

Identificación de polimorfos de carbamazepina en muestras de materia prima con las que se elaboraron productos comercializados en Argentina

Identification of carbamazepine polymorphs in raw material samples used in the manufacture of products marketed in Argentina

Eliana Pasquini¹ 

Melina Dal Mas¹ 

Ana Pointner¹ 

Marina Saavedra¹ 

Valeria Soria¹ 

Marianela Polanco Jaymes¹ 

María Vallese¹ 

Verónica Llauro¹ 

¹Servicio de Sustancias de Referencia; Laboratorio Nacional de Control; Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo; Instituto Nacional de Medicamentos; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Buenos Aires, Argentina.

✉ Servicio de Sustancias de Referencia

sr@anmat.gob.ar

Recibido: 6 de noviembre de 2024

Aprobado: 20 de mayo de 2025

Publicado: 18 de junio de 2025

RESUMEN

El fenómeno de polimorfismo de los ingredientes farmacéuticos activos presentes en los medicamentos es de especial interés para la salud humana, ya que se relaciona directamente con la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. Es de suma importancia que se estudien y se conozcan sus posibles transformaciones cristalinas para poder controlarlas o prevenirlas. La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico de estrecho rango terapéutico. Sus diferentes formas cristalinas (polimorfos) traen aparejadas variaciones de la disolución en el organismo, modificando así la farmacocinética y farmacodinamia, y, en consecuencia, su acción farmacológica. Al momento se conocen cinco formas polimórficas anhidras de carbamazepina, pero sólo la forma III debe utilizarse en las formulaciones farmacéuticas. En este trabajo se analizaron, a través de las metodologías de calorimetría diferencial de barrido, espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier y microscopía óptica de platina calentable, los polimorfos presentes en diferentes lotes de materia prima de carbamazepina, utilizados en la elaboración de productos comercializados y vigentes en el mercado nacional.

Palabras clave: carbamazepina; cristales polimórficos; espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier; rastreo diferencial de calorimetría.

ABSTRACT

The phenomenon of polymorphism in active pharmaceutical ingredients is of particular relevance to human health, as it is directly related to the bioavailability of the drug in the body. It is essential to study and know their possible crystalline transformations in order to control or prevent them. Carbamazepine is an antiepileptic drug with a narrow therapeutic range. Its various crystalline forms (polymorphs) result in differences in dissolution behavior, thus altering its pharmacokinetics and pharmacodynamics, and consequently, its pharmacological effect. Five anhydrous polymorphic forms of carbamazepine are currently known, but only form III is suitable for use in pharmaceutical formulations. In this study, the polymorphs present in different batches of carbamazepine raw material, used in the manufacture of products currently available on the national market, were analyzed using Differential Scanning Calorimetry (DSC), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), and Hot Stage Optical Microscopy.

Keywords: carbamazepine; polymorphic crystals; spectroscopy, Fourier transform infrared; calorimetry, differential scanning.



Esta obra está bajo una licencia [Creative Commons Atribución 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY 4.0).

Introducción

El polimorfismo es un fenómeno en el que una sustancia puede existir en más de una forma cristalina; es decir, el mismo compuesto químico puede cambiar la disposición espacial de sus moléculas, permitiendo variaciones en la manera de apilarse y empaquetarse^[1]. Cada forma cristalina tiene una estructura única, lo que le confiere propiedades físicas y químicas distintivas a la sustancia. Entre las características que pueden variar se encuentran el punto de fusión, la solubilidad, el aspecto, la densidad, la actividad óptica, la tendencia higroscópica y la estabilidad térmica. Por ello y dado que un cambio en las propiedades físicas puede modificar, entre otras cosas, la biodisponibilidad del fármaco en el organismo y la estabilidad del producto en el tiempo, lo que a su vez puede modificar tanto su acción farmacológica como sus posibles efectos adversos o tóxicos^[2,3] resulta fundamental conocer previamente las posibles formas polimórficas de un principio activo para el desarrollo y elaboración de un medicamento.

Respecto a las energías cristalinas, en general varían muy poco entre polimorfos por lo que pueden convertirse uno en otro bajo circunstancias habituales (ej: durante la compresión de los medicamentos o durante su almacenamiento) resultando difícil, en muchas ocasiones, obtener una única forma polimórfica^[1,4].

Por otro lado, cuando la sustancia cristaliza y el solvente queda presente en la misma red cristalina se forman los llamados hidratos y solvatos, dependiendo si el solvente presente es agua o no. Comúnmente suele utilizarse el término pseudopolimorfismo para referirse a ellos^[5]. En la elaboración de productos farmacéuticos el agua es el disolvente por excelencia por lo cual es muy frecuente la utilización de principios activos como hidratos, con propiedades fisicoquímicas diferentes a sus correspondientes formas anhidras^[1,2,6].

Un compuesto químico también puede existir en un estado sólido amorfo, el cual se distingue por una solidificación desorganizada

de las moléculas que componen su estructura. Aunque los sólidos amorfos ofrecen propiedades valiosas desde la perspectiva farmacéutica, como una mayor solubilidad, también pueden presentar desventajas como una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar^[2,6].

La mayor preocupación que conlleva la presencia de polimorfismo en los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) de los medicamentos es la variación en la biodisponibilidad pudiendo traer aparejado concentraciones plasmáticas sub o supraterapéuticas.

Dado que el polimorfismo influye directamente en las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, es fundamental examinar cómo este fenómeno se manifiesta en fármacos específicos. En este contexto, la carbamazepina (CBZ) presenta diversas formas polimórficas que pueden afectar su biodisponibilidad y, por ende, su eficacia terapéutica.

La carbamazepina (5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida) es un compuesto de origen sintético, biológicamente activo, perteneciente a la clase de anticonvulsivantes (**Figura 1**)^[7]. Es el medicamento de mayor elección en el tratamiento de epilepsias, convulsiones, neuralgias, enfermedades maniaco depresivas y trastornos graves de conducta. Esta sustancia presenta baja solubilidad y estrecho rango terapéutico, lo que implica que pequeñas variaciones en la concentración plasmática pueden provocar serias fallas terapéuticas o reacciones adversas graves, esto hace que sea de suma importancia la identificación de los polimorfos presentes, ya que impactarían directamente en su biodisponibilidad^[3].

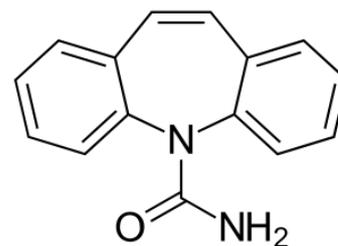


Figura 1: Estructura química de la carbamazepina.

Para este fármaco, se han descrito al menos cinco formas polimórficas anhidras, las cuales ya se han caracterizado estructuralmente por difracción de rayos X. La forma I cristaliza en el sistema cristalino triclinico, la forma II cristaliza en el sistema trigonal, las formas III y IV cristalizan en el sistema cristalino monoclinico, mientras que la forma V pertenece al sistema cristalino ortorrómbico^[8,9].

La forma I es la más comúnmente obtenida en los procesos de producción y almacenamiento siendo la más estable a altas temperaturas. La forma II es metaestable y se convierte a la forma I luego de su exposición al calor o a la humedad, es la menos deseable en los procesos de producción y uso farmacéutico. La forma III es la más soluble y con mejores características de disolución. La forma IV es rara y la V es obtenida por alta presión en condiciones extremas^[9,10]. Ciertos resultados analíticos sugieren la existencia de la formación de cristales mixtos^[11,12]. En otros reportes también se describieron formas cristalinas del dihidrato y solvato^[3,13].

La denominación de los polimorfos de CBZ ha generado mucha confusión a lo largo del tiempo. En el presente artículo tomaremos la nomenclatura descrita por Adam Grzesiak y su equipo según el trabajo realizado en el año 2003^[13].

El proceso de cristalización de la CBZ está frecuentemente influenciado por la presencia de agua o humedad, lo que puede resultar en la formación de hidratos cristalinos no deseados. Esto afecta sus propiedades físicas y, por ende, su calidad, eficacia y seguridad en las formulaciones. Es por eso que el control del polimorfismo durante la cristalización es un desafío importante para la industria farmacéutica^[14].

El propósito del presente trabajo fue identificar los polimorfos de CBZ presentes en materias primas con las que fueron elaborados productos farmacéuticos del mercado nacional.

Materiales y métodos

En el mes de julio de 2022 se realizaron inspecciones a los cinco laboratorios elaboradores de especialidades medicinales que contienen como principio activo CBZ. En cada uno de estos establecimientos se muestrearon dos lotes de materia prima de productos vigentes en el mercado. A los fines de esta publicación se identificó a cada laboratorio con las letras A, B, C, D y E.

Se analizó cada lote de materia prima en estado tal cual para lograr la identificación de la o las formas cristalinas presentes en cada muestra, utilizando las técnicas de calorimetría diferencial de barrido (DSC, Differential Scanning Calorimetry), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR, Fourier Transform Infrared Spectrophotometry) y microscopía óptica de platina calentable. Se enfocó el análisis en la búsqueda de las formas I, II, III y IV de CBZ, dejando de lado la forma V ya que la misma es obtenida en condiciones extremas.

Calorimetría diferencial de barrido

Para el ensayo se utilizó un calorímetro diferencial de barrido (Mettler Toledo, modelo DSC 821^e), previamente verificado con estándares de indio y de zinc. Las muestras de sustancia tal cual, de aproximadamente 4 mg, se colocaron en crisoles estándar de aluminio cerrados con crimpadora. El comportamiento térmico de las muestras se estudió sin atmósfera de nitrógeno a dos velocidades de calentamiento (10 y 40 °C por minuto), en un rango de temperatura de 50 °C a 230 °C^[5, 6].

Espectroscopía infrarroja

Se utilizó un espectrofotómetro FTIR (Perkin-Elmer Spectrum Two), equipado con un detector de sulfato deuterado de triglicina (DTGS). El rango de escaneo fue de 400 a 4000 cm⁻¹, utilizando dos escaneos por espectro con una resolución de 4 cm⁻¹. Los espectros se obtuvieron en el modo de transmisión en fase sólida con discos de bromuro de potasio y en suspensión con nujol;

y en modo de reflexión atenuada total universal (UATR) con la sustancia tal cual^[6,15].

Se utilizó la estimación semicuantitativa a través de dos tipos de cálculos, aplicada según Borka L. *et al.* en 1992, para poder diferenciar los polimorfos I y III en los espectros obtenidos en fase sólida con disco de bromuro de potasio. La forma I evidencia un aumento de un pequeño pico existente a 1273 cm^{-1} y un nuevo pico a 955 cm^{-1} ^[16].

Para el primer cálculo se trazó una línea entre la absorción máxima a 1320 cm^{-1} y a 1250 cm^{-1} y otra línea entre la absorción mínima a 1285 cm^{-1} y a 1262 cm^{-1} . Luego se midió la distancia entre estas dos líneas a 1273 cm^{-1} obteniéndose el valor *a* en mm y la altura del pico que aparece a 1273 cm^{-1} obteniéndose en valor *b* en mm. Y por último se dividió *a* por *b*. Valores cercanos a 6 de este cociente corresponden a la forma III pura y valores cercanos a 1,5 corresponden a la forma I pura (Figura 2-1).

El segundo cálculo indica, mediante la relación del aumento de la intensidad del pico a 955 cm^{-1} con el pico de intensidad constante a 1045 cm^{-1} , la presencia o ausencia de la forma I. En una relación inicial de 10 ($1045/955\text{ cm}^{-1}$) este pico aumenta pasando a una relación de 0,7 a medida que la forma III se transforma en la forma I pura (Figura 2-2).

Microscopía óptica de platina calentable

Se utilizó un microscopio óptico con platina calentable (Karl Zeiss, modelo Axioscop), módulo de calentamiento (Linkam TMS 92 y cámara Axiocam 208 color). Se aplicó una rampa de calentamiento de 80 °C por minuto hasta 140 °C y de 3 °C por minuto hasta 200 °C . Se observó también la recristalización de la sustancia al enfriarse la platina libremente.

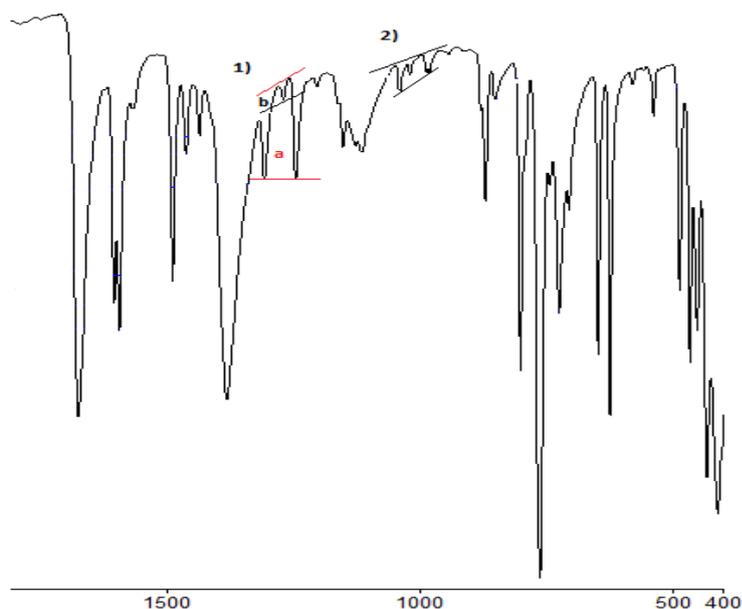


Figura 2: Espectros FTIR utilizados para la estimación semicuantitativa de los polimorfos I y III de carbamazepina en fase sólida mediante disco de bromuro de potasio. **1)** El primer cálculo compara la relación entre la distancia de absorción a 1273 cm^{-1} y la altura del pico en ese mismo punto, permitiendo diferenciar entre la forma III pura (valores cercanos a 6) y la forma I pura (valores cercanos a 1,5). **2)** El segundo cálculo evalúa la relación de intensidades entre los picos a 1045 cm^{-1} y 955 cm^{-1} ; una relación inicial de 10 disminuye hasta 0,7 a medida que la forma III se transforma en la forma I pura, indicando la presencia o ausencia de la forma I.

Resultados y discusión

El análisis térmico de todas las muestras mediante DSC permitió descartar la presencia de dos polimorfos, el II y el IV. Esto se debe a que la forma II no presenta fusión, sino una transformación entre 135 y 170 °C, seguida por la fusión de la nueva fase entre 188 y 192 °C. En el caso de la forma IV, debería mostrarse una fusión y cristalización parcial de la nueva forma entre 178 y 187 °C, temperaturas significativamente más altas que las de transición de las formas II o III.

La forma I no presenta transformaciones y funde entre 189 y 193 °C. En contraste, la forma III funde y cristaliza casi simultáneamente entre 162 y 175 °C, para luego fundirse la nueva forma entre 189 y 193 °C^[8,17].

Por lo tanto, los termogramas obtenidos en todas las muestras coinciden con el perfil de la forma polimórfica III, aunque no se puede asegurar si está puro o en mezcla con la forma I.

Al analizar los termogramas obtenidos a una velocidad de calentamiento de 40 °C por minuto se observó la endoterma de fusión del polimorfo III, seguida de una leve exoterma de recristalización en la que la forma III cristaliza en la forma I, con posterior endoterma de fusión del polimorfo I (**Figura 3-a**).

Por otro lado, en las corridas realizadas a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto se observó una gran disminución de la primera endoterma de fusión y desaparición de la exoterma de recristalización. Esto se debe a que a velocidades más bajas hay más tiempo para la transformación de una forma polimórfica a otra y la misma se va produciendo durante el calentamiento, de manera que cuando llega a la temperatura de fusión del polimorfo III se encuentra transformado, prácticamente en su totalidad, en la forma I (**Figura 3-b**).

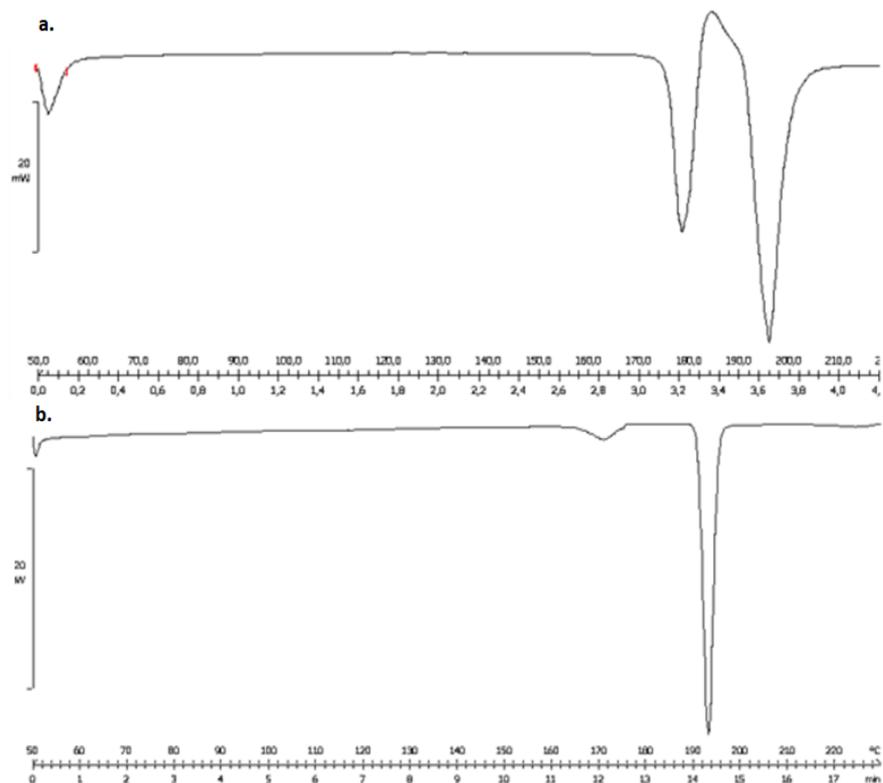


Figura 3: Termogramas de DSC obtenidos de una muestra de CBZ. a. Corrida a una velocidad de 40 °C por minuto. b. Corrida a una velocidad de 10 °C por minuto.

Respecto del estudio por microscopía óptica de las muestras, según lo reportado en bibliografía, es de esperarse que el polimorfo III presente cristales con formas prismáticas, mientras que para el polimorfo I los cristales deben presentar forma de agujas^[18]. En el presente estudio no se observaron diferentes hábitos cristalinos, por lo tanto, no se pudo asignar una forma específica a cada lote. Sin embargo, al someter las muestras a calentamiento se observó, en todos los casos, una transformación a agujas, características de la forma I. Estas agujas no estaban presentes previo a la aplicación de temperatura, lo que podría indicar la existencia mayoritaria de la forma III en los lotes muestreados. A su vez,

los diferentes hábitos cristalinos previo al calentamiento podrían corresponderse con diferentes tamaños de partícula.

Para darle mayor confiabilidad a los resultados obtenidos, se analizaron las muestras en FTIR comparando exhaustivamente entre las formas I y III, sólo en los espectros obtenidos con el disco de bromuro de potasio con el disco de bromuro de potasio (Figura 4)^[17,19]. Los espectros obtenidos en suspensión con nujol y por UATR se utilizaron como información complementaria.

A partir de los espectros obtenidos de cada muestra se evaluó la presencia de los picos característicos (Tablas 1, 2 y 3).

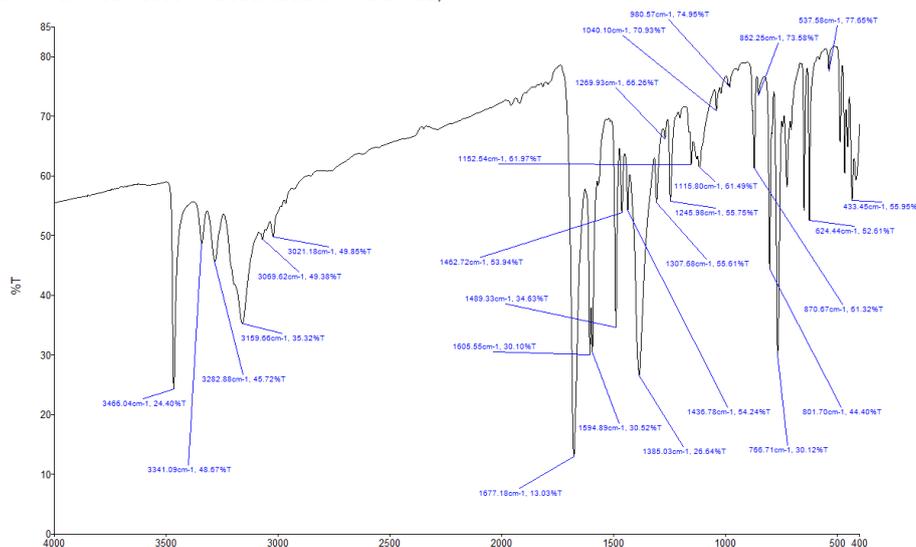


Figura 4: Espectro FTIR de CBZ obtenido en fase sólida con disco de bromuro de potasio.

TABLA 1: RESULTADOS DE FTIR EN DISCO DE BROMURO DE POTASIO. ZONA 3500 A 1600 CM⁻¹.

ZONA	3500 - 3392 cm ⁻¹		3244 - 3087 cm ⁻¹		1731 - 1629 cm ⁻¹	
POLIMORFO	I	III	I	III	I	III
EXPECTATIVA	3485	3466	3193 y 3151	3161	1688 intenso	1677 intenso
Lab. A - Lote 1		3466		3159		1677
Lab. A - Lote 2		3466		3159		1677
Lab. B - Lote 1		3466		3160		1678
Lab. B - Lote 2		3466		3160		1678
Lab. C - Lote 1		3466		3160		1677
Lab. C - Lote 2		3466		3160		1677
Lab. D - Lote 1		3466		3160		1677
Lab. D - Lote 2		3466		3158		1677
Lab. E - Lote 1		3466		3159		1677
Lab. E - Lote 2		3466		3158		1677
USP lote I1		3466		3159		1677
INAME Lote 2038		3466		3159		1677

TABLA 2: RESULTADOS DE FTIR EN DISCO DE BROMURO DE POTASIO. ZONA 1500 A 900 CM⁻¹.

ZONA	1427 - 1317 cm ⁻¹		1317 - 1190 cm ⁻¹		1048 - 922 cm ⁻¹	
	I	III	I	III	I	III
EXPECTATIVA	1396 intenso	1386 intenso	5 picos 1305, 1271, 1251, 1218 y 1206	4 picos 1307, 1270, 1246 y 1203	6 picos leves con máx. a 1039 y 954	5 picos leves con máx. a 1040
Lab. A - Lote 1		1384		1307, ~1270, 1245 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. A - Lote 2		1384		1307, ~1270, 1246 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. B - Lote 1		1385		1307, 1270, 1246 y 1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. B - Lote 2		1385		1307, 1270, 1246 y 1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. C - Lote 1		1385		1307, 1270, 1246 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. C - Lote 2		1385		1307, ~1270, 1246 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. D - Lote 1		1385		1308, 1270, 1246 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. D - Lote 2		1384		1307, 1270, 1246 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. E - Lote 1		1384		1307, 1270, 1245 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
Lab. E - Lote 2		1384		1307, 1270, 1245 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
USP lote I1		1384		1307, ~1270, 1245 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040
INAME Lote 2038		1385		1308, 1270, 1246 y ~1203		5 picos leves con máx. a 1040

TABLA 3: RESULTADOS DE FTIR EN DISCO DE BROMURO DE POTASIO. ZONA 900 A 600 CM⁻¹. (**) A SIMPLE VISTA SE VEN DOS PICOS PERO AL AMPLIAR EL MAYOR PRESENTA UN HOMBRO. (***) A SIMPLE VISTA SE VEN CUATRO O TRES INTENSOS Y UNO O DOS PEQUEÑOS, PERO AL AMPLIAR UNO DE ELLOS PRESENTA UN HOMBRO.

ZONA	922 - 828 cm ⁻¹		828 - 667 cm ⁻¹	
	I	III	I	III
EXPECTATIVA	876 y 853	3 picos con máx. a 870 (**)	6 picos con máx. a 773	6 picos con máx. a 767 (***)
Lab. A - Lote 1		2 picos con máx. a 870		4 picos con máx. a 764
Lab. A - Lote 2		2 picos con máx. a 870		4 picos con máx. a 764
Lab. B - Lote 1		2 picos con máx. a 870		5 picos con máx. a 764
Lab. B - Lote 2		2 picos con máx. a 870		5 picos con máx. a 764
Lab. C - Lote 1		2 picos con máx. a 870		5 picos con máx. a 764
Lab. C - Lote 2		2 picos con máx. a 870		5 picos con máx. a 764
Lab. D - Lote 1		2 picos con máx. a 871		5 picos con máx. a 767
Lab. D - Lote 2		2 picos con máx. a 870		5 picos con máx. a 765
Lab. E - Lote 1		2 picos con máx. a 870		4 picos con máx. a 764
Lab. E - Lote 2		2 picos con máx. a 870		4 picos con máx. a 764
USP lote I1		2 picos con máx. a 870		4 picos con máx. a 764
INAME Lote 2038		2 picos con máx. a 871		4 picos con máx. a 766

Continuando con el análisis de los espectros obtenidos de cada muestra, se realizó la estimación semicuantitativa a través del cálculo I y II a partir de la relación entre las líneas trazadas a las longitudes indicadas. Los valores obtenidos se expresan en la **Tabla 4**.

De la estimación 1 puede observarse que todos los valores obtenidos son cercanos a 6, lo que nos permite inferir la presencia mayoritaria de la fase III. La estimación 2 no es muy concluyente ya que se obtuvieron valores intermedios entre ambos extremos.

TABLA 4: RESULTADOS SEMICUANTITATIVOS DE FTIR EN DISCO DE BROMURO DE POTASIO.

CÁLCULO	1		2	
	I	III	I	III
EXPECTATIVA	Valores ~ 1,5	Valores ~ 6	Valores ~ 0,7	Valores ~ 10
Lab. A - Lote 1		4,6	4,0	
Lab. A - Lote 2		5,3	5,0	
Lab. B - Lote 1		4,3		5,5
Lab. B - Lote 2		4,3		6,0
Lab. C - Lote 1		5,3	4,7	
Lab. C - Lote 2		6,0		6,0
Lab. D - Lote 1		5,3		6,0
Lab. D - Lote 2		5,3		7,0
Lab. E - Lote 1		5,8	4,5	
Lab. E - Lote 2		5,4		6,0
USP lote I1		4,8	4,3	
INAME Lote 2038		5,7		5,8

Conclusión

Si bien para un análisis certero de polimorfos la técnica por excelencia es difracción de rayos X ^[6,9,10], las técnicas disponibles fueron herramientas útiles para poder determinar las formas cristalinas presentes en las muestras, ya que tanto el análisis térmico por DSC, la espectroscopía por FTIR y la microscopía en platina calentable son ensayos complementarios para el análisis de polimorfos de IFAs y utilizándose en conjunto permiten llegar a un resultado confiable, dentro de los límites de detección de las técnicas utilizadas.

Mediante el perfil térmico de las muestras obtenido a través de DSC se pudo descartar con certeza dos de las formas polimórficas de CBZ anhidra (II y IV). En una segunda etapa, mediante la evaluación por microscopía óptica de platina

calentable y FTIR se pudo confirmar el polimorfo III como mayoritario.

Por lo tanto, de los resultados obtenidos se puede concluir que en todos los lotes de CBZ anhidra muestreados se evidencia la presencia mayoritaria de polimorfo III, forma cristalina esperada para la utilización de formulaciones farmacéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Bernstein J. Polymorphism in Molecular Crystals. 2th Ed. Oxford: Oxford Science Publications; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/oso/9780199655441.001.0001>
2. Prohens R, Puigjaner C. Polimorfismo en la industria farmacéutica. *El farmacéutico*. 2007;373:58-68.
3. Tavares G, Pires C, D de Souza J, Tasso L. Evaluation of Polymorphism and Dissolution Profile of Carbamazepine Formulations. *Scientia cum Industria*. 2016;4(3):161-6. DOI: <https://doi.org/10.18226/23185279.v4iss3p161>
4. Sánchez G E, Jung C H, Yépez M L, Hernández-Abad V. Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2007;38(2):57-73.
5. Comisión permanente de la Farmacopea Argentina. *Farmacopea Argentina*. 7ª Edición. Argentina: Ministerio de Salud. 2013. Vol 4. Capítulo <20>, Análisis Térmico.
6. Di Salvo F, Suárez S. Polimorfo cristalino: aplicaciones en fármacos y técnicas de caracterización. *Revista SAFyBI*. 2020;(166):50-55.
7. Comisión permanente de la Farmacopea Argentina. *Farmacopea Argentina*. 7ª Edición. Argentina: Ministerio de Salud. 2013. Vol 2. Carbamazepina.
8. Herboth R, Lyubartsev A. Exploring Carbamazepine polymorph crystal growth in water by enhanced sampling simulations. *ACS Omega*. 2024;9(34):36718-36731. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c05458>
9. Sá Filho A, Martins JLR, Costa RF, Pedrino GR, Duarte VS, Silva ON, et al. Polymorphism and Pharmacological Assessment of Carbamazepine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(18):9835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25189835>
10. Deng J, Staufenbiel S, Bodmeier R. Evaluation of a biphasic in vitro dissolution test for estimating the bioavailability of carbamazepine polymorphic forms. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2017;105:64-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.013>
11. Rustichelli C, Gamberini G, Ferioli V, Gamberini MC, Ficarra R, Tommasini S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2000;23:41-54. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(00\)00262-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(00)00262-4)
12. Dolega A, Juszyńska-Gałązka E, Deptuch A, Baran S, Zieliński P. Cold-crystallization and physical stability of glassy carbamazepine. *Thermochimica Acta*. 2022;707:179100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tca.2021.179100>
13. Grzesiak A, Lang M, Kim K, y Matzger A. Comparison of the four anhydrous polymorphs of CBZ and the crystal structure of form I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003; 92(11):2260-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.10455>
14. Zhao X, Gao H, Hou Y, Wang Y, Zhu L. In-situ analysis of self-assembled monolayer induced polymorphism in controlled crystallization of carbamazepine using quartz crystal microbalance technique. *Applied Surface Science*. 2022;593:153445. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.153445>

15. Comisión permanente de la Farmacopea Argentina. Farmacopea Argentina. 7ª Edición. Argentina: Ministerio de Salud. 2003. Vol 1. Capítulo <460>, Espectrofotometría Infrarroja.
16. Borka L, Lonmo A, Winsnes R. Semiquantitative IR Spectroscopy of the Crystal Polymorphs of Carbamazepine. Pharmaceutica Acta Helvetiae. 1992;67(8):231-3.
17. Piñeyro L. Carbamazepina, Identificación de polimorfos presentes en CBZ del mercado, a través de IR y DSC. Revista SAFyBI. 1999;38(98):28-39.
18. Krahn F, Mielck J. Relations between several polymorphic forms and the dihydrate of CBZ. Pharm. Acta Helv. 1987;62(9):247-54.
19. Dibern HW, Muller RM, Wirbitzki E. UV and IR spectra. Berlin: ECV; 2002.