

Avaliação do Polimorfismo e Perfil de Dissolução de Formulações de Carbamazepina

Gisele P. Tavares[†], Camila C. Pires[†], Juliana D. de Souza[†], Leandro Tasso^{††}

Resumo

A carbamazepina é um fármaco que apresenta baixa solubilidade, estreita janela terapêutica e exibe polimorfismo. A presença de diferentes polimorfos da carbamazepina em medicamentos está relacionada com propriedades de solubilidade de dissolução limitadas, onde apenas a forma polimórfica III deve estar presente em produtos comerciais. O objetivo do estudo foi avaliar a qualidade de produtos referência, genérico, similar e manipulado de carbamazepina na dose de 200 mg, através da identificação da forma polimórfica presente nos produtos empregando a espectroscopia no infravermelho, calorimetria exploratória diferencial e a difração por raio-X, bem como correlacionar os resultados com os perfis de dissolução. A qualidade dos produtos também foi avaliada mediante o teste do peso médio e de conteúdo. Todas as amostras contendo carbamazepina apresentaram a forma III na sua composição. Nenhuma das formulações apresentou perfil de dissolução semelhante ao produto de referência. Observou-se que todos os produtos contendo carbamazepina estavam de acordo com as especificações farmacopeias em relação ao peso médio e seu conteúdo. A eficácia de dissolução variou de 88,71% a 95,34%. O controle constante de polimorfismo é um passo importante para garantir a qualidade dos produtos, uma vez que a carbamazepina pode se converter em diferentes polimorfos.

Palavras-chave

Carbamazepina; polimorfismo; dissolução; controle de qualidade.

Evaluation of Polymorphism and Dissolution Profile of Carbamazepine Formulations

Abstract

Carbamazepine is a drug that has poor solubility, narrow therapeutic index and exhibits polymorphism. The presence of different polymorphs of carbamazepine in medicines is related to a limited solubility and dissolution, where only the polymorphic form III must be present in commercial formulations. The aim of the study was to evaluate the quality of the reference, generic, similar and manipulated carbamazepine formulations at a dose of 200 mg, by identifying the polymorphic form present using the techniques of infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry and X-ray diffraction, and correlating the results with the dissolution profiles. The average weight test and content test were also performed to assess the quality of the formulations. All tested samples of carbamazepine showed form III in its composition. None of these formulations had dissolution profile similar to the reference product. According to the results it was verified that all products containing carbamazepine were in accordance with official specifications for average weight and carbamazepine content. Dissolution efficacy values ranged from 88.71% to 95.34%. The constant control of the polymorphism is an important step to ensure the quality of these formulations, as carbamazepine can convert to different polymorphs.

Keywords

Carbamazepine; polymorphism; dissolution; quality control.

I. INTRODUÇÃO

A via oral é a mais utilizada para a administração de medicamentos, estando a grande maioria destes na forma farmacêutica sólida. Apesar da via oral apresentar diversas vantagens quando comparada com a via parenteral, como por exemplo, ser uma via mais cômoda e segura, a principal desvantagem desta via é a presença das fases biofarmacêuticas, anteriores a absorção do princípio ativo.[1] Diversos fatores relacionados ao fármaco devem ser avaliados para uma absorção adequada, e entre estes está a presença do polimorfismo.[2]

Polimorfismo pode ser definido como a capacidade de uma mesma substância sólida apresentar estruturas cristalinas diferentes, ou seja, arranjos e/ou conformações

moleculares diferentes nas unidades dos cristais¹. Apesar dos diferentes conceitos, a Food and Drug Administration (FDA) e a International Conference on Harmonisation (ICH) recomendam que, para a aprovação de um novo medicamento, a investigação de polimorfismo deve ser conduzida nos estudos de pré-formulação, bem como no momento do registro e renovação de registro dos medicamentos. Estão incluídos neste procedimento os solvatos e as formas amorfas. Devido a isto, na área farmacêutica, os estudos de polimorfismo devem contemplar estas diferentes formas como polimorfos de uma mesma substância.[3,4]

[†]Curso de Farmácia - Universidade de Caxias do Sul; ^{††}Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul
E-mail: ltasso@ucs.br

A carbamazepina (CZP) é um fármaco que apresenta propriedades anticonvulsivantes, indicada para o tratamento e prevenção de crises convulsivas parciais e tônico-clônicas, tratamento e manutenção do transtorno bipolar e tratamento de processos dolorosos neuropáticos.[5] A CZP pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade, além de estreito índice terapêutico.[6,7] Por ser praticamente insolúvel em água, possui absorção lenta e biodisponibilidade aproximada de 85%, sendo esta dependente da dissolução.[5,8,9]

A CZP vem sendo, ao longo dos anos, um fármaco modelo para grupos de estudo em polimorfismo cristalino, principalmente pelo impacto que os diferentes polimorfos causam no perfil de dissolução e biodisponibilidade deste fármaco, ganhando força após diferentes polimorfos de CZP terem sido encontrados nos medicamentos comercializados. Quatro formas polimórficas anidras já foram elucidadas, além de vários solvatos, sendo as formas anidras triclinica (I), trigonal (II), *P*-monoclinica (III) e *C*-monoclinica (IV) as mais estudadas.[10] Segundo a monografia da CZP da Farmacopeia Americana, através do ensaio de difração de pós por raios X, apenas a forma polimórfica *P*-monoclinica (III) deve ser utilizada como insumo farmacêutico ativo.[11]

Diferentes polimorfos de uma mesma substância apresentam diferentes propriedades, como por exemplo, diferenças de estabilidade, ponto de fusão, solubilidade, velocidade de dissolução, entre outras.[12] A velocidade de dissolução é um aspecto importante quando se deseja uma formulação de liberação imediata[13,14], sendo que uma dissolução inadequada do princípio ativo pode alterar a farmacocinética do fármaco. Consequentemente, concentrações terapêuticas podem não ser atingidas, ocasionando ineficácia do tratamento medicamentoso. Por outro lado, uma dissolução em excesso pode acarretar concentrações supraterapêuticas, ocasionando reações adversas ao usuário [2]. Isso é de importância para fármacos de estreito índice terapêutico e de baixa solubilidade como a CZP, onde as concentrações terapêuticas e tóxicas são relativamente próximas e as diferenças na absorção do fármaco podem resultar em concentrações fora da janela terapêutica.[15]

A CZP é comercializada no Brasil por diferentes fabricantes, sendo encontrada como medicamento referência, genéricos e similares.[16] Segundo a legislação brasileira, deve haver um controle e identificação de polimorfismo nas etapas de síntese e registro de medicamentos, sejam eles referência, genérico ou similar.[17,18,19] Uma regulamentação mais completa voltada para as indústrias farmacêuticas está na guia Q6 do ICH, que conta com uma guia de decisão de três ações para a investigação, detecção, controle e aceitação do polimorfismo em medicamentos.[4] A CZP pode ser encontrada também na forma manipulada, porém não existe legislação que contemple o polimorfismo em específico no setor magistral.[7] Não há também regulamentação sobre o controle da estabilidade de formas polimórficas tanto para manipulação, quanto para a indústria.[20]

Verificando as implicações da presença de formas polimórficas indesejadas nos medicamentos de CZP, este trabalho teve como objetivo identificar a forma polimórfica de CZP presente em medicamentos referência, genérico, similar e manipulado, na dosagem de 200 mg, e correlacionar os resultados com o perfil de dissolução obtido

para estas formulações. Além destes, os testes de peso médio e doseamento também foram realizados, com a finalidade de avaliar a qualidade destas formulações.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A. Materiais

Comprimidos e cápsulas de CZP na dose de 200 mg foram adquiridos na região da Serra Gaúcha e foram designados como R (referência), G (genérico), S (similar) e M (manipulado). A substância química de referência (SQR) utilizada foi a carbamazepina da Farmacopeia Brasileira, lote 1036, com potência de 99,60%. Os reagentes utilizados foram lauril sulfato de sódio (LSS) de grau analítico (All Chemistry, São Paulo, Brasil), álcool metílico P.A. 99,80% e brometo de potássio (Vetec, Rio de Janeiro, Brasil). A água empregada foi obtida por sistema de destilação (Milli-Q Direct 8, Millipore).

B. Métodos

a) Construção da curva de calibração

A partir da CZP SQR, uma solução mãe foi obtida na concentração de 200 $\mu\text{g mL}^{-1}$ empregando-se metanol na concentração de 1% do volume total para prévia solubilização da SQR. Posteriormente, a solução mãe foi completada com uma solução aquosa de LSS 1% (p/v) e armazenada em geladeira.

As curvas de calibração foram construídas para os ensaios de doseamento e perfil de dissolução dos medicamentos R, G, S e M, a partir da diluição da solução mãe, a fim de obter as concentrações de 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0 e 30,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A leitura das amostras foi realizada em espectrofotômetro UV/VIS (modelo Genesys 5, Analítica) em comprimento de onda de 285 nm, utilizando solução aquosa de LSS a 1% como branco.

b) Determinação de peso médio

O ensaio de peso médio foi realizado utilizando 20 comprimidos e/ou 20 cápsulas segundo os critérios da Farmacopeia Brasileira 5ª edição[21], empregando como critério de aceitação uma variação de peso de $\pm 5,0\%$ para comprimidos e de $\pm 10,0\%$ para cápsulas.

c) Doseamento

O doseamento foi adaptado da monografia da carbamazepina comprimidos da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.[22] Para o preparo da solução padrão foram pesados exatamente 20,0 mg de SQR de CZP e transferidos para balão volumétrico de 100 mL. A SQR foi previamente solubilizada com 1 mL de metanol e o volume restante completado com solução aquosa de LSS 1% (p/v).

Para o preparo das soluções testes, uma quantidade de 20 comprimidos foi triturada e homogeneizada em gral de porcelana e, para cápsulas, 10 foram abertas e seu conteúdo foi removido e homogeneizado em gral de porcelana. A partir da quantidade de pó equivalente a 50 mg de CZP foram realizadas diluições sucessivas até a concentração de 10,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$, filtrando as mesmas com papel filtro e utilizando metanol como solvente. As absorvâncias destas soluções foram lidas em espectrofotômetro a 285 nm, utilizando metanol como branco. Para determinação do teor foi utilizada a equação da reta, gerada a partir da curva de calibração preparada como descrito anteriormente.

d) Perfil de dissolução

Analizou-se o perfil de dissolução dos medicamentos R, G, S e M contendo CZP na dose de 200 mg, utilizando dissolutor (modelo 299, Nova Ética). Os perfis de dissolução foram construídos a partir da quantificação da CZP dissolvida nas cubas, em intervalos de coleta pré-definidos. Após cada coleta, o mesmo volume de meio foi repostado, à temperatura controlada, para que o volume de meio permanecesse constante. As alíquotas foram filtradas em papel filtro e diluídas quando necessárias. As concentrações de CZP dissolvida no meio foram determinadas por espectrofotometria, comparando os valores de absorvância com a curva de calibração obtida a partir das soluções-padrão preparadas diariamente para cada uma das amostras testadas. O meio de dissolução foi utilizado para zerar o equipamento. As condições para o ensaio estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Condições de ensaio para realização do perfil de dissolução da carbamazepina

Meio de dissolução	Solução aquosa de lauril sulfato de sódio 1% (p/v)
Volume do meio	900 mL
Temperatura	37° ± 0,5 °C
Sistema de agitação	Pás
Rotações por minuto	75 rpm
Volume de alíquota amostrada	10,0 mL
Tempos de coleta	5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 e 180 min
Deteção	Espectrofotometria UV/VIS (285 nm)

e) Análise comparativa do perfil de dissolução

Para avaliar os perfis de dissolução realizou-se a comparação com o medicamento de referência através do método modelo independente simples, empregando o fator de semelhança (f2). Os perfis de dissolução também foram avaliados quanto à eficiência de dissolução (ED%). Com a finalidade de verificar diferenças entre a ED% dos diferentes perfis obtidos aplicou-se a análise de variância simples (ANOVA), onde valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O fator de semelhança foi calculado pela equação:

$$f2 = 50 \times \log_{10} \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \quad (1)$$

A eficiência de dissolução foi calculada pela equação:

$$ED\% = \frac{ASC_{(0-180)}}{ASC_{TR}} \times 100 \quad (2)$$

Onde: ASC_{0-180} é a área sob a curva compreendida entre 0 e 180 minutos; ASC_{TR} é a área total do retângulo definida pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo = 180 minutos); ED% é a eficiência de dissolução expressa em porcentagem.[23,24]

f) Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Para este ensaio, foi empregada pastilha confeccionada com 150 mg de brometo de potássio seco e 2 mg das amostras de R, G, S e M de CZP obtidos a partir dos comprimidos triturados e das cápsulas abertas e previamente secas a 105 °C por duas horas. A análise foi feita em espectrômetro (modelo Spectrum 400, Perkin Elmer) utilizando 32 varreduras e uma faixa de detecção de 500 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} e resolução de 2 cm^{-1} .

g) Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Empregou-se 10 mg das amostras de R, G, S e M de CZP obtidos a partir dos comprimidos triturados e das cápsulas abertas e previamente secas a 105 °C por duas horas. Utilizou-se equipamento de DSC (50, Shimadzu calibrado com padrões metálicos de índio e zinco, sob taxa de aquecimento de 10 °C min^{-1} da temperatura de 30 °C a 220 °C em atmosfera inerte (50 min^{-1} N_2).

h) Difração de raios X (DRX)

Para esta análise, foi empregada uma quantidade suficiente das amostras de R, G, S e M de CZP também obtidos a partir dos comprimidos triturados e das cápsulas abertas. A análise foi realizada em difratômetro de raios X (modelo XRD-6000, Shimadzu) à temperatura ambiente, radiação $K\alpha$ proveniente de ânodo de cobre, varredura em um intervalo de 3 ° a 90 °, velocidade de 0,05 s e um passo de 0,030 °.

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na determinação do peso médio (Tabela 2), nenhuma das formas farmacêuticas apresentou variações acima dos limites máximos especificados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, cumprindo com as especificações.[21] Os coeficientes de variação determinados indicam que houve pequena variação nos pesos, ou seja, uniformidade entre as diferentes amostras analisadas.[25]

Tabela 2. Determinação de peso médio das amostras de carbamazepina

Amostra	Peso Médio (mg)	Limites de aceitação (mg)*	Menor peso encontrado (mg)	Maior peso encontrado (mg)	Desvio Padrão	Coefficiente de Variação (%)
R	299,6	284,6 a 314,5	294,3	303,1	0,0027	0,9038
G	285,5	271,2 a 299,7	282,4	288,9	0,0018	0,6530
S	282,7	268,6 a 296,9	272,1	289,9	0,0040	1,4300
M	242,3	218,1 a 266,5	234,1	248,5	4,0891	1,6875

*Limites de ± 5,0% do peso médio para comprimidos e de ± 10,0% do peso médio para cápsulas.[21]

As curvas analíticas construídas para o ensaio de doseamento e perfil de dissolução geraram um coeficiente de correlação maior que 0,999, demonstrando a linearidade do método na faixa de 2,5 a 30,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$, estando de acordo

com a Resolução nº 899 de 29 de maio de 2003, a qual estabelece como critério aceitável um coeficiente de correlação de no mínimo 0,99.[26]

Para o teste de doseamento (Tabela 3), todas as formulações avaliadas em triplicata apresentaram teor de CZP dentro dos limites de aceitação (92% a 108% da quantidade declarada de $C_{15}H_{12}N_2O$) presente na monografia da CZP da Farmacopeia Brasileira 5ª edição [22].

Tabela 3. Doseamento dos comprimidos e cápsulas de carbamazepina

Amostra	Teor (%)	Coefficiente de Variação (%)
R	101,75±0,96	0,94
G	97,33±0,66	0,68
S	103,34±0,68	0,66
M	98,74 ±0,27	0,28

Em relação ao ensaio de dissolução da CZP, as amostras G, S e M dissolveram mais que 85% da substância ativa em 30 minutos, apresentando uma dissolução rápida.[23] Este resultado não foi encontrado para a amostra R, onde a dissolução foi menor que 85% em 30 minutos. Os resultados de dissolução encontrados são próximos aos já relatados por estudos semelhantes a este, onde houve rápida dissolução da CZP durante os primeiros 30 minutos de ensaio.[9,27]

Os coeficientes de variação calculados entre as coletas não foram superiores a 20% nos primeiros 3 tempos de coleta, e superiores a 10% nos 5 tempos restantes, permitindo o uso das médias das coletas para apresentar os resultados do perfil de dissolução comparativo.[23,24] Observou-se que durante o tempo de 180 minutos do ensaio mais de 95% do princípio ativo foi dissolvido. Desta maneira, o tempo de realização do teste se mostrou adequado para representar a dissolução da CZP. É possível observar que o percentual dissolvido de CZP foi distinto para as diferentes formulações nos primeiros 15 minutos de ensaio, mostrando resultados mais próximos após 30 minutos. As amostras S e M apresentaram um perfil de dissolução próximo entre si durante a duração do ensaio, mediante a sobreposição dos perfis de dissolução no gráfico, enquanto que as amostras G e R apresentaram uma dissolução próxima nos primeiros 5 minutos e nos tempos de coleta finais do ensaio, 120 e 180 minutos, respectivamente (Figura 1).

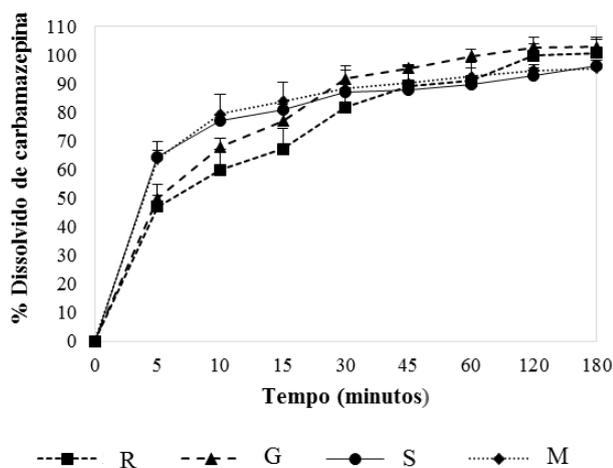


Figura 1. Perfis de dissolução obtidos para as amostras R, G, S e M de carbamazepina

Pelo método do modelo independente simples, apenas a formulação G e R apresentaram perfil de dissolução semelhante ($f_2 = 55,09$). O produto G apresentou dissolução

rápida, enquanto o produto R não manifestou este comportamento, não podendo os mesmos ser considerados semelhantes.[23,24] As amostras S e M não apresentaram perfil de dissolução equivalente com a amostra R, uma vez que o valor de f_2 foi inferior a 50. Ao se comparar a eficiência de dissolução, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as amostras ($p > 0,05$), sendo possível afirmar com 95% de confiança que os resultados são homogêneos (Tabela 4). Através destes resultados, verificou-se que, apesar da velocidade de dissolução ser diferente entre as formulações, a quantidade final de CZP dissolvida não diferiu estatisticamente de modo significativo ($p > 0,05$) mediante a análise de variância empregada.

Tabela 4. Fator de semelhança e eficiência de dissolução para os perfis de dissolução das amostras de carbamazepina

Amostra	Fator de semelhança (f_2)*	Eficiência de dissolução (%)
R	-	90,06
G	55,09	95,34
S	44,56	88,71
M	42,55	90,29

* Para semelhança f_2 deve estar entre 50 – 100 [23,24].

Em relação aos espectros de FTIR, três regiões distintas compreendidas entre as bandas 3500-3392, 1731-1629 e 1427-1317 cm^{-1} que distinguem e identificam as formas polimórficas anidras, sendo que a forma *P*-monoclínica (III) apresenta bandas em 3485, 1690 e 1395 cm^{-1} . [28] Apesar de apresentar bandas consistentes com a forma *P*-monoclínica (III) (Figura 2), as diferenças entre as formas polimórficas *P*-monoclínica (III) e triclínica (I) foram sutis por FTIR. Desta maneira, não foi possível verificar resultados conclusivos com apenas o emprego desta metodologia. A identificação dos diferentes polimorfos por infravermelho é difícil, e somente poderia ser feita com uma análise cuidadosa de amostras puras[28].

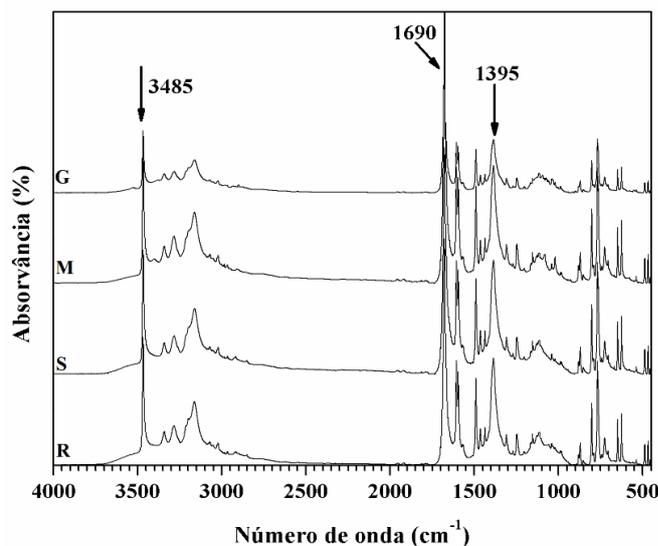


Figura 2. Espectros de infravermelho para as amostras R, G, S e M de carbamazepina

Para os resultados da análise por DSC das amostras de CZP avaliadas, com a exceção da amostra G que apresentou três sinais endotérmicos, os termogramas identificaram dois sinais endotérmicos de fusão (Figura 3). O primeiro se refere

a fusão do polimorfo III, aproximadamente a 170 °C. Após este, um sinal exotérmico indica a cristalização da forma triclinica (I), um novo polimorfo, que em seguida apresenta o segundo sinal endotérmico, relacionado à fusão da forma I, a aproximadamente 190 °C. O resultado obtido é característico da CZP, que apresenta polimorfismo enantiotrópico, onde existem duas formas quimicamente estáveis, sendo a forma polimórfica *P*-monoclínica (III) estável à temperatura ambiente.[29]

A amostra G apresentou um sinal endotérmico a 150 °C, porém este valor não corresponde a fusão de algum polimorfo da CZP.[28] Isto indica a possibilidade da presença de uma pequena quantidade de solvente adsorvida aos poros do cristal, que pode alterar a estabilidade termodinâmica do fármaco. Pode-se inferir, ainda, a possível presença de certa quantidade de material amorfo presente na amostra.[27]

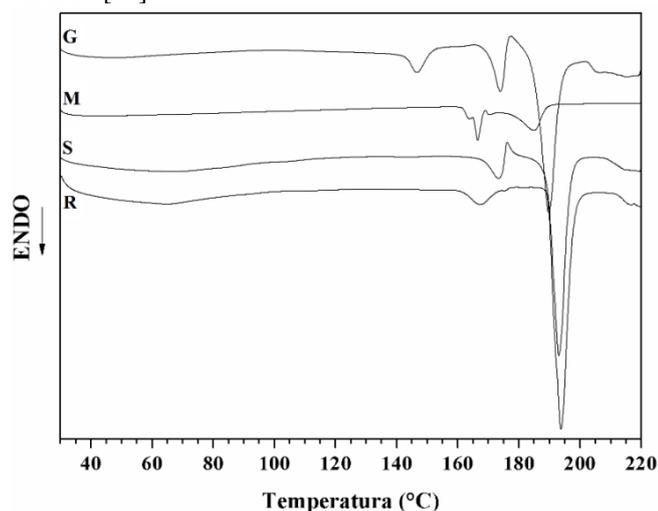


Figura 3. Termogramas da análise de calorimetria exploratória diferencial para as amostras R, G, S e M de carbamazepina

Os resultados de DRX demonstram picos relacionados à forma *P*-monoclínica (III) em 15,36 °, 19,56 °, 25,0 ° e 27,47 ° da região 2 θ . [28] Ao contrário do FTIR, as diferenças entre os difratogramas das formas polimórficas permitiram uma análise conclusiva de que a forma polimórfica *P*-monoclínica (III) estava presente nas amostras R, G, S e M de CZP (Figura 4). A técnica DRX é a mais utilizada nesse tipo de abordagem, sendo considerada crucial na identificação de polimorfismo, pois as reflexões geradas estão relacionadas à composição química e ao ordenamento cristalino das moléculas, tornando possível identificar polimorfos univocamente [12].

A ausência de picos entre 5 ° e 10 ° da região 2 θ exclui a possibilidade da presença das formas triclinica (I) e trigonal (II) nas amostras de CZP testadas.[28] A diferença entre as intensidades dos picos não foi avaliada, pois esta pode ser explicada por tamanhos de partículas[27], parâmetros de rede não possíveis de serem verificados pelo estudo, visto que tratavam-se de formulações comerciais. A possibilidade de mistura de formas polimórficas nas amostras foi excluída devido à ausência de picos referentes a outros polimorfos nas amostras, ao menos, não em quantidades detectáveis pelas técnicas empregadas.

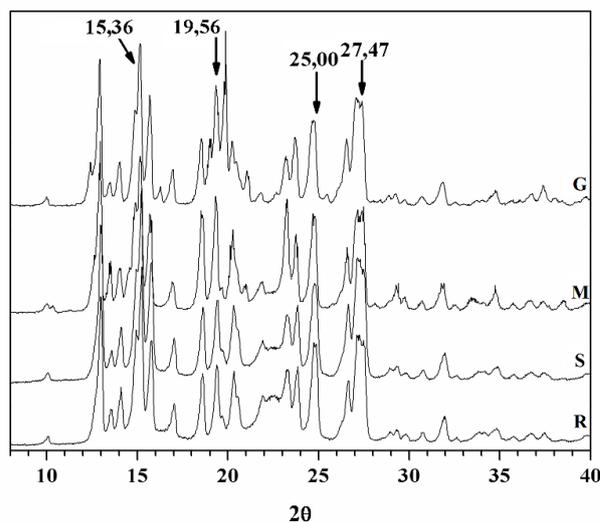


Figura 4. Difratogramas das amostras R, G, S e M de carbamazepina. Representação de 8° a 40° de 2 θ , a um passo de 0,030°, velocidade de 0,05s à temperatura ambiente

Os ensaios de FTIR, DRX e DSC identificaram para todas as amostras a presença da forma polimórfica *P*-monoclínica (III) nos comprimidos e cápsulas de CZP. Os resultados obtidos apresentaram concordância com outros estudos envolvendo o polimorfismo da CZP.[27,28,30,31,32,33] Além disto, estes resultados demonstram conformidade com a monografia da CZP da Farmacopeia Americana, onde através da técnica de DRX, quando comparado com a SQR, apenas o polimorfo III da CZP deve estar presente neste fármaco.[11]

Os resultados encontrados indicam que a diferença entre a dissolução das amostras de CZP testadas não se deve à presença de formas polimórficas distintas nas formulações, visto que todas são constituídas pela forma *P*-monoclínica (III). Apesar desta forma polimórfica ser a mais estável à temperatura ambiente, quando em meio aquoso, esta se converte para a forma de dihidrato, estrutura que apresenta solubilidade ainda mais limitada.[32] Diferentes velocidades para esta transição podem explicar as diferenças encontradas, já que este parâmetro não foi avaliado pelo presente estudo.

A velocidade em que as formas anidras convertem para a dihidratada é dependente de fatores como as condições de armazenamento[32,34] e a moagem do insumo ativo.[33] Quando conservadas em ambiente com alta umidade, (98% de umidade relativa), a forma polimórfica III passa para a forma de dihidrato após 28 dias nestas condições.[32] Um aumento da umidade relativa diminui a desintegração e dissolução dos comprimidos comerciais de CZP a diferentes condições de umidade.[34] Com a finalidade de controlar este parâmetro que poderia ser interferente nos resultados, após a obtenção das amostras, as condições de conservação foram as mesmas, à temperatura ambiente e armazenadas em dessecador.

Outro parâmetro que não pode ser avaliado é a granulometria do insumo ativo. O processo de moagem e trituração ocasiona regiões desorganizadas no sólido, aumentando a velocidade de transformação da forma anidra para a dihidratada por facilitar a nucleação superficial. Desta maneira, o processo de diminuição do tamanho de partícula poderia diminuir a velocidade de dissolução [33], e não o contrário, como usualmente acontece pelo aumento da superfície de contato do sólido com o solvente.

Outros fatores não relacionados ao polimorfismo da CZP podem alterar as características de dissolução e solubilidade do fármaco. Um destes é a diferença de adjuvantes entre as formulações.[1] Todas as formulações comerciais apresentaram a combinação de dois ou mais agentes desintegrantes. Devido a isto, identificou-se esta associação como alternativa para aumentar a velocidade de cedência e posterior dissolução do princípio ativo, além disso os diluentes utilizados foram distintos, sendo que estes possuem diferentes solubilidades, podendo interferir também na dissolução. Outra informação não possível de ser avaliadas foi a concentração de cada adjuvante nas formulações, visto que esta também pode interferir na dissolução. Um exemplo disto, são os lubrificantes hidrofóbicos, como o estearato de magnésio, que em concentrações excessivas podem diminuir a solubilidade e dissolução dos princípios ativos. Além dos adjuvantes, outras alternativas farmacotécnicas, como controle da granulometria, processo de granulação, força de compressão e revestimento dos comprimidos[1] podem explicar os resultados obtidos, visto que a rápida velocidade de dissolução da CZP superou o esperado, devido à baixa solubilidade deste fármaco.

IV. CONCLUSÃO

Pela comparação com os dados da literatura se pode concluir que as quatro amostras testadas provavelmente correspondem ao polimorfo III da carbamazepina. O ensaio de FTIR, apenas, não foi capaz de indentificar os polimorfos presentes, devido às diferenças entre estes serem sutis por infravermelho. Apesar disto, todas as amostras testadas apresentaram intensidades de difração por DRX que são características da forma *P*-monoclínica. As temperaturas de fusão ficaram em torno de 190 °C para todas as amostras, apesar de picos observados anteriormente à fusão mostrarem diferentes purezas entre as amostras. Desta maneira, os diferentes resultados encontrados no perfil de dissolução das amostras não foram ocasionados pelo polimorfismo da carbamazepina.

Apesar das diferentes velocidades de dissolução, todas as amostras obtiveram eficiência de dissolução homogênea, entretanto, nenhuma formulação testada foi considerada semelhante ao medicamento referência, sendo este o único que não apresentou dissolução rápida nesta análise. Outros parâmetros não avaliados pelo estudo podem explicar as diferenças de dissolução encontradas, sendo necessária uma análise de amostras puras, com a padronização dos adjuvantes e com o mesmo mecanismo de preparação das formulações para a obtenção de resultados de dissolução mais conclusivos. As análises de peso médio e doseamento cumpriram com as especificações vigentes da Farmacopeia Brasileira 5ª edição, demonstrando a qualidade das formulações.

Apesar de todas as amostras testadas apresentarem a forma polimórfica que deve estar presente em formulações comercializadas, pela facilidade da carbamazepina em converter para diferentes polimorfos, o constante controle do polimorfismo é uma etapa importante para garantir a qualidade destas formulações.

V. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao professor Dr. O. Bianchi e sua equipe, que gentilmente cederam o Laboratório de Caracterização de Materiais e os equipamentos para a

realização das técnicas pertinentes ao estudo e pelo importante auxílio na interpretação dos resultados.

VI. REFERÊNCIAS

- [1] Aulton, M. E.; *Delineamento de formas farmacêuticas*, 2 ed., Porto Alegre: Artmed, 2005.
- [2] Storpirtis, S.; Gai, M. N.; Campos, D. R.; Gonçalves, J. E.; *Farmacocinética básica e aplicada*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
- [3] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM072866.pdf>, acessada em abril de 2015.
- [4] http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf, acessada em abril de 2015.
- [5] Brunton, L. L. (Org.); *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*, 12 ed., Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012.
- [6] Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R.; *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 413–420.
- [7] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007*. Brasília: Diário Oficial da União, 2007.
- [8] Lacy, C. F.; *Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals*, 21 ed., Ohio, Estados Unidos: Lexi-Comp, 2012.
- [9] Alves, M. C.; Polonini, H. C.; Vaz, U. P.; de Oliveira Ferreira, A.; Brandão M. A. F.; *Rev. Bras. Farm.* **2012**, *93*, 488.
- [10] Llinàs, A.; Goodman, J. M.; *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 200.
- [11] USP. *United States Pharmacopeia*, 32 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011.
- [12] Cuffini, S. L.; Pitaluga, J. R. A.; Tombari, D.; Em *Ciências Farmacêuticas – Biofarmacotécnica*; Storpirtis, S.; Gonçalves, J. E.; Chiann, C.; Gai, M. N., 1 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, cap. 3.
- [13] Araujo, G. L. B.; Pitaluga, J. R. A.; Antonio, S. G.; Santos, C. D. O. P.; Matos, J. D. R.; *Rev. Cienc. Farm. Básica Apl.* **2012**, *33*, 30.
- [14] Singhal, D.; Curatolo, W.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, *56*, 39.
- [15] Fuchs, F. D.; Wannmacher, L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*, 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- [16] Korolkovas, A.; França, F. F. A. C.; *DTG: dicionário terapêutico* Guanabara, Edição 2013/2014, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- [17] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 136, de 29 de maio de 2003*. Brasília: Diário Oficial da União, 2003.
- [18] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 16, de 2 de março de 2007*. Brasília: Diário Oficial da União, 2007.
- [19] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 17, de 2 de março de 2007*. Brasília: Diário Oficial da União, 2007.
- [20] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RE nº 1 de 29 de julho de 2005*. Brasília: Diário Oficial da União, 2005.
- [21] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, v. 1, 5 ed., Brasília: Anvisa, 2010.
- [22] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, v. 2, 5 ed., Brasília: Anvisa, 2010.
- [23] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010*. Brasília: Diário Oficial da União, 2010.
- [24] Khan, K. A.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1975**, *27*, 48–49.
- [25] Gil, E. S.; *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*, 2 ed., São Paulo: Pharmabooks, 2007.
- [26] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *RE nº 899 de 29 de maio de 2003*. Brasília: Diário Oficial da União, 2003.
- [27] Šehić, S.; Betz, G.; Hadžidedić, Š.; El-Arini, S. K.; Leuenberger, H.; *Int. J. Pharm.* **2010**, *386*, 89.
- [28] Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J.; *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 2265–2268.
- [29] Behme, R. J.; Brooke, D.; *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80*, 986.
- [30] Elqidra, R.; Ünlü, N.; Çapan, Y.; Sahin, G.; Dalkara, T.; Hincal, A. A.; *J. Drug Delivery Sci. Technol.* **2004**, *14*, 151.
- [31] Flicker, F.; Eberle, V. A.; Betz, G.; *Int. J. Pharm.* **2011**, *410*, 102.
- [32] Kobayashi, Y.; Ito, S.; Itai, S.; Yamamoto, K.; *Int. J. Pharm.* **2000**, *193*, 141.
- [33] Murphy, D.; Rodríguez-Cintrón, F.; Langevin, B.; Kelly, R. C.; Rodríguez-Hornedo, N.; *Int. J. Pharm.* **2002**, *246*, 127
- [34] Wang, J. T.; Shiu, G. K.; Ting, O. C.; Viswanathan, C. T.; Skelly, J. P.; *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82*, 1002.