

## CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: CARACTERIZAÇÕES ESTRUTURAL, ESPECTROSCÓPICA E TÉRMICA DA GLIMEPIRIDA

Luis Henrique S. Queiroz<sup>1</sup>, Adenilson O. Santos<sup>2</sup>, Marcus Lima Sousa<sup>1</sup>, Paulo Roberto S. Ribeiro<sup>3\*</sup>

1. Mestrando em Ciência dos Materiais – PPGCM – NUPFARQ – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA.
2. Professor/Pesquisador Colaborador – PPGCM – LDRX – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA.
3. Professor/Orientador – PPGCM – NUPFARQ – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA. \*pauloufma@ufma.br

**Resumo:** A escolha adequada da forma polimórfica do fármaco para a produção de medicamentos é de suma importância para a garantia da sua eficácia terapêutica. A glimepirida (GLP), um antidiabético oral, pode ser encontrada em duas formas polimórficas. O objetivo foi realizar as caracterizações estrutural, espectroscópica e térmica da GLP presente em matéria-prima utilizada na produção de medicamentos manipulados. Observou-se por DRXP que a amostra encontra-se na Forma I. Esta é mais estável e recomendada para produção de medicamentos. O FTIR mostrou duas bandas características desta forma polimórfica em 3290 e 3370  $\text{cm}^{-1}$ . As curvas DTA e DSC da GLP mostraram a ocorrência de um evento endotérmico equivalente à fusão deste composto em 194°C e 205°C, respectivamente. As curvas TG e DTG mostraram a sua boa estabilidade térmica, com início de sua decomposição em 194°C. Dessa forma, este estudo mostrou que a GLP investigada encontra-se na forma polimórfica recomendada para a produção de medicamentos.

**Palavras-chave:** Hipoglicemiante Oral, Análises Térmicas, Polimorfismo.

**Apoio financeiro:** FAPEMA, CAPES, CNPq e PIBIC/PPPGI/UFMA.

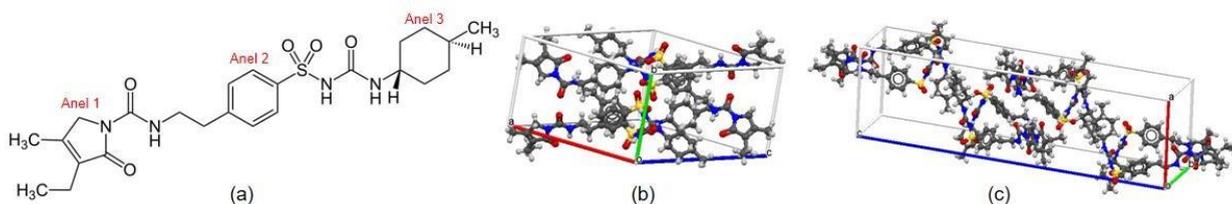
### Introdução

A administração de medicamentos por via oral em formulações sólidas é, em geral, a mais conveniente, segura e com menor custo, sendo, portanto, a via mais comum. No entanto, a sua eficácia terapêutica está relacionada às características do fármaco no seu respectivo estado sólido, pois envolve a sua estrutura cristalina (polimorfismo), o seu hábito cristalino (morfologia) e o seu tamanho de partícula [1]. A realização do controle de qualidade de medicamentos garante a segurança, eficácia e credibilidade dos seus produtos junto ao mercado consumidor, tornando esta etapa uma das mais importantes na fabricação de um medicamento [2].

O polimorfismo é a capacidade de um composto existir em duas ou mais formas cristalinas nas quais as moléculas apresentam-se em arranjos diferentes [3]. Os diferentes polimorfos de um fármaco podem ter propriedades físicas, químicas e farmacocinéticas diferentes, tais como solubilidade, ponto de fusão, estabilidade e biodisponibilidade [4]. As alterações na biodisponibilidade do fármaco têm um impacto significativo na sua eficácia. Assim, o uso do fármaco para a produção de medicamentos na sua forma polimórfica inapropriada pode levar à retirada deste produto do mercado [5].

A Glimepirida (GLP), quimicamente conhecida com 1-[[4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolino-1-xaeboxamido) etil] fenil] sulfonil]-3-(trans-4-metilcicloexil) ureia (Figura 1a), é um hipoglicemiante oral amplamente utilizado no tratamento do Diabetes *Mellitus* Tipo II. A GLP apresenta polimorfismo e pode ser encontrada em duas formas polimórficas: Formas I e II (Figuras 1b e 1c). A Forma I é mais estável, mais recomendada para utilização em medicamentos e menos hidrossolúvel em faixa de pH de 7,0 a 7,8 [6-8]. Assim, este trabalho objetivou a caracterização da GLP utilizada como matéria-prima para a produção de medicamentos em uma farmácia com manipulação.

**Figura 1 – (a)** Estrutura química da Glimepirida (GLP) [8]; **(b)** Células unitárias da GLP na Forma I **(c)** e na Forma II **(c)** [6].



### Metodologia

#### Obtenção da amostra de Glimepirida (GLP) investigada neste estudo

A amostra GLP foi obtida junto a uma farmácia com manipulação PHAMANOSTRA, localizada no Município de Imperatriz - MA. Este fármaco tem pureza igual a 99,15%.

#### Caracterização por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP)

A amostra de GLP foi analisada por DRXP utilizando-se um Difratorômetro da marca Rigaku, modelo Miniflex II, com radiação Cu K $\alpha$  ( $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) operando à temperatura ambiente. Os padrões de difração

coletados foram de 5° a 45° (2 $\theta$ ), utilizando um passo de 0,02° e com tempo de contagem de 2 segundos/passos. O padrão de difração do fármaco foi comparado com os dados relatados no banco de dados cristalográfico CCDC ConQuest, versão 5.36 da *Cambridge structural Database System* (CSD System, 2014) e posterior refinamento de estruturas cristalinas usando o Método de Rietveld.

### Caracterização por Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A análise de FTIR da amostra de GLP foi realizada em um espectrofotômetro infravermelho com Transformada de Fourier da marca Perkin Elmer modelo Frontier com um acessório de reflexão total atenuado. Os espectros foram adquiridos para a região espectral de 4000 cm<sup>-1</sup> a 600 cm<sup>-1</sup> em uma resolução de 4 cm<sup>-1</sup> e 32 varreduras por espectro, usando o software Perkin Elmer Spectrum.

### Caracterização por Análises Térmicas

#### Termogravimetria/Termogravimetria derivativa e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

As curvas TG/DTG-DTA foram obtidas por um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments*, modelo DTG-60, equipado com balança do tipo "Top plan". A análise foi realizada em cadinho de  $\alpha$ -alumina e com massa de 3,394 mg da amostra. O intervalo de temperatura utilizado foi de 25 a 700°C com taxa de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 mL min<sup>-1</sup>. A interpretação das inflexões nas perdas e das diferenças de temperatura (curva TG-DTA) foi determinada pelo software TA 60 versão 2.1 da Shimadzu Scientific Instruments.

#### Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

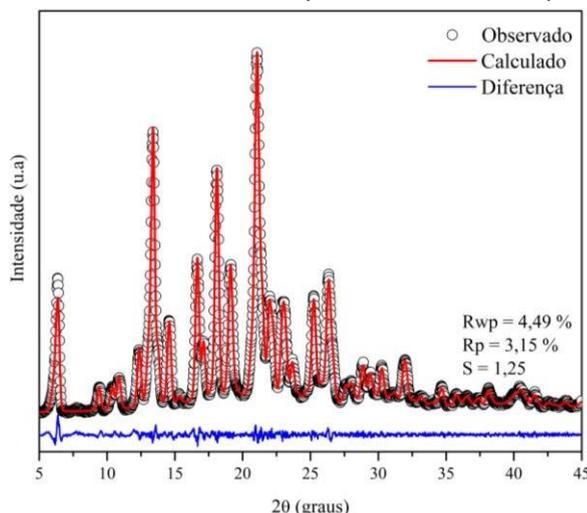
A curva DSC foi obtida em um analisador térmico da marca *Shimadzu Instruments*, modelo DSC-60. Realizou-se ciclo único de aquecimento dentro da faixa de temperatura de estabilidade térmica do composto, sob atmosfera de ar sintético e com uma vazão de 50 mL min<sup>-1</sup> e com uma taxa de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>. Utilizou-se um cadinho de alumínio fechado e com furo na tampa como suporte para as amostras analisadas e, como referência, utilizou-se um cadinho de alumínio similar, porém vazio. Realizou-se a análise sob pressão atmosférica e com 2,830 mg de amostra.

### Resultados e Discussão

O polimorfismo consiste na habilidade de uma substância existir no estado sólido com, no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes. A ocorrência deste fenômeno em fármacos pode afetar a sua processabilidade, a sua estabilidade, a sua segurança e a sua biodisponibilidade. Diversas técnicas têm sido utilizadas para identificar as formas polimórficas de fármacos, tais como a DRXP, FTIR, TG/DTG-DTA e DSC [9].

A Figura 2 apresenta o difratograma da GLP com seu respectivo refinamento obtido pelo Método de Rietveld. Os principais picos dos polimorfos da GLP sendo estes picos da Forma I são 6,47°; 13,48°; 16,70°; 18,21°; 21,10°; 25,03°; 26,42° (2 $\theta$ ) e da Forma II são em 8,01°; 10,59°; 12,08°; 14,44°; 18,48°; 23,06° (2 $\theta$ ) [6]. A partir da comparação do padrão de difração da amostra de GLP com os padrões de difração dos polimorfos deste fármaco presentes no Banco de Dados Cristalográficos *Cambridge Structural Database System*, conclui-se que a GLP investigada encontra-se em sua Forma I. A concordância entre as intensidades observada e as calculada pelo método de Rietveld foi satisfatória apresentando, pois os valores de  $R_{wp} = 4,49\%$ ,  $R_p = 3,15\%$  e  $S = 1,25$  encontram-se de acordo com os valores recomendados por MCCUSKER (1999) [10].

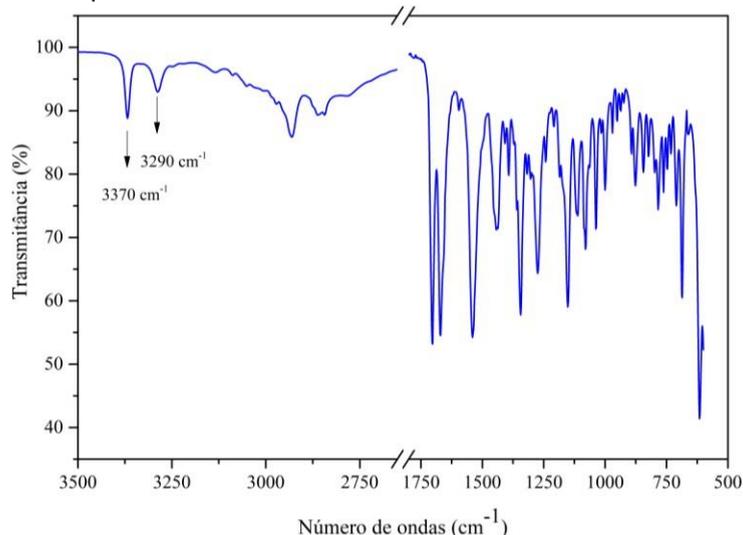
**Figura 2** - Difratograma da GLP com seu respectivo refinamento pelo Método de Rietveld



O espectro de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) da amostra de GLP é apresentado na Figura 3. Este espectro mostra a presença de bandas características correspondentes a este fármaco. A

principal diferença na comparação dos espectros de infravermelho dos polimorfos de GLP ocorre na região de 3000 a 3500  $\text{cm}^{-1}$ . A Forma I apresenta duas bandas de absorção em 3290 e 3370  $\text{cm}^{-1}$  como mostrado na Figura 3, enquanto a Forma II apresenta apenas uma banda em 3330  $\text{cm}^{-1}$ . Estas diferenças espectrais podem ser atribuídas às ligações de hidrogênio que envolvem os grupos sulfonamida e carboxila, que apresentam padrões significativamente diferentes nos dois polimorfos deste fármaco [11].

**Figura 3** – Espectro no infravermelho com Transformada de Fourier da GLP

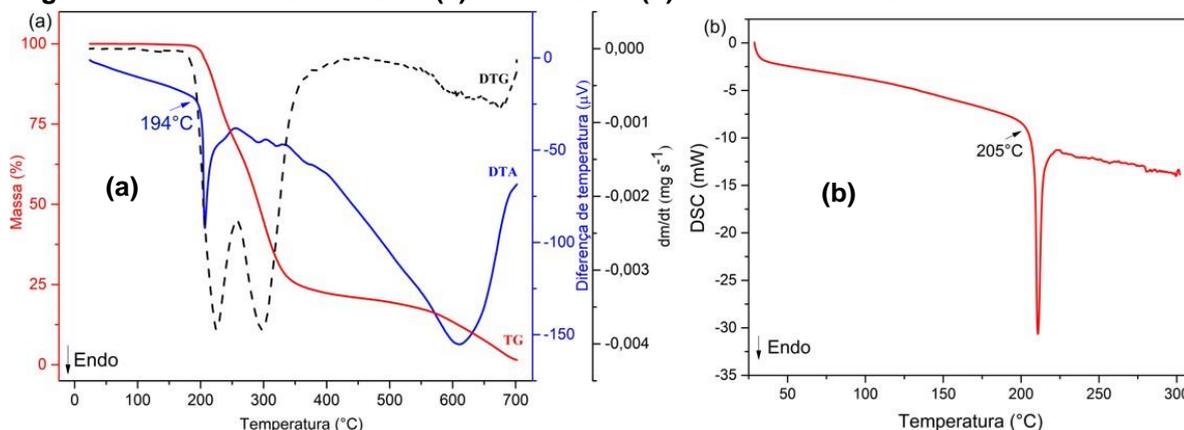


A vibração de alongamento N-H de aminas e amidas aparece nas regiões de 3300 a 3500  $\text{cm}^{-1}$  (bandas fracas) e 3200 a 3470  $\text{cm}^{-1}$  (bandas fortes). Os modos de alongamento do N-H são obtidos em 3135, 3289 e 3369  $\text{cm}^{-1}$ . Em compostos aromáticos, as vibrações de alongamento do CH dão origem a bandas de absorção na região de 3000-3100  $\text{cm}^{-1}$ . Este tipo de banda foi observado em 3008, 3030, 3050 e 3087  $\text{cm}^{-1}$  no espectro da amostra. A banda de alongamento C=O no grupo carbonila fornece a banda de absorção forte na região de 1870 a 1540  $\text{cm}^{-1}$ . Uma vibração de alongamento livre de carbonila (C=O) é geralmente observada na região de 1715-1670  $\text{cm}^{-1}$  [11].

As vibrações de estiramento C=O da GLP foram observadas em 1704 e 1675  $\text{cm}^{-1}$ . As vibrações características de alongamento C=C aromático normalmente aparecem na região de 1650 a 1430  $\text{cm}^{-1}$ . Da mesma forma, a vibração de alongamento do CC aromático ocorre na região de 1589-1301  $\text{cm}^{-1}$ . Esta banda vibracional em 1634  $\text{cm}^{-1}$  foi atribuída à vibração de alongamento C=C no anel 1. No anel 2, os números de onda foram observados entre 1596 e 1015  $\text{cm}^{-1}$  no espectro FTIR. Espera-se que as vibrações de alongamento assimétricas do CH<sub>3</sub> estivessem na faixa de 3000-2905  $\text{cm}^{-1}$ , e as vibrações simétricas de alongamento na faixa de 2870-2860  $\text{cm}^{-1}$ . As vibrações de alongamento assimétricas e simétricas do CH<sub>2</sub> normalmente aparecem nas regiões de 3010 a 2900 e 2950 a 2850  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. O alongamento assimétrico CH<sub>3</sub> no anel 1 apareceu em 2931  $\text{cm}^{-1}$  no espectro FTIR [11]. Assim, a análise por FTIR confirmou que amostra de GLP encontra-se na Forma I, como mostrado por DRXP.

A GLP também foi caracterizada termicamente por TG/DTG-DTA e por DSC, cujas curvas encontram-se na Figura 4.

**Figura 4** – Curvas TG/DTG – DTA (a) e Curva DSC (b) da amostra de GLP analisada neste estudo



Nas Curvas TG/DTG (Figura 4a) obtidas a partir da análise da GLP mostraram que a degradação térmica deste fármaco ocorreu em três eventos, sendo que esta degradação inicia-se em 194°C, indicando uma boa estabilidade térmica deste material [12]. As formas polimórficas da GLP apresentam eventos de fusão acima de 200°C, sendo que a Forma II, após a sua fusão, sofre transição de fase sólido-sólido para a Forma I [8]. As curvas DTA e DSC apresentaram um evento endotérmico característico da fusão da GLP em 194°C e 205°C, respectivamente. Estes eventos são característicos da fusão da GLP comprovando que ela apresenta-

se na sua Forma I, conforme mostrado a partir dos resultados das análises desta amostra por DRXP e por FTIR.

### Conclusões

O controle da qualidade na fabricação de medicamentos é uma etapa fundamental para garantir que o fármaco seja comercializado na sua forma polimórfica adequada para a produção de medicamentos. A análise por DRXP associada ao Refinamento pelo Método de Rietveld mostrou que a GLP investigada encontra-se na sua Forma I. O espectro FTIR possibilitou a identificação de dois modos vibracionais característicos deste polimorfo. As curvas TG/DTG mostraram que a amostra apresentou boa estabilidade térmica. A curva DTA mostrou um evento de fusão em 194°C simultâneo com a decomposição do material. A curva DSC mostrou um evento térmico de fusão característico do polimorfo I da GLP iniciando em 205°C. Com essas técnicas de caracterização foi possível a identificação do polimorfo I do fármaco, sua forma mais estável.

### Referências Bibliográficas

- [1] TRASK, A. V. An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. *Molecular Pharmaceutics*, v. 4, n. 3, p. 301-309, 2007.
- [2] ROCHA, TIAGO GALDINO; GALENDE, SHARIZE BETONI. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. *Revista Uningá Review*, v. 20, n. 2, 2014.
- [3] LU, J.; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 7, p. 884-905, 2009.
- [4] LU, J.; LI, Z.; JIANG, X. Polymorphism of pharmaceutical molecules: perspectives on nucleation. *Frontiers of Chemical Engineering in China*, v. 4, n. 1, p. 37-44, 2010.
- [5] ALLESØ, M.; VAN DEN BERG, F.; CORNETT, C.; JØRGENSEN, F. S.; HALLING-SØRENSEN, B.; DE DIEGO, H. L.; HOVGGAARD, L.; AALTONEN, J.; RANTANEN, J. Solvent diversity in polymorph screening. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n. 6, p. 2145-2159, 2008.
- [6] ENDO, T.; IWATA, M.; NAGASE, H.; SHIRO, M.; UEDA, H. Polymorphism of glimepiride: Crystallographic study, thermal transitions behavior and dissolution study. *STP Pharma Sciences*, v. 13, n. 4, p. 281-286, 2003.
- [7] VIANA, A. L. M.; DORIGUETTO A.C.; VIANA O.M.M.S.; RUELA A.L.M.; FREITAS J.T.J.; SOUTO B.E.M.; DE ARAÚJO M.B.; DE ARAÚJO PAULA F.B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride polymorphs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 553, n. 1-2, p. 272-280, 2018.
- [8] BONFILIO, R.; PIRES, S. A.; FERREIRA, L.; DE ALMEIDA, A. E.; DORIGUETTO, A. C.; DE ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 2, p. 794-804, 2012.
- [9] ARAUJO, G. L. B. D., PITALUGA JR, A., ANTONIO, S. G., SANTOS, C. D. O. P., & MATOS, J. D. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, p. 27-36, 2012.
- [10] MCCUSKER, L.; VON DREELE, R.; COX, D.; LOUËR, D.; SCARDI, P. Rietveld refinement guidelines. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, n. 1, p. 36-50, 1999
- [11] ÖZDEMI, T.; GÖKCE, H. FT-IR, Raman, and NMR spectroscopy and DFT theory of Glimepiride molecule as a Sulfonylurea compound. *Journal of Applied Spectroscopy*, v. 85, n. 3, p. 560-572, 2018
- [12] ATTIA, A. K; IBRAHIM, M. M; EL-RIES, M. A. Thermal analysis of some antidiabetic pharmaceutical compounds. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 3, n. 2, p. 419, 2013.