

## Monitoramento on-line por espectroscopia Raman e imagem digital da formação de dihidratos de Carbamazepina forma III.

Marco A. S. Farias (PG)\*, Renato L. Carneiro (PQ). \*marco.ufscar@gmail.com

Departamento de Química - Universidade Federal de São Carlos. São Carlos - SP - Brasil

Palavras Chave: Carbamazepina, Raman, MCR-ALS

### Introdução

Carbamazepina (CBZ) é uma droga bem conhecida utilizada no tratamento de Epilepsia e Neuralgia trigeminal<sup>1</sup>. O estudo das transições polimórficas de fármacos se faz necessário por conta da biodisponibilidade das diferentes formas cristalinas que estes podem adquirir<sup>2</sup>. Polimorfos podem se interconverter em processos mediados por solventes, ou ainda por conta de temperatura e estresse mecânico<sup>1</sup>. Por conta da possibilidade de inter-conversão dos polimorfos deve-se realizar um monitoramento para comprovar a forma polimórfica presente no comprimido para que então este possa ser liberado para comercialização<sup>1</sup>. Dentre as técnicas utilizadas para tal monitoramento está a espectroscopia Raman associada ao tratamento de dados de natureza multivariada<sup>3</sup>. Neste trabalho realizou-se o monitoramento on-line da transição polimórfica entre as formas III e dihidratada da Carbamazepina por espectroscopia Raman e resolução multivariada de curvas com quadrados mínimos alternados (MCR-ALS).

### Resultados e Discussão

O monitoramento on-line foi realizado colocando-se a forma III da carbamazepina submersa em água em uma placa de Petrin. Para captura das imagens e dos espectros foi utilizado um microscópio ótico (objetiva de 20x) com câmera digital acoplado a um espectrometro Raman B&W Tec. com laser em 785nm e resolução de 2,2 cm<sup>-1</sup>. Com auxílio do microscópio ótico, focou-se em uma determinada área da placa e iniciou-se a aquisição de espectros simultaneamente à coleta das imagens digitais. Os espectros foram adquiridos a cada 2 minutos, bem como as imagens. Na figura 1 pode-se observar um conjunto de seis imagens que se encontram em ordem de tempo. A primeira imagem à esquerda e acima é referente ao tempo zero de reação, a imagem ao lado direito da primeira é referente ao tempo de 22 minutos de monitoramento, onde começa a ocorrer a transição polimórfica. As imagens na sequência são referentes aos tempos de 24, 26, 32 e 40 minutos, onde a reação atingiu o estado estacionário. Através dos espectros obtidos, foi utilizado o método quimiométrico MCR-ALS para encontrar os espectros puros das formas e também

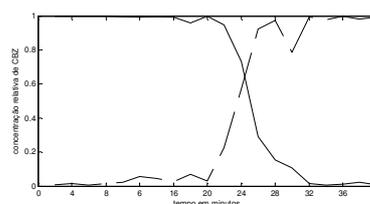
a concentração relativa destas em função do tempo de hidratação.

**Figura 1:** Conjunto de imagens ilustrando a transição polimórfica.



Os pré-tratamentos utilizados foram PCA, para filtrar ruídos recuperando os espectros com 3 componentes principais, foi realizada a primeira derivada para eliminar o efeito de linha base e os espectros foram normalizados afim de eliminar efeitos relacionados à intensidade dos espalhamentos. A figura 2 apresenta a presença relativa da forma III, recuperada pelo MCR-ALS (linha sólida) para a forma dihidratada (linha tracejada). Em 20 minutos começa ocorrer a transição polimórfica e em aproximadamente 28 minutos a transformação dos polimorfos já é completa!

**Figura 2:** Concentração relativa vs tempo reacional.



### Conclusões

A espectroscopia Raman associada ao MCR-ALS demonstra ser uma excelente técnica para monitoramento on-line de transição polimórfica em fármacos. A técnica tem vantagens como: exigir pouca amostra, aquisição rápida de espectro, além de ser uma técnica não destrutiva.

### Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa de doutorado e à FAPESP (proc. 2010/16520-5).

<sup>1</sup> Rustichelli C et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 23. 2000, 41–54.

<sup>2</sup> Otsuka.M. et al. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 17. 2000 145–152.

<sup>3</sup> Gordon K.C., McGoverin C.M. *International Journal of Pharmaceutics* 417. 2011, 151– 162.