



## **XXIII Comunicaciones Científicas y Tecnológicas**

Orden Poster: CE-027 (ID: 704)

**Autor: Delfino, Mario Raúl (H)**

**Título: Determinación Espectrofotométrica de Mebendazol. Estudio Teórico y Experimental de su Interacción con Hidróxido de Sodio**

Director:

Palabras clave: mebendazol, validación, estudio teórico, HPLC

Área de Beca: Cs. Naturales Y Exactas

Tipo Beca: Cofinanciadas Pos-doctorales

Periodo: 01/04/2016 al 31/03/2018

Lugar de trabajo: Iquiba Nea - Inst. De Química Básica Y Aplicada Del Nordeste Argentino

Proyecto: (14F005) Química de las formulaciones farmacéuticas genéricas.

### **Resumen:**

Los benzimidazoles son una familia de drogas antihelmínticas que poseen un amplio espectro de acción contra nematodos parásitos del tracto intestinal. Dentro de esta familia, el mebendazol (MBZ) es uno de los más utilizados debido, principalmente, a su baja absorción en el intestino, bajo nivel de efectos adversos, bajo costo, buena efectividad y ausencia de efectos sobre la microbiota intestinal. Según lo establecen las Farmacopeas Argentina, Europea y de los Estados Unidos, la metodología oficial para la determinación de MBZ en comprimidos es HPLC con detección UV. Para los análisis de rutina, es deseable que la técnica utilizada sea simple, rápida y sensible. Para ello, se propone y valida un método que utiliza soluciones de hidróxido de sodio que interaccionan con la molécula de MBZ y generan un compuesto de color amarillo que absorbe fuertemente a 400 nm. Para determinar los atributos analíticos del método espectrofotométrico y realizar la validación del mismo, se siguió el protocolo propuesto por las Farmacopeas vigentes.

Debido a la ausencia de antecedentes bibliográficos, se realiza un estudio teórico de diseño y modelado para inferir la formación de productos que justifiquen esta absorción. Los cálculos se realizaron con el Gaussian09, paquete de Química Computacional. La optimización de las geometrías del MBZ y de los productos más estables encontrados se realizaron con la versión híbrida del B3LYP y el conjunto de base 6311G(d,p). Las conformaciones mínimas más estables fueron reoptimizadas utilizando el mismo funcional y conjunto de base, junto con el modelo continuo (PCM) para obtener la estructura cuya energía fuera mínima en solución, usando el mismo solvente experimental.

El método fue validado satisfactoriamente. Resultó específico y lineal en el rango de concentraciones estudiadas ( $A=2,2746.C+0,0012$ ;  $R^2=0,9999$ ). La precisión evaluada como CV% del ensayo de repetibilidad fue 0,961% y de 1,01% para el ensayo de precisión intermedia (menor que el doble del de la repetibilidad). La exactitud, evaluada como recuperación, fue de 99,2-100,6%. Por comparación entre el método oficial y el propuesto no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos por ambos en la determinación de MBZ en comprimidos (nivel de confianza del 95%,  $p=0,05$ ).

Los espectros de absorción UV-visible obtenidos en el laboratorio fueron utilizados para confrontar los resultados experimentales con la teoría. Para el MBZ, las longitudes de onda teóricas propuestas por el modelado (290 y 240 nm) son muy próximas a sus valores experimentales (285 y 235 nm, respectivamente). Se sugieren dos productos de interacción con el hidróxido de sodio que presentaron mejor concordancia con la experiencia. El Producto 1, correspondiente a la interacción del átomo de sodio con dos átomos de nitrógeno de la molécula de MBZ, presenta picos de absorción a 398 nm (transición del orbital  $82 \rightarrow 84$ , HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1), y 270 nm (transición del orbital  $82 \rightarrow 85$ , HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2). En tanto, el Producto 2, que surge de la interacción del oxhidrilo con el anillo bencénico del MBZ, presenta picos de absorción a 345 nm (transición del orbital  $82 \rightarrow 84$ , HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1), y a 279 nm (transición del orbital  $82 \rightarrow 85$ , HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2). Las energías de excitaciones B3LYP para el MBZ y para el producto de interacción del MBZ con el sodio concuerdan con los resultados experimentales.

Los resultados obtenidos permiten la aplicación de la metodología espectrofotométrica a la cuantificación del principio activo MBZ en comprimidos farmacéuticos que lo contengan, con una precisión y exactitud comparable con la metodología oficial, sin interferencia por parte de los excipientes, con claras ventajas en cuanto a costos y rapidez de análisis, y cumpliendo con los requerimientos establecidos por las Farmacopeas vigentes.