

ISSN 2175-8395

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Instrumentação
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

**ANAIS DO VII WORKSHOP DA REDE DE
NANOTECNOLOGIA APLICADA AO AGRONEGÓCIO**

Maria Alice Martins
Odílio Benedito Garrido de Assis
Caue Ribeiro
Luiz Henrique Capparelli Mattoso

Editores

Embrapa Instrumentação
São Carlos, SP
2013

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Instrumentação

Rua XV de Novembro, 1452
Caixa Postal 741
CEP 13560-970 - São Carlos-SP
Fone: (16) 2107 2800
Fax: (16) 2107 2902
www.cnpdia.embrapa.br
E-mail: cnpdia.sac@embrapa.br

Comitê de Publicações da Unidade

Presidente: João de Mendonça Naime
Membros: Dra. Débora Marcondes Bastos Pereira Milori
Dr. Washington Luiz de Barros Melo
Sandra Protter Gouvea
Valéria de Fátima Cardoso
Membro Suplente: Dra. Lucimara Aparecida Forato

Revisor editorial: Valéria de Fátima Cardoso
Capa - Desenvolvimento: NCO; criação: Ângela Beatriz De Grandi
Imagem da capa: Imagem de MEV-FEG de Titanato de potássio – Henrique Aparecido de Jesus
Loures Mourão, Viviane Soares

1a edição

1a impressão (2013): tiragem 50

Todos os direitos reservados.
A reprodução não-autorizada desta publicação, no todo ou em parte,
constitui violação dos direitos autorais (Lei no 9.610).
CIP-Brasil. Catalogação-na-publicação.
Embrapa Instrumentação

Anais do VII Workshop da rede de nanotecnologia aplicada ao agronegócio –
2012 - São Carlos: Embrapa, 2012.

Irregular
ISSN 2175-8395

1. Nanotecnologia – Evento. I. Martins, Maria Alice. II. Assis, Odílio Benedito Garrido de.
III. Ribeiro, Caue. IV. Mattoso, Luiz Henrique Capparelli. V. Embrapa Instrumentação.

© Embrapa 2013

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE UM COMPLEXO DE MEBENDAZOL-SECNIDAZOL POR RMN NO ESTADO SÓLIDO

Tatielih P. De Oliveira Xavier; Lyege A. M. Magalhães, Cauê Ribeiro de Oliveira; Tiago Venâncio

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Embrapa Instrumentação Agropecuária
tatielih.pdo@gmail.com

Projeto Componente: PC5 Plano de Ação: PA2

Resumo

Os antiparasitários são alguns dos medicamentos mais empregados no Brasil devido a grande área rural e condições precárias de higiene em muitas cidades. Dentro desta classe o mebendazol e o secnidazol são dois dos mais utilizados, porém o primeiro apresenta sérios problemas de solubilidade. Assim, pretende-se avaliar a possibilidade de aproveitar as propriedades de solubilidade do secnidazol para elaborar uma co-formulação que melhore a solubilidade do mebendazol. Portanto, ambos foram simultaneamente sonicados em acetonitrila e recristalizados por simples evaporação do solvente. Na caracterização foi possível verificar alterações nas formas do mebendazol e do secnidazol, mostrando também interação entre ambos.

Palavras-chave: RMN no estado, polimorfos, cocrystal, mebendazol, secnidazol.

Introdução

Vários dos fármacos antiparasitários que são administrados não somente no tratamento, mas também como medidas profiláticas apresentam problemas de solubilidade e biodisponibilidade, como por exemplo, o mebendazol (MBZ) e o albendazol (ABZ). Outros fármacos como secnidazol (SCN) e metronidazol (MTN) também são bastante empregados, porém não apresentem problemas quanto à solubilidade, principalmente em meio aquoso. Todos possuem atividades contra diferentes tipos de parasitas.

O secnidazol (Fig 1a) apresenta elevada solubilidade em água devido à presença dos grupos polares (OH e NO₂) em sua estrutura química. Por ser mais barato, o mebendazol (Fig 1b) é um dos mais comumente usados, mas é o que apresenta maiores problemas com relação à solubilidade em meio aquoso (SWANEPOEL *et al.*, 2003), associada principalmente a sua capacidade de se cristalizar em três diferentes formas (polimorfismo).

A engenharia de cristal aplicada ao desenvolvimento de novas formas sólidas farmacêuticas por meio do processo de cocrystalização tem ganhando muito espaço nos últimos anos como um meio de otimização de suas propriedades físicas e / ou estabilidade (ALMARSSON; ZAWOROTKO, 2004).

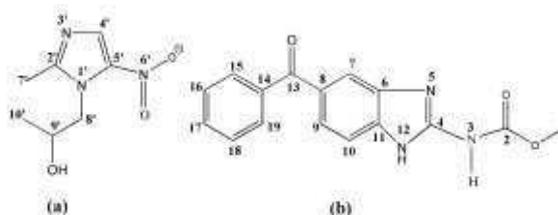


Fig.1: Fórmula estrutural do (a) secnidazol e (b) mebendazol

Um cocrystal é um complexo molecular que contém duas ou mais moléculas diferentes no mesmo cristal, associados por interações intermoleculares, principalmente ligação de hidrogênio (MIRZA, *et al.*, 2008).

A principal técnica para gerar cocrystal são soluções baseadas nos métodos de cristalização em solução (ZHANG, *et al.*, 2007), seguida de evaporação lenta (a temperatura ambiente) e/ou forçada em evaporador rotativo. Esse processo leva à formação de espécies cristalinas que podem apresentar importantes alterações nas propriedades físico-químicas dos fármacos tais como a solubilidade, a estabilidade química e a taxa de dissolução.

Este trabalho tem por objetivo promover possíveis melhorias na solubilidade do MBZ, por meio da formação de um possível complexo com o SCN, o qual apresenta elevada solubilidade. Considerando as diferentes atividades destes

fármacos que atuam como vermífugos, vislumbra-se a obtenção de uma nova forma cristalina, mais solúvel, e que resulte em uma possível co-administração de ambos.

Materiais e métodos

Os complexos de MBZ e SCN foram obtidos por evaporação lenta à temperatura ambiente. Foi utilizado acetonitrila como solvente (~ 30 mL) e o sistema permaneceu sob agitação em um sonicador por 30 min. As análises foram realizadas em um equipamento Bruker Avance-III-400 equipado com uma sonda MAS para rotores de 4mm, nos quais as amostras foram empacotadas.

Foram obtidos espectros de ^{13}C -CPTOSS utilizando o adamantano como referência externa, o tempo de contato foi de 2 ms, o intervalo de espera de 3s, e a rotação em torno do ângulo mágico de 5KHz. Para os espectros de ^{15}N -CPMAS, a glicina foi utilizada como referência externa, o tempo de contato foi de 3 ms, o intervalo de espera de 5s, e a rotação em torno do ângulo mágico de 10KHz.

Resultados e discussão

No espectro de ^{13}C (Fig. 2) verificam-se diferenças nos sinais obtidos para o cocristal com relação aos API's utilizados, tanto para o MBZ quanto para o SCN, obedecendo assim ao principal critério para a formação de um cocristal. Segundo VOGT, *et al.* (2009) o espectro do cocristal não deve ser semelhante com os espectros dos materiais de entrada.

Pode ser observada também uma possível conversão da forma polimórfica C do mebendazol (utilizado como material de entrada) para a sua forma A, exibindo sinais em 194,9 (13), 155,4 (2), 142,0(11), 116,9(9), 113,7(10) e 51,2(1). Outro indicativo é a ausência, no espectro do cocristal, do sinal em 112,8(7) que está presente somente para a forma polimórfica C. A tab 1 mostra estes valores de deslocamento químico do ^{13}C .

No espectro de ^{13}C do complexo MBZ-SCN não são verificadas isoladamente os sinais em 152,8(2'), 138,1(5'), 132,2(4') referentes ao secnidazol, provavelmente devido ocorrência de uma sobreposição dos sinais dos fármacos isolados, como pode ser verificado na (Tab. 1). Os demais sinais do secnidazol sofreram significativas variações de $\sigma_{\text{C}13}$ para 68,9(9'), 56,4(8'), 22,9(10'), 11,9(7').

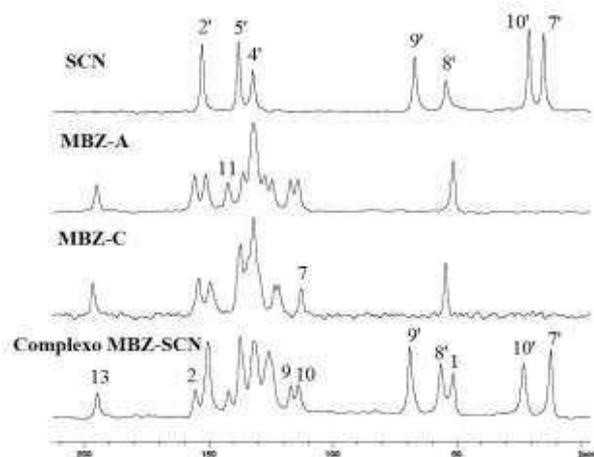


Fig. 2: Espectro de ^{13}C -CPTOSS para o complexo e os fármacos isolados.

Tab 1: Deslocamentos químicos no estado sólido do ^{13}C para o complexo e os fármacos isolados.

^{13}C	Complexo MBZ-SCN	MBZ-C	MBZ-A	SCN
13	194,9	197,2	195,0	-
2	155,4	154,3	155,5	152,8 (2')
4	150,2	149,7	-	-
11	142,0	X	142,2	-
AR	137,3	137,2	136,2	138,1 (5')
AR	132,3	134,2	132,3	132,2 (4')
AR	126,9	-	127,5	-
AR	125,9	-	124,3	-
9	116,9	123,6	116,9	-
10	113,7	121,7	113,9	-
7	-	112,8	-	-
9'	68,9	-	-	67,1
8'	56,4	-	-	54,3
1	51,2	54,6	51,4	-
10'	22,9	-	-	20,8
7'	11,9	-	-	15,1

AR= região dos aromáticos

O espectro de ^{15}N (Fig.3) também apresenta variações nos sinais obtidos para o cocristal em relação aos API's utilizados. A principal diferença está na variação do σ do SCN e MBZ, para 327,79

(3') e 165,0(3), respectivamente, um indicativo de que devido ao caráter básico do nitrogênio 3' e o caráter ácido do hidrogênio ligado ao nitrogênio 3, pode ter ocorrido uma ligação de hidrogênio intermolecular.

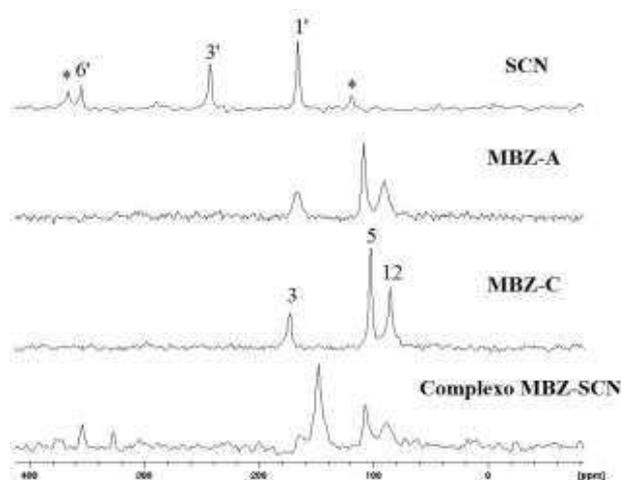


Fig. 3: Espectro de ^{15}N -CPMAS para o complexo e os fármacos isolados. * bandas de rotação.

A tab. 2 mostra os valores de deslocamento químico do nitrogênio-15.

Tab 2: Deslocamentos químicos no estado sólido do ^{15}N para o complexo e os fármacos isolados.

^{15}N	Complexo MBZ-SCN	MBZ-C	MBZ-A	SCN
6'	354,8	-	-	355,2
3'	327,8	-	-	242,7
3	165,0	173,7	166,6	-
1'	149,6	-	-	166,5
5	108,6	103,2	109,1	-
12	89,8	85,9	90,9	-

Conclusões

Pelos espectros pode-se constatar que houve a conversão do MBZ-C para sua forma polimórfica A e também se verificou consideráveis variações de deslocamento químico para o SCN, tanto no espectro de carbono-13 quanto no nitrogênio 15.

As mudanças mais significativas ocorreram nos grupos 11 e 7 para o espectro de ^{13}C e nos grupos 3 e 3' para o ^{15}N um indicativo de que houve mudança na estrutura cristalina de ambos e

que ocorreu a formação uma ligação de hidrogênio intermolecular. Porém outras técnicas tais como difração de raio-X, espectroscopias Raman e infravermelho, análise térmica, microscopias (ótica e eletrônica), são necessárias para avaliar a possível formação de um cocristal.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Capes/EMBRAPA, PPGQ-UFSCar, INCT-CBIP e FAPESP, Finep.

Referências

- ALMARSSON, Ö. & ZAWOROTKO, M. J. "Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?". *Chem. Commun.*, 1889-1896, 2004.
- MIRZA, S., MIROSHNYK, I., HEINÄMÄKI, J., YLIRUUSI, J. Co-crystals: an emerging approach for enhancing property of pharmaceutical solids, *Dosis*, 24(2):90-96, 2008.
- SWANEPOEL E.; LIEBENBERG W.; DEVARAKONDA B.; VILLIERS M.M. Developing a discriminating dissolution test for three mebendazole polymorphs based on solubility differences. *Pharmazie*; 58:117-21, 2003.
- VOGT, F.G, CLAWSON, J.S, STROHMEIER, M., EDWARDS, A.J., PHAM, T.N., WATSON, S.A. Solid- state NMR analysis of organic cocrystals and complexes; *Crystal Growth & Design.*, 9(2):921-937, 2009.
- ZHANG G.G.Z, HENRY R.F, BORCHARDT T.B., LOU, X. Efficient cocrystal screening using solution-mediated phase transformation. *J Pharm Sci* 96: 990-995, 2007.