

Avaliação da Complexação de Carbamazepina com β -Ciclodextrina e Obtenção em Escala Laboratorial e Semi-Industrial de Complexo em Estado Sólido

Letícia Scherer KOESTER, Clarissa Ruaro XAVIER, Paulo MAYORGA e Valquiria Linck BASSANI*

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS,
Av. Ipiranga 2752, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO. A complexação da carbamazepina (CBZ) com ciclodextrinas tem sido estudada com a finalidade de aumentar a solubilidade e a absorção do fármaco e, com isso, reduzir os efeitos adversos. A principal limitação do emprego da β -ciclodextrina (β CD) é a sua solubilidade reduzida em relação às demais ciclodextrinas. Entretanto, a β CD apresenta menor custo e, portanto, grande viabilidade de aplicação industrial na produção de comprimidos. Com o objetivo de selecionar as condições de complexação de CBZ: β CD para a produção de complexo em escala semi-industrial, foi realizado um delineamento fatorial. Após a seleção das condições de complexação, procedeu-se à produção de complexos em estado sólido por nebulização (*spray-drying*) em escala laboratorial e semi-industrial. Os resultados obtidos no experimento fatorial permitiram determinar que a complexação pode ser realizada em temperatura ambiente (25 °C) e durante 1 dia. Entre as características avaliadas, o complexo obtido por nebulização em escala semi-industrial diferenciou-se daquele produzido em escala laboratorial, apenas no que se refere ao tamanho de partícula do produto obtido, que se apresentou maior na escala semi-industrial (11,7 μ m) em comparação à laboratorial (< 3,4 μ m).

SUMMARY. "Evaluation of Carbamazepine: β -cyclodextrin Complexation and Solid Complex obtainment in Laboratory and Production Scale". Carbamazepine (CBZ) complexation with cyclodextrins has been studied with the aim to improve the drug solubility and absorption and, consequently, reduce side effects. The main limitation of β -cyclodextrin (β CD) use has been its low solubility compared to other cyclodextrins. Nevertheless, β CD presents lower costs and a high feasibility of industrial application in the production of tablets. With the objective to choose the condition for semi-industrial production of CBZ: β CD complexes, a factorial design was made. Following the selection of the conditions for complexation, complexes in solid state were produced by spray-drying in laboratory and production spray-dryers. The results obtained in the factorial design showed that the complexation can be performed at room temperature (25 °C) and during one day. The complex, in the solid form, obtained in the production spray-dryer yielded higher particle size (11.7 μ m) compared to that obtained in the laboratory spray-dryer (< 3.4 μ m).

INTRODUÇÃO

A carbamazepina é um fármaco anticonvulsivante que apresenta baixa hidrossolubilidade (< 200 μ g/ml) e uma absorção limitada pela velocidade de dissolução¹. Por esse motivo, a complexação da carbamazepina com ciclodextrinas tem sido amplamente estudada com o objetivo de melhorar sua solubilidade e absorção. Dentre as ciclodextrinas empregadas, destaca-se a utilização da hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) na obtenção de complexos, os quais

já foram testados em ratos e camundongos², coelhos³ e cães⁴⁻⁶. A complexação da carbamazepina com β -ciclodextrina (β CD) foi estudada por El-Nahhas⁷, que observou um aumento linear da solubilidade do fármaco com o aumento da concentração de β CD.

A utilização de complexos CBZ: β CD tem sido pouco explorada até o momento. Este fato pode ser atribuído à menor hidrossolubilidade da β CD em relação ao seu derivado HP β CD,

PALAVRAS CHAVE: β -ciclodextrina, Carbamazepina, Complexação, Experimento fatorial, Nebulização.
KEY WORDS: β -cyclodextrin, Carbamazepine, Complexation, Factorial design, Spray-drying.

* Autor a quem dirigir a correspondência: E-mail: valqui@farmacia.ufrgs.br

bem como à impossibilidade de aplicação em formas farmacêuticas injetáveis⁸. Entretanto, a β CD apresenta menor custo que a maioria dos demais derivados de ciclodextrinas e, por esse motivo, possui em muitos casos maior viabilidade de aplicação industrial. Cabe mencionar que apenas o complexo CBZ:HP β CD é comercializado pela Sigma Aldrich na forma de pó, com um teor de fármaco de 45 mg/g de complexo⁹.

Em um estudo anterior¹⁰, investigou-se a incorporação de complexos CBZ: β CD em matrizes hidrofílicas de hidroxipropilmetilcelulose. A verificação de que tanto o fármaco quanto a ciclodextrina são liberados da matriz de forma simultânea e prolongada apresenta-se como uma estratégia de obtenção de uma forma farmacêutica comprimido de liberação controlada na qual a carbamazepina liberada tem sua dissolução aumentada pelo uso da ciclodextrina.

Tendo em vista o que foi exposto, cresce o interesse em se estudar formas de viabilizar a utilização de complexos CBZ: β CD na produção industrial de comprimidos de liberação modificada de carbamazepina. Dentro desta lógica, tem-se avaliado a obtenção de complexos em estado sólido por secagem do complexo em dispersão líquida por nebulização, uma vez que esta técnica apresenta numerosas aplicações na indústria farmacêutica, além de ser um processo rápido utilizado na produção de grande volume de material¹¹.

Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a viabilidade de obtenção de complexos por nebulização em escala semi-industrial e comparar as características do produto obtido com as características do produto seco em escala laboratorial. Para o alcance deste objetivo, revela-se importante avaliar os fatores que influenciam a complexação da CBZ com a β CD, que apresentam importância sob o ponto de vista da aplicação industrial, por meio da aplicação de um delineamento fatorial.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

A carbamazepina utilizada foi adquirida da Henrifarma (São Paulo, Brasil). A β CD foi doada pela Roquette (França). Todos os reagentes utilizados possuíam grau p.a.

Doseamento físico-químico da carbamazepina por espectrofotometria no ultravioleta

Os teores de CBZ nos complexos com β CD e nos nebulizados foram avaliados através de método espectrofotométrico no ultravioleta em 286 nm, que utiliza metanol como diluente das amostras. O método foi validado quanto à especificidade, à repetibilidade (CV < 2,29%), à precisão intermediária (CV < 2,04%) e à linearidade ($r^2 > 0,9999$) na faixa de 2 a 24 μ g/mL.

Aplicação de delineamento fatorial na construção do diagrama de solubilidade de complexo carbamazepina:(-ciclodextrina)

A influência de fatores como excesso de carbamazepina, temperatura e tempo de complexação, foi avaliada através de um desenho fatorial¹² do tipo 2³. Cada fator foi avaliado em dois níveis, perfazendo 8 tratamentos comparativos, conforme mostrado na Tabela 1. Cada experimento compreendeu uma faixa de proporções molares 1:0, 1:0,25, 1:0,5 e 1:1 de CBZ: β CD. As suspensões aquosas contendo CBZ e β CD foram mantidas sob agitação em banho-maria IKA RO15 termostaticado, sob as condições estabelecidas no desenho fatorial, e, após o período de tempo estabelecido, foram resfriadas a 25 °C (quando necessário) e filtradas através de papel filtro. Uma alíquota de cada filtrado foi retirada e diluída em metanol, sendo o teor de carbamazepina determinado através de doseamento por espectrofotometria no ultravioleta. O procedimento foi repetido pelo menos três vezes.

Tempo (dias)	Temperatura (°C)			
	25		37	
	Carbamazepina (mM)			
	16	32	16	32
1	1 dia 25 °C 16 mM	1 dia 25 °C 32 mM	1 dia 37 °C 16 mM	1 dia 37 °C 32 mM
2	2 dias 25 °C 16 mM	2 dias 25 °C 32 mM	2 dias 37 °C 16 mM	2 dias 37 °C 32 mM

Tabela 1. Dados do experimento fatorial 2³.

Preparação de solução contendo complexo carbamazepina:(-ciclodextrina

O complexo CBZ:βCD foi preparado na razão molar 1:1, utilizando-se uma concentração de 16 mM de fármaco e ciclodextrina, que foram mantidos sob agitação por 1 dia, em 25 °C. Após este período, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi conduzido, imediatamente, ao processo de secagem por nebulização. Para a secagem em escala laboratorial, foram produzidos 250 mL de solução, enquanto para secagem em escala semi-industrial, foram utilizados 5 litros de solução.

Preparação do complexo carbamazepina:β-ciclodextrina em estado sólido, por nebulização, em escala laboratorial

O produto seco contendo o complexo CBZ:βCD foi produzido por meio de secagem por nebulização de 250 mL da solução aquosa, preparada conforme descrito na seção anterior, utilizando-se Mini *spray-dryer* Büchi 190®. As condições gerais de operação foram: temperatura de entrada do ar de secagem, 140 ± 5 °C; temperatura de saída do ar de secagem, 105 ± 5 °C; fluxo de alimentação da solução, 3 ml/min; pressão de ar comprimido, 200 kPa; diâmetro de abertura do bocal de aspersão, 0,5 mm.

Preparação do complexo carbamazepina:β-ciclodextrina em estado sólido, por nebulização, em escala semi-industrial

O nebulizado contendo o complexo CBZ:βCD foi produzido por meio de secagem por aspersão de 5 litros da solução produzida conforme descrito anteriormente, utilizando-se torre de secagem Niro - Production Minor®. As condições gerais de operação, neste caso, foram: temperatura de entrada do ar de secagem,

130 ± 2 °C; temperatura de saída do ar de secagem, 90 ± 3 °C; fluxo de alimentação da solução, 143 ml/min; velocidade do aspersor rotatório, 10.100 rpm.

Avaliação do rendimento de nebulização

O rendimento do processo de secagem por nebulização foi calculado com base na massa de nebulizado obtida, comparativamente aos sólidos totais (fármaco e ciclodextrina) presentes na solução de alimentação, e expresso em percentual.

Análise granulométrica

A análise granulométrica dos nebulizados foi realizada através da medida do diâmetro de Ferret, de 500 partículas, dispersas sobre lâmina de vidro, em microscópio ótico com ocular, com aumento de quarenta vezes, provido de nônio graduado, com escala de 1 mm, com 100 divisões¹³.

Análise das partículas por microscopia eletrônica

O exame morfológico das partículas do produto obtido por nebulização foi realizado através de microscopia eletrônica de varredura em microscópio eletrônico JSM 5800. As amostras foram distribuídas sobre suportes de metal e revestidas com filme de ouro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os oito experimentos do delineamento fatorial, realizados em triplicata, permitiram a construção de diagramas de solubilidade de Higuchi e Connors¹⁴, conforme mostrado na Figura 1.

Os fatores estudados foram excesso de CBZ (16 e 32 mM), temperatura de complexação (25 e 37 °C) e tempo de complexação (1 e 2 dias).

Conforme pode ser observado, quando a CBZ foi utilizada em uma concentração de 16

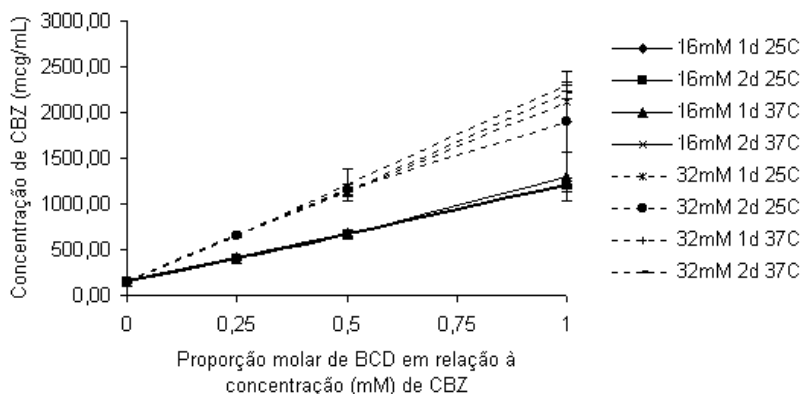


Figura 1. Diagrama de solubilidade da carbamazepina (CBZ) com β-ciclodextrina (BCD).

Causas da variação	GL	SQ	QM	F
A (Número de dias)	1	50784,00	50784,00	1,56
B (Temperatura)	1	146953,50	146953,50	4,51*
C (Excesso de CBZ)	1	4921392,67	4921392,67	150,99**
Interação				
A x B	1	748,17	748,17	0,02
A x C	1	19494,00	19494,00	0,60
B x C	1	63860,17	63860,17	1,96
A x B x C	1	22064,83	22064,83	0,68
Tratamentos	7	5225297,33	746471,05	22,90
Resíduo	16	521494,67	32593,42	
TOTAL	23	5746792,00		

Tabela 2. Análise de variância dos efeitos e interações para a solubilidade máxima de CBZ em cada experimento. **GL:** graus de liberdade; **SQ:** soma de quadrados; **QM:** quadrado médio.

$$F_{\text{crítico}}(1,16): \alpha_{0,05} = 4,49^* \quad \alpha_{0,01} = 8,53^{**}.$$

mM, o que corresponde à cerca de 19 vezes a sua solubilidade em água, observa-se um aumento da solubilidade de aproximadamente 8 vezes. Quando uma concentração de 32 mM foi utilizada (cerca de 38 vezes a solubilidade limite da CBZ em água), o incremento de solubilidade do fármaco foi de aproximadamente 14 vezes.

A análise de variância dos dados é apresentada na Tabela 2. Foi utilizado no cálculo o valor máximo de concentração de CBZ, em (g/ml), obtido em cada diagrama de solubilidade.

Através da análise de variância é possível observar que o fator que apresentou maior influência sobre a solubilidade da CBZ foi o excesso de fármaco empregado na complexação. A temperatura de complexação foi também significativa ($\alpha = 5\%$). Os valores das interações duplas e tripla não foram significativos. Entretanto, analisando-se o gráfico da Figura 1, e considerando que o efeito da concentração de CBZ empregada foi mais de 30 vezes superior ao causado pela temperatura de complexação, pode-se dizer que a temperatura não possui um efeito tecnologicamente importante sobre o incremento da solubilidade do fármaco.

Tendo em vista que os fatores temperatura e tempo de complexação estudados não têm influência tecnológica significativa sobre a complexação da CBZ com a β CD, determinou-se que a complexação poderia ser realizada a 25 °C durante apenas 1 dia.

Se a temperatura e o tempo de complexação estavam definidos, restava ainda escolher a pro-

porção molar CBZ: β CD a ser utilizada na produção dos produtos secos por nebulização. Se por um lado, o emprego de maior quantidade de fármaco (32 mM) conduzia à obtenção de uma maior concentração de CBZ no complexo líquido, pela lógica da complexação com ciclodextrinas, a proporção de β CD no meio líquido poderia ser também elevada devido a um deslocamento de equilíbrio. Neste sentido, estudos preliminares foram realizados, preparando-se complexos em meio líquido nas proporções 32 mM: 16 mM, 32 mM : 32 mM e 16 mM : 16 mM de CBZ: β CD. Após a filtração, estas soluções apresentaram teores de sólidos totais de 1,6%, 3,2% e 1,7 % (CV < 1,3%), respectivamente. Nos nebulizados, os teores de fármaco encontrados foram, respectivamente, 6,3 %, 6,0% e 10,2% (CV < 1,6%). Com base nestes resultados, e na verificação de que a proporção 16 mM : 16mM de CBZ: β CD foi a que apresentou a maior solubilização e, portanto, a maior concentração de fármaco no produto seco, esta razão molar foi escolhida para a produção de nebulizado em escala semi-industrial.

A análise macroscópica das partículas secas por nebulização obtidos em Mini *spray-dryer* Büchi 190[®] mostrou tratar-se de um pó branco, com aspecto pulveroso fino, com formação de pequenos aglomerados. O produto seco por nebulização no equipamento Niro - Production Minor[®] apresentou características macroscópicas semelhantes, sendo constituído por um pó branco, de aspecto pulveroso fino, mas com tendên-

cia a formar aglomerados maiores. Os resultados da avaliação do rendimento de nebulização, teor de fármaco e tamanho médio de partícula encontram-se resumidos na Tabela 3. As soluções de complexo CBZ:βCD utilizadas para a preparação dos nebulizados em escala laboratorial e semi-industrial apresentavam baixos teores de sólidos totais: 1,72% e 1,75%, respectivamente.

Conforme pode ser observado na Tabela 3, os rendimentos obtidos pelos dois equipamentos foram praticamente iguais. O teor de fármaco em cada nebulizado também apresentou-se semelhante. Entretanto, foi observado um au-

mento do tamanho médio de partícula para o nebulizado produzido no equipamento Niro - Production Minor®, o que foi atribuído à formação de gotículas maiores pelo atomizador em disco que compõe o equipamento Niro®, em comparação às produzidas pelo aspersor pneumático do Mini *spray-dryer* Büchi 190®. Este resultado foi semelhante ao observado por Foster e Leatherman¹⁵, na produção de pós de caseína e somatotropina bovina, por nebulização, utilizando-se equipamentos de diferentes capacidades de produção.

O aumento do tamanho médio de partícula

	Mini spray-dryer Büchi 190®	Niro - Production Minor®
Rendimento de nebulização (%)	58	59
Teor de fármaco (%)	10,2 ± 0,08	9,7 ± 0,08
Tamanho médio de partícula μ(m)	< 3,4*	11,7 ± 4,51

Tabela 3. Resultados da caracterização dos produtos nebulizados.

* Não pode ser realizado pela técnica de microscopia ótica.

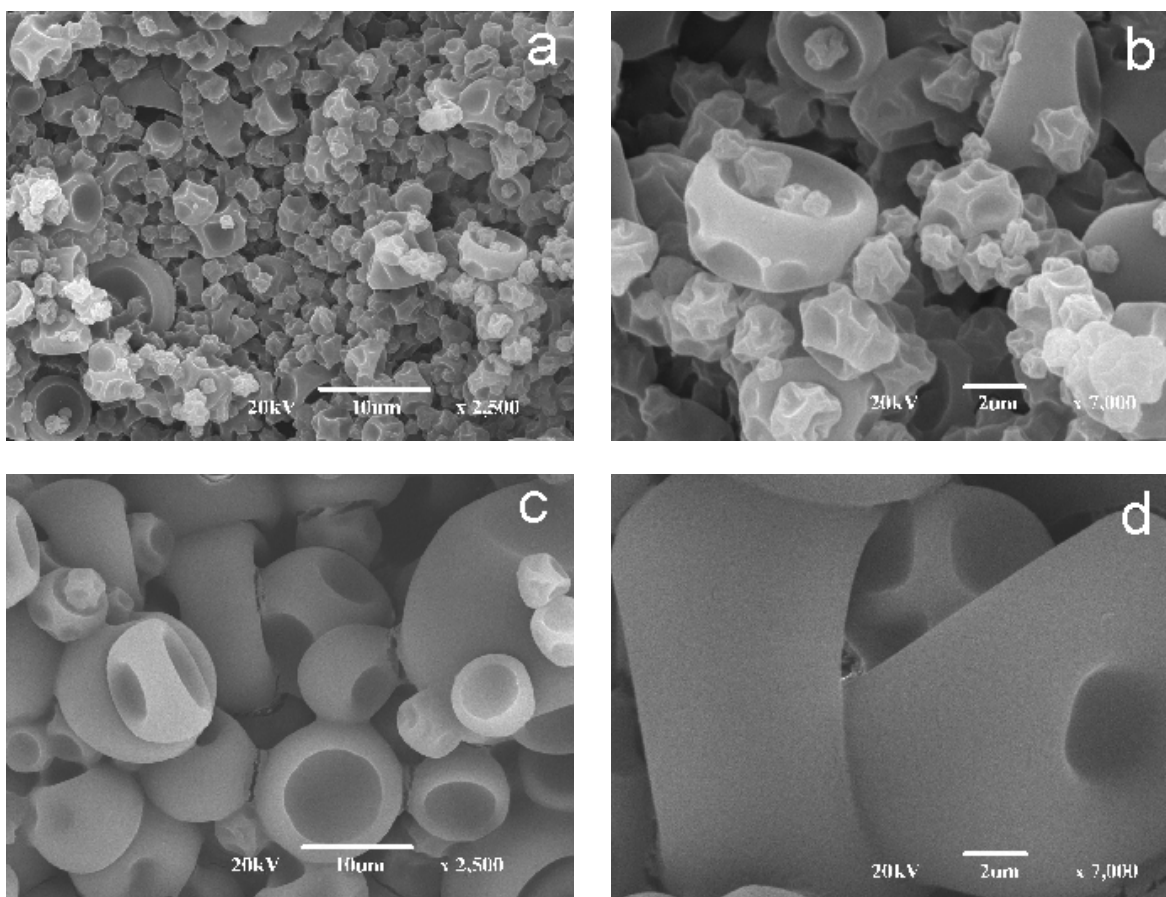


Figura 2. Fotomicroscopias do nebulizado obtido no Mini *spray-dryer* Büchi 190®, em aumentos de 2500 vezes (A) e 7000 vezes (B), e do nebulizado obtido no equipamento Niro Production Minor®, em aumentos de 2500 vezes (C) e 7000 vezes (D).

foi confirmado através de análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura, apresentada na Figura 2. A análise microscópica revelou a formação de partículas relativamente esféricas, de superfície lisa, murchas e, portanto, provavelmente ocas, em ambos nebulizados. Logo, a morfologia dos nebulizados obtidos em escala laboratorial e semi-industrial parece ter se diferenciado apenas em relação ao tamanho de partícula obtido.

CONCLUSÕES

Através da utilização de delineamento fatorial foi possível avaliar o efeito de três tipos de tratamentos, ou seja, variação de temperatura, variação de tempo e variação de concentração de CBZ, na complexação da CBZ com a β CD. Essa abordagem tem sido pouco utilizada no estudo da complexação fármaco:ciclodextrina e, como foi demonstrado, poderia ser mais explorada, pois permite a obtenção de diversas infor-

mações com um número reduzido de experimentos.

O complexo obtido por nebulização em escala semi-industrial apresenta um tamanho médio de partícula superior ao apresentado pelo produzido em escala laboratorial. Entretanto, outros aspectos tais como rendimentos de nebulização e morfologia dos produtos obtidos foram semelhantes, e demonstram a viabilidade de obtenção de complexo CBZ: β CD por meio de nebulização em escala semi-industrial. Ainda, este incremento do tamanho de partícula pode ocasionar uma melhoria das propriedades de compressão, permitindo um aumento do teor de complexo presente nas matrizes hidrofílicas.

Agradecimentos. Os autores agradecem ao apoio da CAPES, na forma de bolsa de mestrado e doutorado, bem como o suporte financeiro do CNPq e FAPERGS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy, R.H., A.J. Wilensky & G.D. Anderson (1992) "Carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, and ethosuximide" en "Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring" 3rd. ed. (Evans, W.E., J.J. Schentag & W.J. Jusko, Eds.), Applied Therapeutics, Vancouver, págs 26-1 - 26-29.
2. Brewster, M.E., W.R. Anderson, K.S. Estes & N. Bodor (1991) *J. Pharm. Sci.* **80**: 380-3.
3. El-Zein, H., L. Riad & A.A. El-Bary (1998) *Int. J. Pharm.* **168**: 209-20.
4. Betlach, C.J., M.A. Gonzales, B. McKiernan, C. Neff-Davis & N. Bodor (1993) *J. Pharm. Sci.* **82**: 1058-60.
5. Löscher, W., D. Hönack, A. Richter, H.-U. Schulz, M. Schürer, R. Düsing & M.E. Brewster (1995) *Epilepsia* **36**: 255-61.
6. Brewster, M.E., W.R. Anderson, D. Meinsma, D. Moreno, A.I. Webb, L. Pablo, K.S. Estes, H. Derendorf, N. Bodor, R. Sawchuk, B. Cheung & E. Pop (1997) *J. Pharm. Sci.* **86**: 335-9.
7. El-Nahas, S.A. (1999) *Pharmazie* **51**: 960-3.
8. Szenté, L. & J. Szejtli (1999) *Adv. Drug Del. Rev.* **36**: 17-28.
9. Disponível na internet em: <http://www.sigma-aldrich.com> em 17 de agosto de 2003.
10. Koester, L.S., C.R. Xavier, P. Mayorga & V.L. Bassani (2003) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **55**: 85-91.
11. Masters, K. (1976) "Spray-drying", 2nd ed., John Wiley & Sons, New York.
12. Vieira, S. & R. Hoffmann (1989) "Estatística Experimental", Atlas, São Paulo, págs.105-22.
13. Lantz, R.J.Jr. (1990) "Size reduction" en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", 2nd ed. (Lieberman, H.A., L.S. Lachman & J.B. Schwartz, Eds.), Marcel Dekker, New York, Vol. 2, págs 173-4.
14. Higuchi, T. & K. Connors (1965) *Adv. Anal. Chem. Instr.* **4**: 117-212.
15. Foster, T.P. & M.W. Leatherman (1995) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21**: 1705-23.