

ANÁLISE QUÍMICO-FARMACÊUTICA DO ALBENDAZOL. DOSEAMENTO DE ÁCIDOS FRACOS POR VOLUMETRIA EM MEIO NÃO-AQUOSO

BERGOLD, A. M.; SCHIRMER, A. S.

Laboratório de Química Farmacêutica. Departamento de Produção de Matéria-prima, Faculdade de Farmácia / UFRGS

RESUMO: Volumetria com hidróxido de potássio propanólico utilizando dimetilformamida (DMF) ou dimetilsulfóxido (DMS) como solvente e azovioleta ou amarelo de metanila como indicador foi aplicada ao albendazol. Os resultados destas técnicas são comparados com os de métodos clássicos usados no doseamento de ácidos e bases fracas.

UNITERMOS: albendazol, controle de qualidade, volumetria em meio não-aquoso

ABSTRACT: *CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF ALBENDAZOLE: WEAK ACID ASSAY BY NON-AQUEOUS VOLUMETRY.* Volumetry with propanolic potassium hydroxide using dimethylformamid (DMF) or dimethylsulfoxid (DMS) as solvent and azoviolet or metanil yellow as indicator was applied to albendazole. The results were compared with that of classic methods used in the assay of weak acids and bases.

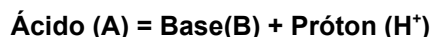
KEYWORDS: Albendazole; Quality control; Non-aqueous volumetry

1. INTRODUÇÃO

Albendazol é um anti-helmíntico benzimidazólico, incluído desde 1990 na lista de fármacos considerados essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Vem sendo bastante utilizado, especialmente devido ao seu espectro de atividade, a facilidade do esquema posológico, bem como a baixa toxicidade e boa tolerância do fármaco.

A técnica de doseamento proposta para a 4ª edição da Farmacopéia Brasileira é a volumetria em meio não-aquoso, utilizando ácido perclórico como solução titulante.

A volumetria em meio não-aquoso é utilizada para o doseamento de ácidos e bases fracas. A técnica baseia-se no conceito de Brønsted-Lowry que diz que ácido é toda a substância, molécula ou íon capaz de liberar um próton e base é aquela que tem capacidade de receber um próton (KOROLKOVAS, 1984).



O albendazol (fig. 1), apesar de possuir características básicas devido ao nitrogênio piridínico, apresenta também características ácidas que lhe são conferidas pelo hidrogênio do nitrogênio imínico (pirrrolínico) e pelo hidrogênio do grupo carbamato.

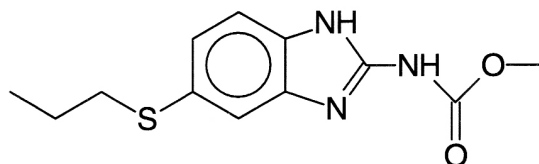


FIGURA 1. Fórmula estrutural do albendazol

O presente trabalho tem por objetivo comparar técnicas de doseamento de ácidos fracos com a volumetria em meio não-aquoso utilizando ácido perclórico como solução titulante que está sendo proposta como técnica de doseamento do albendazol na 4ª edição da Farmacopéia Brasileira.

Além disto, pretende-se testar técnicas alternativas para a determinação de ácidos fracos que sejam eficientes, rápidas, sem necessidades de cuidados especiais durante a titulação.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais:

Albendazol matéria-prima; hidróxido de potássio propanólico 0,1 M; solução indicadora azovioleta (0,1% em metanol); solução indicadora amarelo de metanila (0,1% em metanol); dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO);

2.2 Métodos:

Preparação da solução de hidróxido de potássio propanóica 0,1 M: lavar 7,5 g de hidróxido de potássio com 50 mL de n-propanol. Transferir para balão volumétrico de 1000 mL e dissolver com 250 mL de n-propanol. Completar o volume com tolueno. Deixar repousando, ao abrigo da luz, por 48 horas. Filtrar. Padronizar com ácido benzóico dissolvido em dimetilformamida.

Método de doseamento da amostra: foram pesados analiticamente de 1 a 1,5 mEq de albendazol (265,33 mg a 397,99 mg) e foram dissolvidos em 30 a 50 mL de solvente (dimetilformamida ou dimetilsulfóxido). Submeteu-se a solução à agitação magnética e acrescentaram-se duas a três gotas de solução indicadora (azovioleta ou amarelo de metanila), respectivamente. O doseamento foi realizado titulando-se a matéria-prima com hidróxido de potássio propanóico 0,1 M, sendo que 1,0 mL da solução titulante corresponde a 26,53 mg de albendazol.

3. RESULTADOS

Os resultados obtidos para a matéria-prima pelos métodos utilizados encontram-se na tabela 1.

A tabela 2 apresenta a análise de variância aplicada aos resultados obtidos através das técnicas usadas neste trabalho, bem como para aqueles obtidos pelos métodos clássicos para o doseamento de bases e ácidos fracos. (BERGOLD, 1992; BERGOLD & KOROLKOVAS, 1993).

Como o doseamento utilizando dimetilformamida como solvente e amarelo de metanila como solução indicadora difere nitidamente dos outros, o mesmo não foi incluído na análise de variância.

A tabela 3 apresenta os resultados comparativos entre as técnicas propostas neste

trabalho e os métodos clássicos referidos em trabalhos anteriores, havendo sido aplicado teste de Tukey ($D=0,48$).

4. DISCUSSÃO

Como já afirmado anteriormente, a técnica farmacopéica de doseamento do albendazol explora o seu caráter básico. Todavia, como este fármaco apresenta caráter anfótero, também é possível o seu doseamento como ácido fraco. As técnicas clássicas utilizam metóxidos alcalinos ou hidróxido de tetrabutilamônio como solução titulante. SCHNEKENBURGER e QUADHENKEL (1983, 1984) propuseram a determinação de ácidos fracos utilizando como titulante solução propanóica de hidróxido de potássio, como solvente dimetilformamida ou dimetilsulfóxido e como indicador azul de metanila ou azovioleta. Esta técnica foi utilizada no doseamento de substâncias contendo grupos NH-, SH- e CH-ácidos.

O albendazol possui grupamentos NH- ácidos, no anel benzimidazólico, bem como no metilcarbamato ligados à posição 2 deste anel. O anel benzênico nos benzimidazóis faz com que estes tenham caráter mais ácido que o imidazol (LEANDRI *et al.*, 1955). Por outro lado o nitrogênio do carbamato apresenta densidade eletrônica menor que o nitrogênio pirrolínico, tornando mais fácil a saída do próton (BERGOLD, 1992).

Os resultados obtidos mostraram que a técnica pode ser aplicada ao albendazol, todavia, contrariamente ao que a literatura registra, onde na maioria dos casos azul de metanila foi utilizado como indicador (SCHNEKENBURGER, QUADHENKEL, 1984) os melhores resultados foram obtidos com azovioleta como indicador.

Tabela 1. Resultados obtidos no doseamento do albendazol com hidróxido de potássio propanóico 0,1M.

	DMF e azovioleta	DMSO e azovioleta	DMF e amarelo de metanila	DMSO e amarelo de metanila
Xi (%)	100,92	101,42	114,89	102,92
C. V. (%)	0,49	0,40	0,72	0,53
n	5	5	5	5

Tabela 2. Análise de variância.

Fontes de Variação	G. L.	Soma dos Quadrados	Variância	F _{calc.}
Entre os grupos	6	106	17,66	73,9
Dentro dos grupos	28	6,7	0,239	
Total	34	98,7		

F_{6,28; 0,05} = 2,90

Tabela 3. Diferenças experimentais a serem comparadas com D (intervalo de confiança)

Técnicas	Xi (%)	TBA 0,1 M Xi-97,37%	MeOK Xi-98,72%	HClO ₄ 0,1MP Xi-98,92%	TBA 0,1 MP Xi-100,09%	DMF S.I. 2 Xi-100,92%	DMSO S.I. Xi-101,42%
DMSO/ S.I. 1	102,9 2	5,55	4,20	4,00	2,83	2,00	1,50
DMSO/ S.I. 2	101,4 2	4,05	2,70	2,50	1,33	0,50	
DMF/ S.I. 2	100,9 2	3,55	2,20	2,00	0,83		
TBA P	100,0 9	2,72	1,37	1,17			
HClO ₄ P	98,92	1,55	0,20				
MeOK	98,72	1,35					
TBA	97,37						

S.I. 1 = indicador amarelo de metanila; S. I. 2 = indicador azovioleta; TBA = hidróxido de tetrabutilamônio; HClO₄ = Ácido perclórico; P = potenciométrico; MeOK = metóxido de potássio

A análise estatística (BERQUÓ *et al*, 1981) dos resultados da tabela 1 indica que somente a técnica utilizando dimetilformamida e amarelo de metanila difere significativamente das outras metodologias, que por sua vez são todas equivalentes entre si. Ao comparar os resultados das técnicas utilizando hidróxido de potássio propanólico com outros métodos clássicos referidos em trabalhos anteriores (BERGOLD, 1992; BERGOLD & KOROLKOVAS, 1993), verifica-se, pelo teste de Tukey (tab. 3), que a volumetria com ácido perclórico e detecção potenciométrica do ponto final, que leva em consideração o caráter básico do albendazol, é equivalente à volumetria com metóxido de potássio, que considera o caráter ácido do albendazol. Além disto, os resultados da volumetria com hidróxido de potássio utilizando azovioleta como indicador e dimetilformamida ou dimetilsulfóxido como solvente são equivalentes entre si e apesar de não serem equivalentes à volumetria com ácido perclórico, que emprega detecção potenciométrica, encontram-se dentro de limites aceitáveis.

Considerando que as técnicas utilizando dimetilformamida ou dimetilsulfóxido como solvente e azovioleta como indicador são equivalentes entre si, o melhor resultado tanto do ponto de vista da observação do ponto final quanto econômico, é o da volumetria com dimetilformamida. Além disto, é método seguro e de fácil execução.

5. CONCLUSÕES

A volumetria com hidróxido de potássio propanólico em dimetilformamida e azovioleta como indicador pode ser utilizada como técnica alternativa no doseamento do albendazol.

A utilização de dimetilsulfóxido como solvente e azovioleta como indicador é possível, porém torna a técnica muito mais dispendiosa. Já o uso de amarelo de metanila como indicador, quando possível (DMSO como solvente), além de ser dispendioso, não fornece boa visualização do

ponto final da titulação.

BIBLIOGRAFIA

- BERGOLD, A. M. *Análise química farmacêutica do albendazol*, São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas/USP, 1992. 220 p. Tese [Doutorado]
- BERGOLD, A. M., KOROLKOVAS, A. Doseamento do albendazol como matéria-prima e em comprimidos em meio não-aquoso com ácido perclórico. *Rev. Farm. Bioq.*, v. 29, p. 31-34, 1993.
- BERQUÓ, E. S.; SOUZA, J. M. P.; GOTLIEB, S. L. D. *Bioestatística*. São Paulo: E. P. U., 1981.
- KOROLKOVAS, A. *Análise Farmacêutica*, Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1984. p. 120-127.
- LEANDRI, G.; MANGINI, A.; MONTANARI, F.; PASSERINI, R. Ricerche sugli eterociclici: spetri di assorbimento UV e proprietà cromoforiche - Nota 1: imidazoli, benzimidazoli e fenil-benzimidazoli. *Gazz. Chim. Ital.*, v. 85, p. 769-839, 1955.
- SCHNEKENBURGER, J.; QUADE - HENKEL, M. Titration von Salzen organischer Basen. *Dstch. Apoth. Ztg.*, v. 123. p. 866-868, 1983.
- SCHNEKENBURGER, J.; QUADE - HENKEL, M. Zur Titration sehr schwacher Säuren II. *Dstch. Apoth. Ztg.*, v. 124, p. 1167-1170, 1984.

AGRADECIMENTOS:

Os autores agradecem à PROPESP/UFRGS pelo apoio financeiro.

Endereço para correspondência:

Profa. Dr. Ana Maria Bergold
Faculdade de Farmácia / UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 Porto Alegre RS

Recebido em 22.04.1997