utilizada para o mebendazol comercial, mebendazol recristalizado em ácido acético e o mebendazol recristalizado em ácido acético e aquecido a 243°C, a fim de observar a ocorrência de possíveis diferenças nas ligações que pudessem ser ocasionadas pela formação de estruturas polimórficas e também sob a influência da temperatura.

Os espectros de absorção na região do Infravermelho do (a) mebendazol comercial, do (b) mebendazol recristalizado em 90% de ácido acético e (c) mebendazol recristalizado em 90% de ácido acético aquecido à temperatura de 243°C são mostrados a seguir.

A partir da análise dos espectros, observa-se que o (c) mebendazol recristalizado e aquecido a 243°C não possui o estiramento da ligação C=O referente à banda de absorção em torno de 1735 cm⁻¹, que está presente no (a) mebendazol comercial e no (b)

mebendazol recristalizado em ácido acético a temperatura ambiente, pois durante o processo de aquecimento ocorre decomposição de carbonila, proveniente da molécula de formaldeído que é eliminada no aquecimento do fármaco em torno de 225°C que pôde ser observado também nos espectros obtidos a partir da técnica acoplada de TG-FTIR.

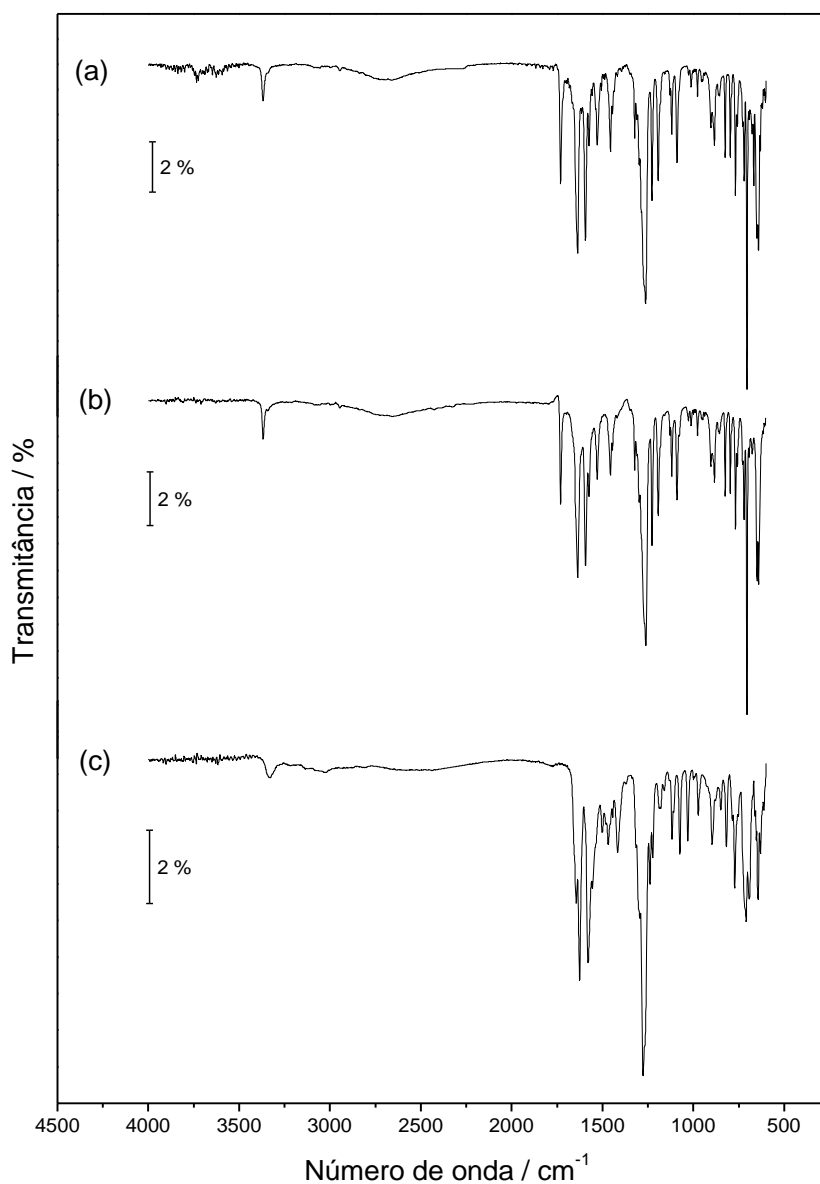


Figura 14. Espectros de absorção na região do Infravermelho do (a) mebendazol comercial, (b) do mebendazol recristalizado em 90% e (c) do mebendazol recristalizado em 90% e aquecido à temperatura de 243°C.

5.8.2.2 Análise dos espectros de absorção na região do Infravermelho para o albendazol comercial e albendazol recristalizado em dimetilformamida

A técnica de espectroscopia na região do Infravermelho foi utilizada para o albendazol comercial e o albendazol recristalizado, a fim de observar a ocorrência de possíveis diferenças nas ligações que pudessem ser ocasionadas pela formação de estruturas polimórficas e por recristalização. O espectro de FTIR para o albendazol puro e recristalizado é mostrado na Figura 15.

Observando os dois espectros, percebe-se que o albendazol recristalizado em dimetilformamida mostrou os mesmos estiramentos do albendazol comercial.

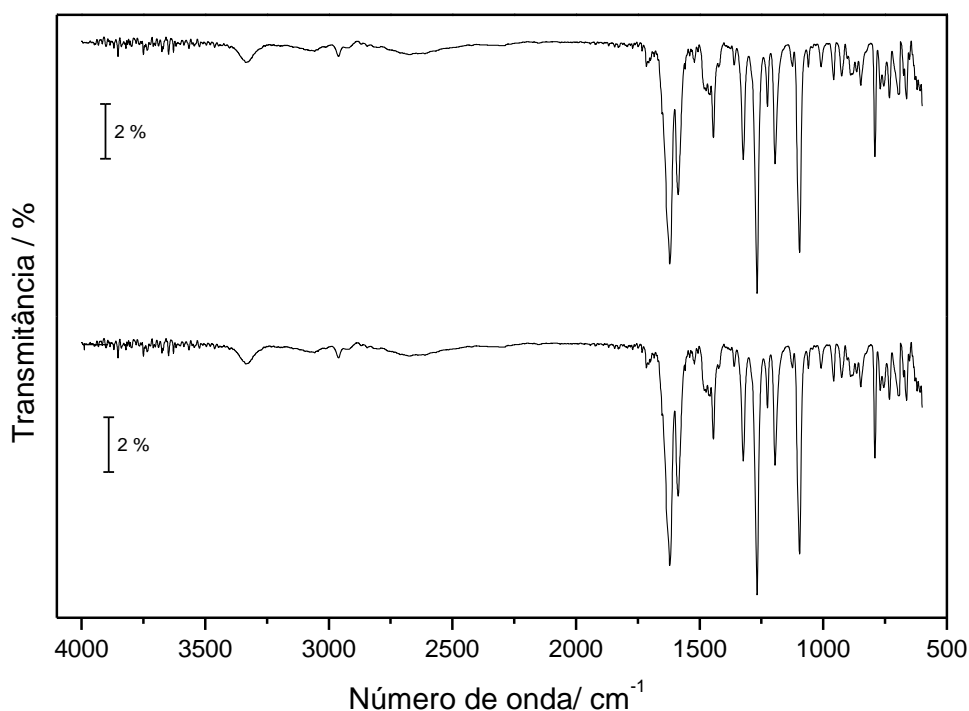


Figura 15. Espectro de absorção na região do Infravermelho para o (a) albendazol comercial e para o (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.

5.9 Difractometria de Raios X pelo método do pó

5.9.1 Mebendazol e suas recristalizações em ácido acético

A Difractometria de Raios X pelo método do pó foi empregada na análise das recristalizações do mebendazol em ácido acético e do mebendazol comercial, a fim de comparar a cristalinidade dos produtos.

A Figura 16 mostra o difratograma para o (a) mebendazol comercial e para o mebendazol com as recristalizações (b) 100%, (c) 90% e (d) 80% em ácido acético, respectivamente.

A partir da análise dos quatros difratogramas pode-se observar mudanças na cristalinidade dos compostos, com deslocamento de alguns picos em $2\theta = 9,5^\circ$, $12,2^\circ$, $14,0^\circ$ e $16,4^\circ$ e o aparecimento de novos picos em $2\theta = 13^\circ$, 17° , 23° e 150° .

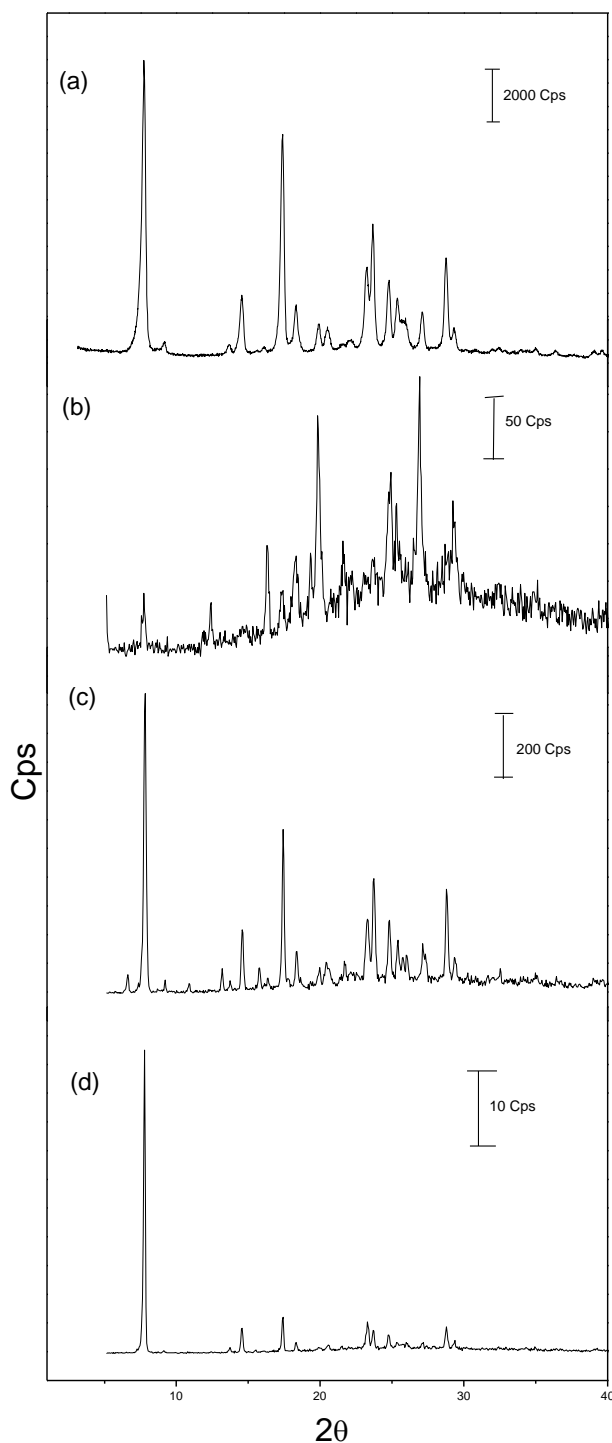


Figura 16. Difratograma de Raios X pelo método do pó para o (a) mebendazol comercial e para o mebendazol com as recrystalizações (b) 100%, (c) 90% e (d) 80%.

5.9.2 Mebendazol comercial à temperatura ambiente e mebendazol comercial aquecido

A Difractometria de Raios X pelo método do pó foi empregada na análise das estruturas cristalinas do mebendazol comercial e o mebendazol comercial aquecido a 278°C para a comparação de ambas as estruturas e determinação de possíveis diferenças quanto à cristalinidade quando submetida ao aumento da temperatura.

O difratograma para o (a) mebendazol comercial e o (b) comercial aquecido é mostrado na Figura 17.

A diferença observada nos difratogramas abaixo, como o pico em $2\theta = 5,3^\circ$, onde ocorre apenas para o mebendazol aquecido, é recorrente do aquecimento da amostra do fármaco, uma vez que a temperatura de 293°C o fármaco já se decompõe, liberando metanol e formaldeído, como pode ser visto na técnica acoplada de TG-FTIR, tornando-se então, outro composto.

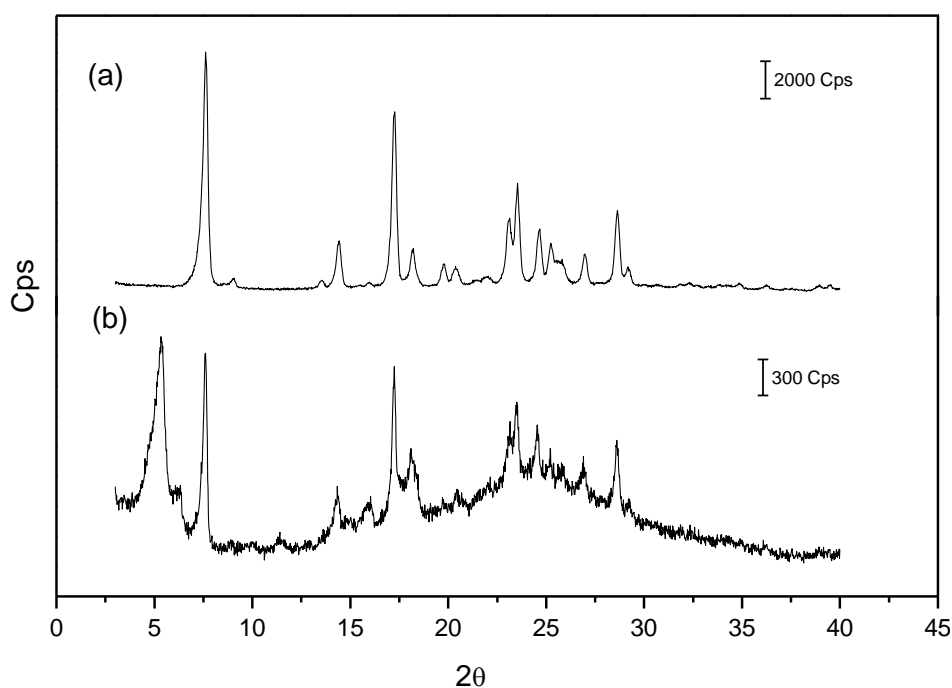


Figura 17. Difrátograma de Raios X pelo método do pó para o (a) mebendazol comercial e (b) mebendazol comercial aquecido a 278°C.

5.9.3 Albendazol comercial e albendazol recristalizado em dimetilformamida

A difratometria de Raios X pelo método do pó foi empregada na análise da estrutura do albendazol comercial e da sua recristalização em dimetilformamida a fim de comparar a cristalinidade dos produtos.

A Figura 18 mostra o difratograma para o (a) albendazol comercial e para o (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.

A diferença entre o difratograma do albendazol comercial (a) com o albendazol recristalizado (b) consiste na mudança na cristalinidade de ambos, com deslocamentos de picos em $2\theta = 7,4^\circ$, $14,7^\circ$ e $25,7^\circ$ para o albendazol recristalizado, sugerindo-se assim a possibilidade de formação de um pseudo-polimorfo.

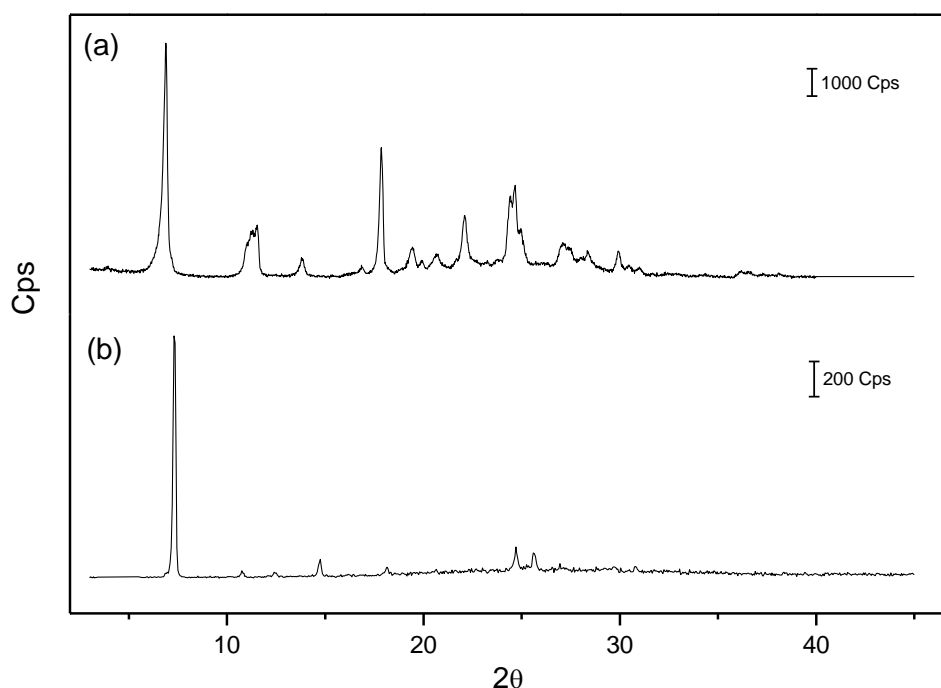


Figura 18. Difratograma de raios X pelo método do pó do (a) albendazol comercial e do (b) albendazol recristalizado em dimetilformamida.

5.9.4 Albendazol comercial à temperatura ambiente e albendazol comercial aquecido

A difratometria de raios X pelo método do pó foi empregada na análise das estruturas cristalinas do albendazol comercial e o albendazol comercial aquecido a 258°C para a comparação de ambas as estruturas e determinação de possíveis diferenças quanto à cristalinidade quando submetido ao aumento da temperatura.

Os difratogramas para o (a) albendazol comercial e o (b) albendazol comercial aquecido são mostrados na Figura 19.

A diferença observada nos difratogramas abaixo, como o pico em $2\theta = 4,5^\circ$, onde é detectado apenas para o albendazol aquecido é decorrente ao aquecimento da amostra em 258°C , visto que há essa temperatura o fármaco já se compôs e então passou a ser outro composto, onde apresentou resultados diferentes na análise de difratometria de raios X.

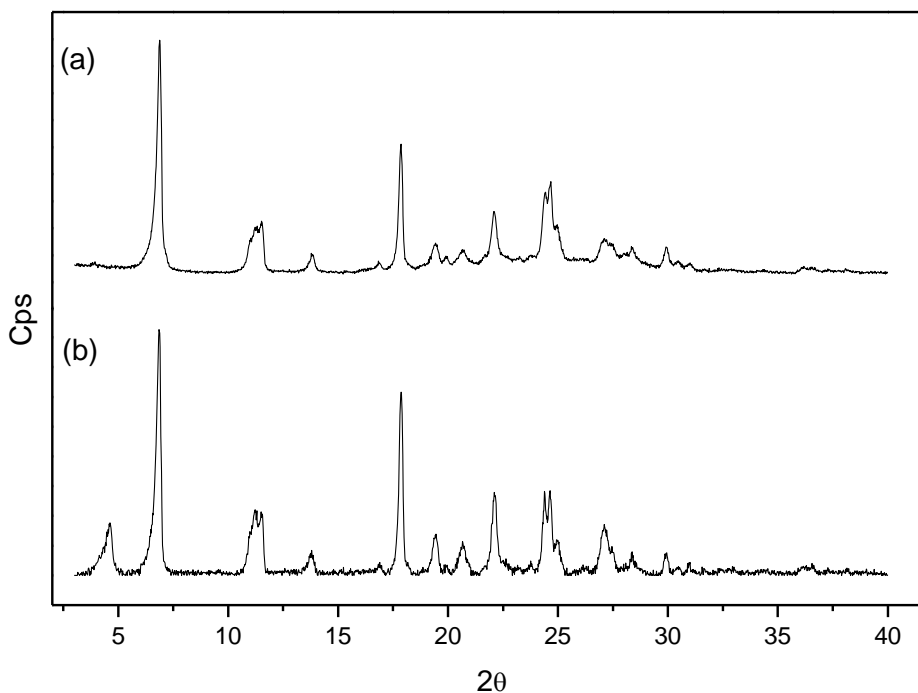


Figura 19. Difratograma de raios X pelo método do pó para o (a) albendazol comercial e (b) albendazol comercial aquecido a 258°C .

6. CONCLUSÕES

A partir da análise das curvas TG-DSC foi possível notar que o mebendazol comercial e duas das três recristalizações em ácido acético glacial possuem comportamento térmico semelhante, com exceção da recristalização 90% (v/v), que apresentou uma primeira perda de massa de 0,37% referente à perda do solvente em 112°C, podendo assim, o composto recristalizado se tratar de um pseudo-polimorfo, também conhecido como solvatomorfo.

Ao analisar as curvas TG-DSC para o mebendazol recristalizado em ácido fórmico, se observou que o mebendazol recristalizado apresenta uma perda de massa de 5,7% referente à perda de solvente e tal evento ocorre em duas etapas consecutivas nas temperaturas de 40-100°C e 100-155°C. As demais etapas de decomposição são semelhantes as do mebendazol comercial e o mebendazol recristalizado em ácido acético, o que nos sugere dizer que em ácido fórmico não há a ocorrência de polimorfos.

Conforme análise realizada nas curvas TG-DSC do albendazol comercial e do albendazol recristalizado em dimetilformamida, observou-se que o albendazol recristalizado possui uma transição cristalina evidenciada pelo aparecimento de um pico endotérmico antes da própria temperatura de fusão.

A partir dos resultados obtidos pela técnica TG-FTIR, sugere-se que durante o processo de decomposição térmica do mebendazol comercial na temperatura de 225°C houve a liberação de metanol e formaldeído enquanto que em 300°C pode-se observar o desprendimento de amônia. Foi possível sugerir que a fusão do mebendazol citada na literatura (288,5°C) é, na verdade, a fusão de um produto intermediário do processo referente à decomposição térmica do mebendazol, sendo possível, confrontar com a informação da literatura. Tal informação pode ser reforçada pelo resultado obtido utilizando a técnica de DSC, onde os picos correspondentes ao intervalo de temperatura de 232°C e 250,2°C indicam o processo de decomposição térmica do mebendazol, e desta maneira evidencia-se o fato de que o fármaco não funde à temperatura de 288,5°C.

A partir da análise dos espectros para o mebendazol comercial e o recristalizado e aquecido, conclui-se que durante o aquecimento ocorreu liberação de formaldeído, pois não houve detecção do estiramento C=O referente à molécula que possui carbonila na banda de absorção em torno de 1735 cm⁻¹.

Quanto aos espectros do albendazol comercial e o recristalizado em dimetilformamida e o mebendazol comercial e o recristalizado em ácido acético, ambos mostraram as mesmas bandas de absorção, não apresentando nenhuma diferença.

Os difratogramas do mebendazol comercial e suas recristalizações em ácido acético e os difratogramas do albendazol e da sua recristalização em dimetilformamida mostraram que ocorrem mudanças na cristalinidade dos compostos, tais como o deslocamento de alguns picos e o surgimento de novos picos. Isso pode ser característica de polimorfos, porém, para elucidar a formação dos mesmos serão realizadas novas técnicas de análise.

Ao analisar o mebendazol comercial e o mebendazol comercial aquecido observa-se que em decorrência do aquecimento da amostra, o mebendazol torna-se outro composto ao se decompor e ao liberar os produtos voláteis formaldeído e metanol, o que pode ser confirmado pelo novo pico observado no difratograma. As mudanças nos difratogramas de raios X do albendazol comercial com o albendazol comercial aquecido também são observadas, pois durante o aquecimento o fármaco já se decompõe, passando a ser outro composto, apresentando um difratograma diferente daquele observado para o albendazol comercial à temperatura ambiente.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO G. L.B. **Polimorfismo na produção de medicamentos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v 33, p. 27-36, 2012.

BANNACH G.; PERPÉTUO G. L.; CAVALHEIRO E. T. G. ; Cavalheiro C. C. S.; Rocha R. R. **Efeitos da história térmica nas propriedades do polímero pet: um experimento para ensino de análise térmica.** Química Nova vol. 34 nº. 10. São Paulo, 2011.

CHEUNG, EUGENE Y.; PETERSON, MATTHEW L. **Reconciling thermal and structural data from the polymorphic transitions of malonamide.** Thermochemica Acta, 482(1-2), 57-61. 2009.

COSTA J, FRESNO M, GUZMÁN, L, IGAUL A, OLIVIA J, VIDAL P, PÉREZ A, PUJOL M. **Formas polimórficas del mebendazol: aspectos analíticos y toxicidade.** Cir Farm, v 49, p.415-426, 1991.

DAINESI, S. M. **Pharmacovigilance: More than ever, an overall responsibility.** Clinics. v.60, n.4, p.267-270, 2005.

DENARDI G. B.; CAVALHEIRO E. T. G. **Princípios e Aplicações de Análise Térmica.** Universidade de São Paulo. Instituto de Química de São Carlos. Julho/Agosto 2012.

DORACI, A. **Espectroscopia na região do infravermelho.** Disponível em: <http://doraci.com.br/downloads/engenharia/espectroscopia-infravermelho.pdf>

FLORENCE, A. ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia.** Ed Universidade de São Paulo. 3ªed. São Paulo, SP, 2003.

FROEHLICH, P. E, GASPAROTTO, F. S. **Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e**

genérico) disponíveis no mercado nacional. Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada, v 26, n3, p. 205-210, 2005.

GIRON, D. **Characterization of pharmaceuticals by thermal analysis.** American Pharmaceutical Review, 3(2), 53-54, 56, 58-61, 2000.

GIRON, D. **Investigations of polymorphism and pseudo- polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques.** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 64(1), 37-60, 2001.

GIRON, D. **Characterization of salts of drug substances.** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 73(2), 441-45, 2003.

GIRON, D.; MUTZ, M.; GARNIER, S. **Solid-state of pharmaceutical compounds.** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 77(2), 709-747, 2004.

GYURIK, R. J., CHOW, A.W., ZABER, B., BRUMER, E. L., MILLER, J. A., PETKA, L. A. AND PARISH, R. C. **Metabolism of albendazole in cattle, sheep, rats, and mice. 1981.** Drug Metabolism and Disposition, 9, 503-508.

IONASHIRO, M. GIOLITO. **Fundamentos Básicos de Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial / Calorimetria Exploratória diferencial.** São Paulo: Editora Giz, Araraquara, 2005.

KAHN, H. **Difração de raios X.** Disponível em:
http://www.angelfire.com/crazy3/qf12308/1_multipart_xF8FF_2_DIFRACAO.pdf

LIMBERGER, A. L. M. B. **Estudo do polimorfismo em diferentes fármacos de interesse para a indústria farmacêutica: cimetidina, mebendazol e paracetamol.** Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina. 2011.

LIXANDRÃO, K.C.L. **Estudo da Estrutura Cristalina do Albendazol com o uso da difração de raios X.** Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do ABC. 2012.

MACKENZIE, R.C. **Nomenclature in thermal-analysis**. *Thermochimca Acta* 28 (1) 1, 1979. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004060317987001X>

MICHAEL E. BROWN. **Introduction to Thermal Analysis – Techniques and Applications**. 2ª Edtion. Kluwer Academic Publishers, p. 2-6, 2001.

MORIWAKI, C.; COSTA G. L.; FERRACINI, C. N., F. F. DE MORAE, G. M. ZANIN, E. A. G. PINEDA3 AND G. MATIOLI. **Enhancement of solubility of albendazole by complexion with β -cyclodextrin**. *Brazilina Journal of Chemistry Engineering*. Volume 9, n° 2. Pag 225 – 267, 2008.

PEREIRA, T. **Caracterização térmica (TG/DTG, DTA, DSC, DSC-fotovisual) de hormônios bioidêticos (estírol e estradiol)**. Disponível em: <http://repositorio.ufrn.br:8080/jspui/bitstream/1/9528/1/TherezaMMP DISSERT.pdf>

PFaffenbach, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. **Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar**. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v.48, n.3, p.237-241, 2002.

SHEKUNOV, B. Y.; YORK, P. **Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design**. *Journal of Crystal Growth*, v.211, p. 122-136, 2000.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6ªed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. p 101, 103-104, 2000.

SKOOG, D. A.; **Princípios de análise instrumental**. 5ª ed. Porto Aledre: Bookman, 2002.

THE MERCK INDEX, MERCK & CO. Inc., 11th ed. New York: Rohway; 1989.

TORRADO, S. TORRADO, S. CADORNIGA, R. TORRADO J.J., **Formulation parameters of albendazole solution.** [International Journal of Pharmaceutics](#). [Volume 140, Issue 1](#), 16, Pages 45–50, 1996.

WENDLANDT, W.W. **Thermal Analysis.** 3rd Ed. John Wiley Interscience, New York, N.Y., 1986.