

# ESPECTROMETRIA NO INFRAVERMELHO E REDES NEURAIAS APLICADAS A DETERMINAÇÃO DE POLIMORFISMO DE CARBAMAZEPINA.

Anderson Aparecido do Prado<sup>1</sup>, Cesar Mello<sup>2</sup>

Estudante do Curso de Química; e-mail: anderson.quimica@yahoo.com.br<sup>1</sup>

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: camello@umc.br<sup>2</sup>

**Área do Conhecimento:** Biofísica Molecular

**Palavras-chave:** Polimorfismo, Espectrometria, Redes Neurais

## INTRODUÇÃO

A carbamazepina é um agente efetivo para controlar a epilepsia e tratar a nevralgia do trigêmeo, as enfermidades maníacas depressivas e os pacientes que apresentam crises convulsivas generalizadas possui inúmeras formas polimórficas, mas somente algumas são anidras e quatro destas são mais comumente no mercado: Forma I - Triclínica  $\gamma$ , Forma II – Trigonal, Forma III – Monoclínica e Forma IV - Monoclínica de Face Centrada (GALVÃO). Várias moléculas em estado sólido formam uma estrutura cristalina, entre elas a carbamazepina, tendo características físico-químicas particulares, devidos a este arranjo espacial, porém, pode ocorrer diferentes empacotamentos das moléculas, assim, a mesma substância possuirá comportamentos físico-químicos distintos, inerente a sua estrutura tridimensional, e a este fenômeno dá se nome de Polimorfismo (AGUIARA-FROEHLICH-SINIKO). No caso dos fármacos alterações na solubilidade e no ponto de fusão provocado pela diferentes estruturas polimórficas pode acarretar substancialmente na eficiência dos mesmos (SINIKO). Atualmente existem algumas técnicas para a caracterização de polimorfos, como espectroscopia de sólidos (RMN, IV e Raman) e difração de raios-X de sólidos amorfos (AGUIARA-FROEHLICH). A espectrometria por Infravermelho já demonstrou sua eficiência, e é um dos métodos mais indicados para identificação de compostos orgânicos como os fármacos, pois cada molécula absorve a radiação do infravermelho, ocasionando estiramento e desdobram nas ligações das suas estruturas. A leitura de espectrograma geralmente é analisado somente um banda que possui maior intensidade, descartando todos as outras informações presente no mesmo, atualmente as Redes Neutrais aproveitam todos os dados que se encontrar em um espectrograma assim facilitando a determinação de misturas de compostos (FERRÃO; MELLO;BORIN;MARETTO; POPPI) .Análise de dados por redes neurais é uma técnica utilizada na quimiométria para modelamento de dados, tendo a capacidade de implementar computacionalmente uma versão simplificada de neurônios biológicos em forma de algoritmos computacionais (MELLO;CIUFF; NASSAR; RIBEIRO;POPPI).

## OBJETIVOS

A criação de Rede Neural que possibilita a quantificação carbamazepina em formulação contendo diferentes poliformos e excipientes.

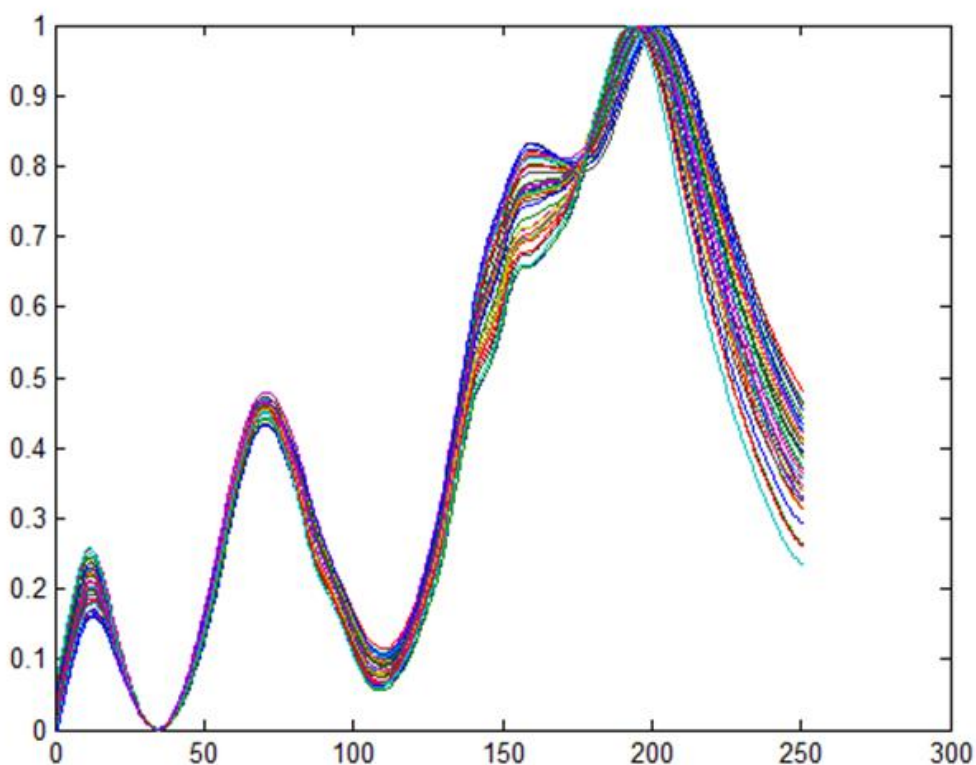
## METODOLOGIA

A carbamazepina fornecida pela empresa Medley foi o polimorfo III, parte desta carbamazepina foi alterada para o polimorfo I por aquecimento a 165°C por 6 horas. A geração dos compostos contendo ambos polimorfos foi feitas com porcentagem que

variam de 0 a 100%, numa variação de percentagem 0,5%. Em cada mistura foram utilizados também excipientes que constam na formulação fármacos de carbamazepina, sendo que para cada 200mg utilizou 52,8mg de Polividona, 14,0mg de Croscamelos de Sódio, 3,4mg de Estearato de Magnésio, e 8,0mg de Celulose Microcristalina. As leituras realizadas em duplicatas por Espectrometria de Infravermelho que abrange a região de 4000 a 650 $\text{cm}^{-1}$ , com 32 leituras por espectro em cada, por técnica de células de KBr, sendo aproximadamente 4% de amostra na célula, gerando um total de 82 amostras para a criação de PLS e Redes Neurais. E outras amostras com concentrações diferentes foram ministradas para a quantificação.

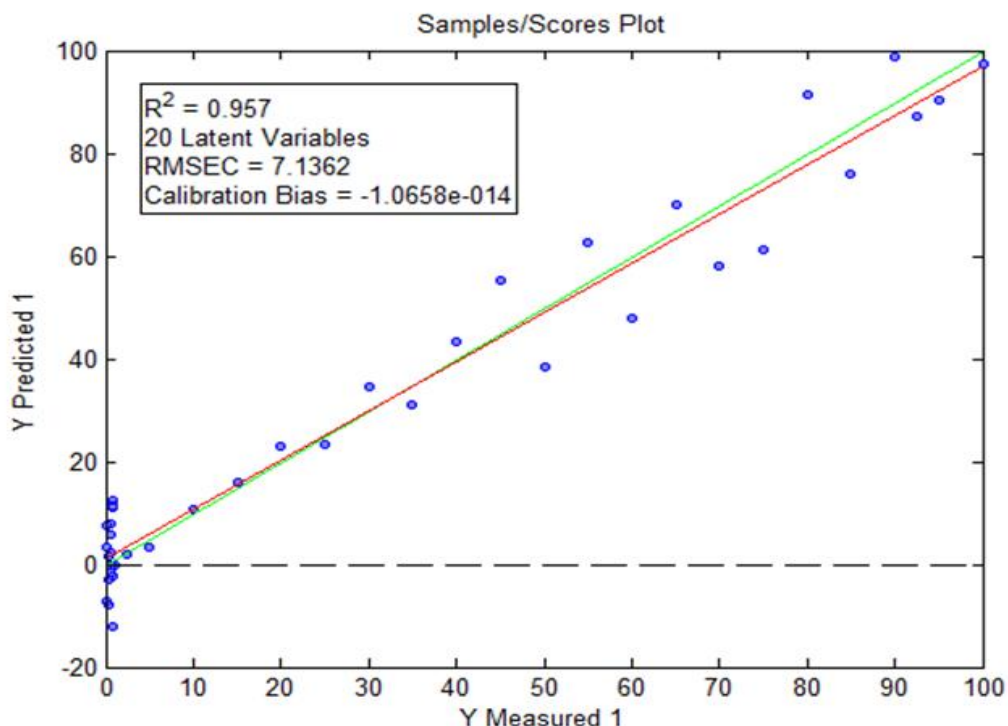
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificou-se que os excipientes utilizados não prejudicaram na quantificação, pois mesmo eles podendo ressaltar em algumas regiões do espectro, como é utilizado todo o espectro ou grande parte dele não houve interferência. Em cada mistura verificou mudanças de bandas em diferentes regiões do Espectro de Infravermelho, produzidas pela alteração da gradual da concentração dos polimorfos da carbamazepina. Ao realizar os tratamentos de dados por PLS e Rede Neural contactou mais claramente a detecção da alteração das misturas como demonstrado na Figura-1.



**Figura 1:** Sobreposição dos Espectros de Infravermelho.

Nos tratamentos de dados tanto por PLS e por Redes Neurais constatou a quantificação de cada um das estruturas polimorfas. Na Figura-2 observa-se o Coeficiente de Determinação que alcançou 0,957, demonstrando a precisão deste método para a quantificação dos polimorfos.



**Figura 2:** Coeficiente de Determinação por PLS

## CONCLUSÕES

A utilização de PLS e Rede Neural a partir de Espectro de Infravermelho podem ser utilizados para a quantificação de polimorfos de carbamazepina de estrutura III e I em mistura contendo excipientes com um Coeficiente de Determinação superior a 0,9.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIARA, M. R. M. P.; GEMAL, SILVA SAN GIL A. L.; R. A., Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. *Quím. Nova* vol.22 n.4 São Paulo July/Aug. 1999.

FROEHLICH, P.E.; GASPAROTTO, F.S., Mebendazol: identificação das formas polimórficas em diferentes matérias-primas e medicamentos (referência e genéricos) disponíveis no mercado nacional, *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 26, n.3, p. 205-210, 2005.

SINIKO, P. J., Física-Farmácia e ciências farmacêuticas, Quinta Edição, ARTEMED Editora S.A., Poro Alegre-RS. Pag. 48-50.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R.; Introdução a Espectroscopia, tradução da quarta edição nort-americana, Editora Cengag Learning, 2010, São Paulo-SP.

FERRÃO, M. F. ; MELLO, C.; BORIN, A.; MARETTO, D. A.; POPPI, R.J., LS-SVM: Uma nova ferramenta quimiométrica para regressão multivariada. Comparação de modelos de regressão LS-SVM e PLS na quantificação de adulterantes em leite em pó empregando NIR, *Quím. Nova* vol.30 no.4 São Paulo July/Aug. 2007

MELLO, C.; SEVÉRII, E.; RICCI, E.; MARANGONI, A.; COELHO, L.; RIBEIRO, D.; POPPI, R.J. Fast differentiation of bacteria causing pharyngitis by low resolution Raman spectroscopy and PLS-discriminant analysis, J. Braz. Chem. Soc. vol.19 no.1 São Paulo 2008

MELLO, C. ; CIUFF, K. J.; NASSAR, E.; RIBEIRO, D; POPPI, R. J.,Two-dimensional low resolution raman spectroscopy applied to fast discrimination of clinically relevant microorganisms: a whole-organism fingerprinting approach, J. Braz. Chem. Soc. vol.17 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2006

GALVÃO, W.G., Carbamazepina no Estado Sólido e Suas Susceptibilidade, Universidade católica de Goiás, Universidade estadual de Goiás, Centro universitário de Anápolis, Goiânia – GO, 2009

### **AGRADECIMENTOS**

Ao CNPQ pela bolsa de IC dentro do programa PIBIC/UMC, a Empresa Medley pelo fornecimento da carbamazepina e dos excipientes. Prof. Dr. Ivarne dos Santos Tersariol pela utilização do Espectrofotômetro de Infravermelho.