

CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS: CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL E TÉRMICA DO CLORIDRATO DE METFORMINA

Anderson Pedrosa da Silva¹, Raychimam Douglas Santana Bezerra², Luis Henrique Silva Queiroz³, Paulo Roberto da Silva Ribeiro^{4*}

1. Estudante de IC – Curso de Engenharia de Alimentos – NUPFARQ – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA.
2. Doutorando – NUPFARQ – PPGCM – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA
3. Mestrando – NUPFARQ – PPGCM – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA
4. Professor / Orientador – NUPFARQ – CCSST – UFMA – Imperatriz, MA. *pauloufma@ufma.br

Resumo: O Cloridrato de Metformina (MET.HCl) é um hipoglicemiante oral utilizado no tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2, com boa eficácia clínica. O MET.HCl apresenta polimorfismo (Formas A e B), sendo a Forma A, termodinamicamente mais estável e, portanto, usada na produção de medicamentos. Este estudo objetivou a caracterização estrutural e térmica deste fármaco. A amostra foi analisada por Difração de Raios X pelo Método do Pó (DRXP); por Termogravimetria, Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA) e por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). A partir da DRXP, observou-se que o MET.HCl apresenta-se na Forma A. As curvas DTA e DSC mostraram ponto de fusão em torno de 224 °C, como relatado para esta forma polimórfica. As curvas TG/DTG mostraram boa estabilidade térmica com início da decomposição em 232 °C. Portanto, através das técnicas foi possível confirmar que o MET.HCl corresponde a Forma A, sendo à indicada para a produção de medicamentos.

Palavras-chave: Insumo Farmacêutico Ativo; Diabetes Mellitus; Análise de Medicamentos.

Apoio financeiro: FAPEMA e CNPq.

Introdução:

A metformina é um fármaco hipoglicemiante oral, da classe das biguanidas, sendo muito utilizada no tratamento de Diabetes Mellitus 2. Este fármaco apresenta grande eficiência e toxicidade baixa, com poucos efeitos adversos. No Brasil, este princípio ativo encontra-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, sendo que a sua eficácia do controle glicêmico obtido com a metformina é semelhante àquela alcançada com sulfonilureias, embora seus mecanismos de ação sejam diferentes¹.

A metformina é comercializada como Cloridrato de Metformina (MET.HCl), C₄H₁₁N₅.HCl (Figura 1a), quimicamente conhecida como Cloridrato de N,N-dimetilbiguanida. O MET.HCl apresenta-se como um pó branco, cristalino, quase inodoro, possuindo sabor amargo e propriedades higroscópicas, seu peso molecular é 165,6 g/mol e sua faixa de fusão é de 222 a 226 °C¹⁻³. O MET.HCl apresenta polimorfismo, pois pode ser encontrado nas Formas A e B (Figuras 1b e 1c). O polimorfismo consiste em uma substância existir no estado sólido com no mínimo, duas estruturas cristalinas diferentes, como os polimorfos, podendo ocorrer em fármacos, durante a produção e/ou armazenamento de medicamentos devido às variações de temperatura e/ou pressão⁴.

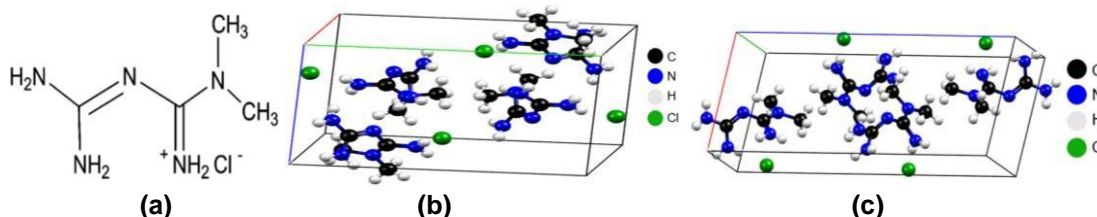


Figura 1 – Estrutura química do MET.HCl (a)⁵; Células unitárias das Formas A e B do MET.HCl, respectivamente (b e c)⁵.

O polimorfo B do MET.HCl é metaestável, enquanto que o seu polimorfo A é termodinamicamente estável, sendo portanto a forma que deve ser comercializada para a produção de medicamentos⁵. Assim, a caracterização da forma polimórfica do fármaco presente nas matérias-primas é importante para o controle de qualidade de fármacos no processo de produção de medicamentos⁶. Esta caracterização utilizando técnicas analíticas apropriadas, como a DRXP e a DSC, é um elemento essencial para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos⁷. Diante deste contexto, este trabalho objetivou através das características físico-químicas, a caracterização estrutural e térmica do cloridrato de metformina utilizado como matéria-prima para a produção de medicamentos em uma farmácia com manipulação.

Metodologia:

Obtenção da amostra analisada neste estudo

O MET.HCl (Fabricante: Purifarma; Pureza: 99,9%) obtido em uma farmácia com manipulação, localizada em Imperatriz – MA. Posteriormente, caracterizada por DRXP, TG/DTG-DTA e DSC.

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

A DRXP ocorre quando um feixe de raios incide sobre um respectivo material onde uma fração desse feixe sofre uma dispersão ou um espalhamento em diferentes direções. O espalhamento é de modo coerente ou incoerente, neste caso, a difração de Raios X só irá ocorrer se este espalhamento for de forma coerente⁸.

A análise de DRXP da amostra foi realizada em um Difratorômetro Marca Rigaku, Modelo MiniFlex II, com radiação Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operando com tensão de 40 kV e corrente de 30 mA, à temperatura ambiente. O padrão de difração foi obtido no intervalo de 5° a 45° (2θ), utilizando um passo angular de $0,02^\circ$ e com tempo de contagem de 2 segundos de aquisição por passo. Posteriormente, este padrão foi submetido ao Método de Refinamento de Rietveld apresentando como ponto fundamental o ajuste de um difratograma a um perfil difratométrico⁹.

Caracterização por Termogravimetria, Termogravimetria Derivada e Análise Térmica Diferencial Simultâneas (TG/DTG-DTA)

A TG mede a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento¹⁰, a DTG é um arranjo matemático, no qual a derivada da variação de massa em relação ao tempo (dm/dt) é registrada em função da temperatura ou tempo, ou seja, é a derivada primeira da TG¹¹. A DTA acompanha a variação de temperatura (ΔT) da amostra em relação a um material de referência (termicamente estável)¹².

As curvas TG/DTG-DTA da amostra foram obtidas em um analisador térmico da marca Shimadzu Instruments, modelo DTG-60, com balança do tipo Top plan de guia diferencial paralela. Os ciclos únicos de aquecimento foram realizados de acordo com a estabilidade térmica da amostra, sob atmosfera dinâmica de ar seco com vazão de 50 mL min^{-1} e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. O suporte para a amostra utilizado foi de alfa-alumina e a massa de amostra usada foi entre 5 e 7 mg.

Caracterização por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A DSC mede a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência em função de um programa de aquecimento ou resfriamento⁸. Suas aplicações incluem o estudo de polimorfismo, avaliação de condições de estabilidade e armazenamento de medicamentos¹³.

A curva DSC da amostra foi obtida em um analisador térmico da marca Shimadzu Instruments, modelo DSC-60. Para tanto, ciclos únicos de aquecimentos foram realizados na faixa de temperatura de acordo com a estabilidade térmica de cada composto, sob atmosfera dinâmica de ar seco e com vazão de 50 mL min^{-1} . A taxa de aquecimento de equilíbrio programada foi de $5 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Utilizou-se um cadinho de alumínio com tampa prensada como suporte para as amostras e, como referência usou-se um cadinho similar, porém vazio.

Resultados e Discussão:

Caracterização da amostra por DRXP

A Figura 2 (a) apresenta o padrão de Difração de Raios X pelo Método do Pó e a Figura 2 (b) é apresentado o difratograma do refinamento pelo método de Rietveld do MET.HCl, a fim de verificar e confirmar sua fase polimórfica. Com o refinamento de Rietveld para o MET.HCl foram obtidos os valores de (R_{WP} , R_P e S) através do resultado foi possível confirmar que o MET.HCl possui Forma A, sendo a fase termodinamicamente estável, possuindo como parâmetros de rede: $a(\text{Å}) = 7,9231(12)$; $b(\text{Å}) = 13,894(2)$; $c(\text{Å}) = 7,9231(12)$; $\alpha(^{\circ}) = 90$, $\beta(^{\circ}) = 114,48$, $\gamma(^{\circ}) = 90$; pertencente ao grupo espacial P21/c e forma monoclinica, demonstrando boa concordância com a forma relatado por Childs et al. (2004)⁵.

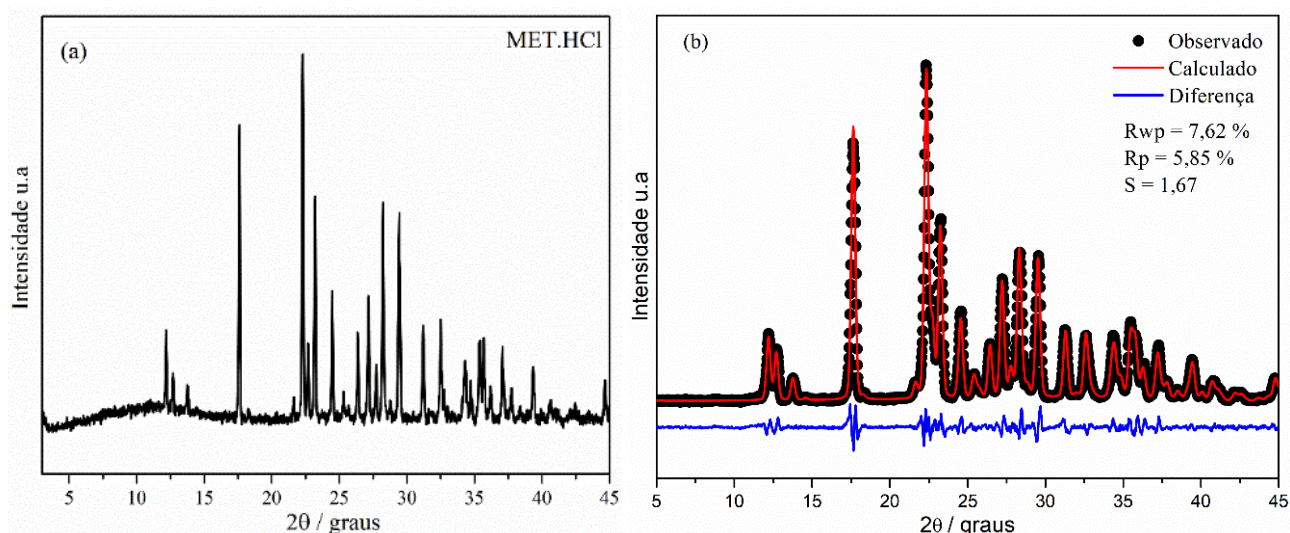


Figura 2 – (a) Padrão de Difração da amostra de MET.HCl e (b) Padrão de Difração da amostra de MET.HCl submetido ao refinamento pelo Método de Rietveld.

Caracterização térmica da amostra por TG/DTG-DTA e por DSC

A Figura 3 apresenta as curvas TG/DTG-DTA para o MET.HCl e os eventos térmicos estão sumarizados na Tabela 1.

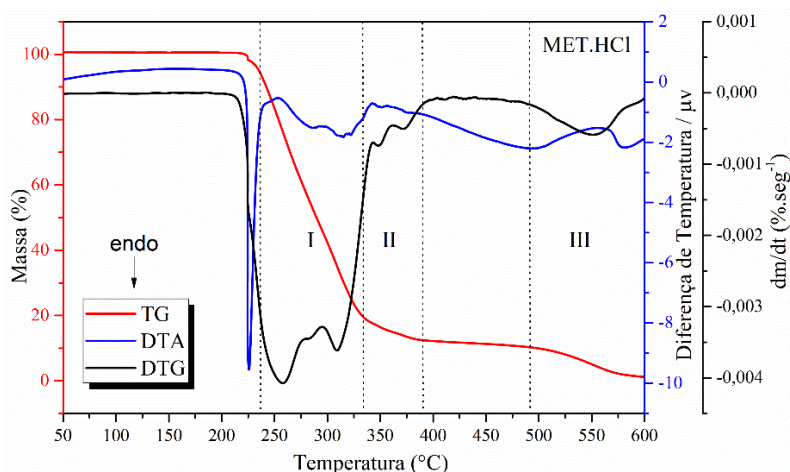


Figura 3 – Curvas de TG/DTG-DTA da amostra de MET.HCl.

Tabela 1 – Eventos térmicos observados nas curvas TG/DTG da amostra de MET.HCl.

Amostra	Eventos	Faixa de Temperatura (°C)	Δm		Resíduo (%)
			mg	%	
MET.HCl	1º	232,0 – 336,9	4,545	84,5	15,5
	2º	337,0 – 389,1	0,326	6,1	60,9
	3º	480,0 – 600,0	0,508	9,4	0,0

A curva TG/DTG (Figura 3) relata os três principais eventos que são observados na análise da amostra de MET.HCl. Esta apresentou boa estabilidade térmica com início de decomposição em 232,0 °C. A curva DTA para o MET.HCl apresentou um evento endotérmico em 224 °C referente à fusão deste fármaco, sendo que os demais eventos são relativos à decomposição da amostra. Este ponto de fusão corresponde à temperatura de fusão do MET.HCl na sua Forma A, concordando com análise por DRXP.

Como mostrado na Figura 4, a curva DSC para o MET.HCl apresentou um evento endotérmico (223 °C). Este evento é referente ao início da fusão deste fármaco, como observado na curva DTA. Assim, a amostra investigada trata-se do seu polimorfo na Forma A.

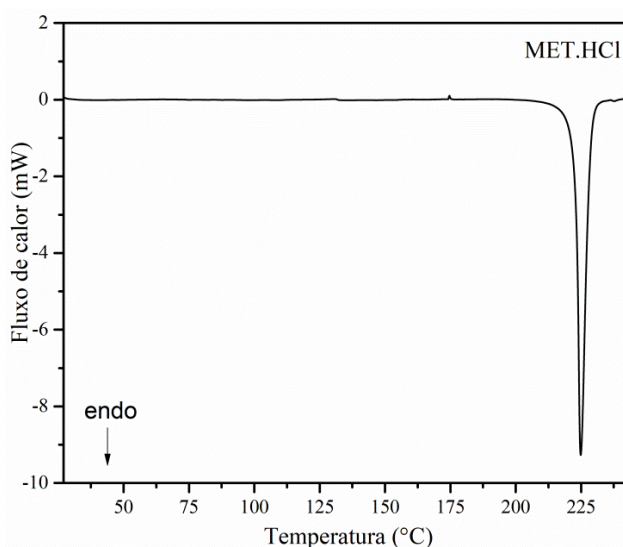


Figura 4 – Curva DSC da amostra de MET.HCl.

Conclusões:

O Cloridrato de Metformina é muito utilizado no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 por possuir baixa toxicidade e grande eficiência terapêutica. A partir das análises de DRXP, DTA e DSC; observou-se que o MET.HCl encontra-se na sua forma polimórfica A, sendo que esta forma é a mais estável e aquela recomendada para ser comercializada e utilizada na produção de medicamentos. Além disso, as análises por TG/DTG mostraram que a amostra apresentou boa estabilidade térmica.

Referências bibliográficas:

- [1] RODRIGUES NETO, E. M.; MARQUES, L. A. R. V.; FERREIRA, M. A. D.; LOBO, P. L. D.; GIRÃO JUNIOR, F. J.; CAMARÃO, G. C.; MORAES, M. E. A. Metformina: Uma Revisão da Literatura. *Saúde e Pesquisa*, v. 8, n. 2, p. 355-362, ago, 2015.
- [2] SIRTORI, C. R.; PASIK, C. Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacological Research*, v. 30, n. 3, p. 187-228, nov, 1994.
- [3] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.
- [4] HALEBLIAN, J.; MCCRONE, W. Pharmaceutical applications of polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 58, n. 8, p. 911-929, ago, 1969.
- [5] CHILDS, S. L.; CHYALL, L. J.; DUNLAP, J. T.; COATES, D. A.; STAHLY, B. C.; STAHLY, G. P. A metastable polymorph of metformin hydrochloride: isolation and characterization using capillary crystallization and thermal microscopy techniques. *Crystal Growth & Design*, v. 4, n. 3, p. 441-449, abr, 2004.
- [6] GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. *Thermochimica Acta*, v. 248, n. 2, p. 1-59, jan, 1995.
- [7] Nogueira, L.P.P.; Raffin, F.N.; Ayala, A.P. X-ray diffraction applied to the characterization of the fixed dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. *Proceedings of the International Symposium on Crystallography Blucher Physics Proceedings*, v.1, n.3. São Paulo: Blucher, 2015.
- [8] Pecharsky, V. K.; Zavalij, P. Y., *Fundamentals of powder diffraction and structural characterization of materials*. 2. ed. Springer Science & Business Media, 2008. 740 p.
- [9] SNELLINGS, R., MACHIELS, L., MERTENS, G., ELSEN, J. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized tuffaceous rocks. *Geologica belgica*, v. 13, n. 3, p. 183-196. fev, 2010.
- [10] OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, mai, 2011.
- [11] DENARI, Gabriela Bueno; CAVALHEIRO, E. T. G. Princípios e aplicações de análise térmica. São Carlos: IQSC, p. 19, 2012.
- [12] IONASHIRO, M.; CAIRES, F. J.; GOMES, D. Giolito: fundamentos da termogravimetria e análise térmica diferencial/calorimetria exploratória diferencial. São Paulo: Giz, v. 1, p. 80, 2005.
- [13] MATHKAR, S.; KUMAR, S.; BYSTOL, A.; OLAWOORE, K.; MIN, D.; MARKOVICH, R.; RUSTUM, A. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 49, n. 3, p. 627-631, abr, 2009.