

Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida

Christiane Gino Colu Nery, Maria Arlete da Silva Pires, Gerson Antônio Pianetti,
Cristina Duarte Vianna-Soares*

Divisão de Desenvolvimento Farmacotécnico e Biotecnológico, Fundação Ezequiel Dias/FUNED,
Departamento de Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal de Minas Gerais

A glibenclamida (GLIB) é um fármaco de segunda geração, administrado por via oral na forma de comprimidos, utilizado para o tratamento de Diabetes mellitus. GLIB possui baixa solubilidade aquosa, o que pode levar a uma baixa liberação a partir de formas farmacêuticas sólidas no teste de dissolução e, portanto, a variabilidades no tratamento. Neste estudo, avaliam-se as características da matéria-prima GLIB, que podem influenciar o perfil de dissolução, e conseqüentemente, a biodisponibilidade, por meio de técnicas tais como, adsorção de nitrogênio, difração de raio laser, análise térmica, espectroscopia por IV/UV e difração de raios X.

Uniterms

- Agente hipoglicemiante
- Glibenclamida/
caracterização

*Correspondência:

C. D. Vianna-Soares
Departamento de Produtos
Farmacêuticos
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Antônio Carlos, 6627
31270-901 - Belo Horizonte - MG,
Brasil
E-mail: cviannas@ufmg.br

INTRODUÇÃO

Os primeiros registros de genéricos hipoglicemiantes, contendo cloridrato de metformina e produzidos pelas empresas Biosintética e Merck, foram autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em julho de 2001 (Brasil, 2001a). No caso de medicamento genérico de glibenclamida (GLIB), o registro concedido à Biosintética, impactou em 35% de economia (Brasil, 2001b) para o consumidor quando comparado ao valor praticado pelo medicamento referência Daonil® (Aventis Pharma Ltda.).

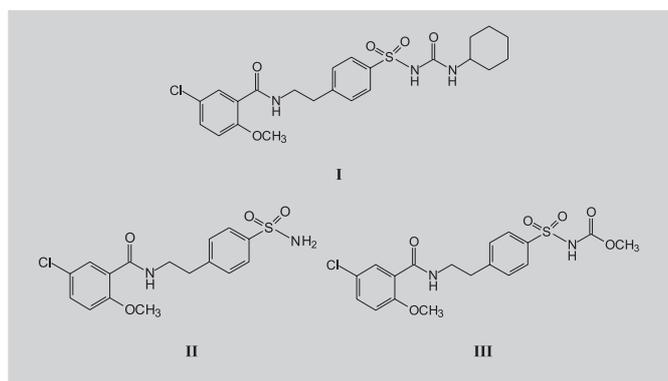
Considerando que o acompanhamento da saúde do diabético, que é uma das prioridades da Anvisa, é responsabilidade do município e o atendimento mais especializado é função do estado (Brasil, 2001c) a Fundação Ezequiel Dias (FUNED, Belo Horizonte, MG) laboratório oficial do estado de Minas Gerais produz o medicamento GLIB 5 mg comprimidos, alvo do presente trabalho.

Em estudos prévios, Babu e Pandit (1995) verificaram variação acentuada na velocidade de liberação de GLIB nos testes *in vitro* (de dissolução) e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do produto a partir de diferentes fabricantes de comprimidos do fármaco. No mercado internacional há comprimidos produzidos com tamanhos variados de partículas da matéria-prima GLIB, a qual pode ser micronizada ou microfina e não micronizada ou comum. No entanto, as faixas de especificação para granulometria não são bem definidas na literatura. Verifica-se que as formulações produzidas a partir de diferentes tamanhos de partículas de GLIB matérias-primas não são uniformemente bioequivalentes e a dose deve ser ajustada individualmente no caso de alteração de tipos de prescrições (AHFS, 2000). Soma-se a isto, a necessidade de desenvolver um método de dissolução para avaliação *in vitro* (Nery *et al.* 2007), ausente na monografia de GLIB comprimidos de vários compêndios como as Farmacopéias Brasileira (Farmacopéia, 2001), Americana (United, 2005), Mexica-

na (Farmacopeia, 2000), Japonesa (Japanese, 2003) e Britânica (British, 2003b).

Desta forma, é iminente a necessidade de rever e aprimorar a especificação ou caracterização da GLIB, uma vez que, só os testes farmacopéicos atualmente exigidos, não são suficientes para apontar diferenças sutis entre as matérias-primas. Esta avaliação pode ser uma das ferramentas da qualidade da referida matéria-prima que, mesmo se originada de diversos fabricantes e utilizada na fabricação de comprimidos, deve proporcionar discriminação de resultados ou interpretação consistente.

A glibenclamida (**I**, 494,01 g/mol, C₂₃H₂₈ClN₃O₅S) é um pó cristalino branco ou quase branco, inodoro praticamente sem sabor (Merck, 2001; Takla, 1981; Clarke, 1986). Apresenta pKa igual a 5,3, característico de um ácido fraco, coeficiente de partição (Kassim *et al.*, 2004) óleo/água (log P) igual a 3,53 e, baixo valor de absorvância na região do ultravioleta, 300 nm, em metanol (A1%, 1cm=63) e em solução metanólica acidificada (Clarke, 1986). A GLIB é solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos e dimetilformamida, ligeiramente solúvel em diclorometano e clorofórmio (1:36 p/V), pouco solúvel em etanol (1:330 p/V) e metanol (1:250 p/V) e insolúvel em água e éter etílico. As faixas de fusão descritas (Farmacopéia, 2001; Merck, 2001; TAKLA, 1981; Clarke, 1986; British, 2003a; European, 1997) são: 172-174 °C; 169-170 °C, 168-170 °C e 169-174 °C. Duas impurezas da matéria-prima GLIB, apresentadas pela Farmacopéia Britânica (2003a) são quimicamente denominadas 4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonamida (**II**) e N-4[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonil-N-metilcarbamato de etila (**III**).



Vários autores descrevem que a baixa biodisponibilidade da GLIB está relacionada ao fato de ser insolúvel em água e, conseqüentemente, apresentar velocidades reduzidas de liberação nos testes *in vitro* de dissolução (Babu, Pandit, 1995; Ghosh *et al.*, 1998; Hassan, Najib, Suleiman, 1991; Suleiman, Nagib, 1989).

Inúmeros esforços, em todo o mundo, têm sido conduzidos na tentativa de aumentar a solubilidade e melhorar a biodisponibilidade de fármacos com características semelhantes à GLIB. Recursos técnicos como a micronização, a dispersão molecular, a incorporação de surfactantes, a complexação de inclusão em ciclodextrina e a transformação da fase sólida em formas polimorfas ou amorfas têm sido empregadas no caso da GLIB (Ghosh *et al.*, 1998; Hassan, Najib, Suleiman, 1991; Suleiman, Najib, 1989).

A compreensão da natureza polimorfa de um fármaco ou excipiente é de fundamental importância para o delineamento das formulações farmacêuticas. O fármaco pode sofrer alterações da forma cristalina durante processos como, por exemplo, secagem do granulado, moagem ou compactação. A mudança da forma cristalina pode acarretar alterações na temperatura de fusão, densidade, solubilidade, estabilidade física ou química, dissolução e biodisponibilidade de um fármaco e de sua formulação (Clas, Dalton, Hancock, 1999; Yoshihashi *et al.*, 2000). Por isso, é importante a caracterização por técnicas diversas tais como, análise térmica, determinações do tamanho da partícula e da área superficial, espectrométricas (UV e IV), difração de raios X, e outras.

Para a GLIB, encontram-se descritos dois polimorfos I e II, e dois pseudopolimorfos obtidos a partir da cristalização da forma I em diferentes solventes. A forma mais estável I é aparentemente menos solúvel e tem reduzida dissolução (Suleiman, Najib, 1989). A um terceiro polimorfo, obtido a partir da tentativa de elucidção da transição vítrea pelo aquecimento, resfriamento e reaquecimento da GLIB, foram atribuídos baixos valores de dissolução e biodisponibilidade da GLIB em comprimidos (Panagopoulou-Kaplani, Malamataris, 2000). Maiores porcentagens de liberação de GLIB amorfa foram obtidas quando comparadas às porcentagens de GLIB cristalina ou do produto comercial Daonil[®] após estudos de dissolução (Hassan, Najib, Suleiman, 1991).

A averiguação de tamanho das partículas e sua distribuição do fármaco é pré-requisito fundamental para muitas operações de produção e processamento que envolvem materiais na forma de pó. Partículas esféricas apresentam um comportamento previsível por modelos relativamente simples. Desvios da forma esférica ou, formas difíceis de serem descritas por figuras geométricas simples (Lowel, Shields, 1991) têm um desempenho mais difícil de ser previsto.

Neste estudo pretende-se caracterizar diferentes matérias-primas GLIB existentes no mercado brasileiro local quanto à sua descrição microscópica óptica e eletrônica, faixa de fusão, densidade compactada, massa e área superficial específicas, características termoanalíticas e

espectroscópicas, bem como à difração da luz monocromática de raios X e distribuição granulométrica. Isto permitirá avaliar o impacto de diferentes matérias-primas GLIB utilizadas na fabricação de comprimidos, a fim de melhorar a liberação do fármaco *in vitro*, e conseqüentemente *in vivo*.

PARTE EXPERIMENTAL

Material

GLIB substância química de referência da Farmacopéia Brasileira (SQRFB, lote 1018, 99,96% pureza) adquirida do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS, Rio de Janeiro, RJ).

Várias amostras de matéria-prima GLIB (procedentes da Índia) foram gentilmente cedidas por fornecedores do mercado brasileiro. Para fins do estudo proposto, as amostras enviadas foram agrupadas pela semelhança quanto à característica de distribuição granulométrica e identificadas como MP1, MP2, MP3 e MP4 sendo MP2 e MP3 provenientes do mesmo fabricante.

Os equipamentos utilizados foram: analisador de densidade compactada (Vankel); analisador de massa específica e de área superficial específica NOVA 1200 (Quantachrome); analisador de partículas por difração de laser LS13320 com módulo universal para líquidos e faixa de leitura de 0,040 a 2000 nm (Beckman Coulter); balança semi-analítica BG 440, precisão 0,01g (Gehaka); balança analítica AT 201, precisão 0,01 mg (Metler Toledo); calorímetro de varredura exploratória 822e/700 com sistema de resfriamento e amostrador automático com perfuração de tampa (Metler Toledo); analisador termogravimétrico TGA/SDTA 851 (Metler Toledo); difratômetro de raios X PW3710 (Philips); equipamento para determinação de ponto de fusão 9100 (Electrothermal); espectrofotômetro infravermelho FT-IR Spectrum One (Perkin-Elmer); espectrofotômetro UV-3 (Unican); estufa 306/3 (Fanem); microscópio óptico estereoscópico DX 50 acoplado à câmera de vídeo e impressora específica para captura de sinal (Olympus); microscópio eletrônico de varredura 5410 (ISM).

Métodos

Descrição

As matérias-primas foram visualizadas a olho nu para verificação do aspecto e da cor e, por microscopias óptica (MO) e eletrônica de varredura (MEV) para avaliação do tamanho e forma dos cristais. Em MO, o material foi preparado misturando-se pequena quantidade da maté-

ria-prima em 1 gota de água desionizada. Colocou-se a lamínula sobre a mistura e o material foi avaliado utilizando-se aumento de 400 vezes. Em MEV, a matéria-prima foi submetida à metalização com ouro para tornar a superfície condutora, e colocada em um porta-amostra para avaliação com aumentos de 750 e 1500 vezes.

Faixa de fusão

A determinação da faixa de fusão das matérias-primas (n=3) foi realizada seguindo o método geral V.2.2, Farmacopéia Brasileira quarta edição (Farmacopéia, 1988)

Densidade compactada

Pesaram-se, analiticamente, 15 g da matéria-prima (n=2) que foram transferidos para as duas provetas calibradas do equipamento. As provetas foram submetidas a batidas seqüenciais e o valor da densidade compactada (g/mL) foi determinado dividindo-se a massa da amostra pelo valor médio dos volumes finais encontrados.

Massa e área superficial específicas

Determinaram-se a massa específica (ME) e a área superficial específica (ASE) para as matérias-primas introduzidas em picnômetro apropriado acoplado ao analisador de massa e área superficial específicas por meio da isoterma do método Brunauer, Emmett, Teller (BET) utilizando adsorção por gás nitrogênio (Brunauer, Emmett, Teller, 1938).

Termogravimetria com analisador térmico diferencial acoplado (TG/DTA)

A variação representativa de massa (perda ou ganho) de GLIB matéria-prima MP2 em função da temperatura foi avaliada por um único método na faixa de temperatura compreendida entre

35 e 400 °C e fluxo de aquecimento 10 °C/min. Pesaram-se, analiticamente, cerca de 10 mg da matéria-prima em cadinho de alumínio (capacidade 70 mL), previamente tarado. Não houve pré-tratamento da amostra e a análise ocorreu sob pressão atmosférica e gás nitrogênio com fluxo 50 mL/min.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A técnica termoanalítica por meio de DSC foi utilizada para caracterização das propriedades térmicas da matéria-prima GLIB no que se refere à determinação do ponto de fusão, transição vítrea, calor específico, avaliação da presença ou não de polimorfos. A programação de vários métodos utilizados quanto à faixa de temperatura e

fluxo de aquecimento e/ou resfriamento, foram: 50 a 320 °C, 5 °C/min (método 1); 25 a 180 °C, 20 °C/min; isoterma a 180 °C por 1 minuto; de 180 a -10 °C; 30 °C/min; de -10 a 190 °C; 20 °C/min (método 2); 25 a 180 °C, 1 °C/min (método 3).

Cerca de 1,5 a 3,0 mg de GLIB SQRFB e das matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4, exatamente pesados, foram separadamente transferidos para cadinhos (capacidade 40 mL) com tampas perfuradas. As condições de atmosfera e gás de arraste foram idênticas às descritas em TG/DTA.

Espectrofotometria na região do infravermelho (IV)

Os espectros das matérias-primas (em pó, previamente dessecadas) na região do infravermelho (reflectância) foram traçados na faixa entre 4000 cm^{-1} e 650 cm^{-1} .

Espectrofotometria na região do ultravioleta

Os espectros das soluções padrão e das matérias-primas em solução metanólica acidificada (0,1 mg/mL, $n=3$) foram traçados na região do ultravioleta na faixa entre 200 a 350 nm adaptando-se a técnica de identificação, constante na monografia de GLIB, descrita na Farmacopéia Brasileira quarta edição (Farmacopéia, 2001).

Difração de raios X

Os espectros de difração de raios X das matérias-primas foram obtidos empregando-se um sistema monocromador em cristal de grafite, radiação Cu-K α com comprimento de onda (λ) igual a 1,54186 nm, voltagem e corrente iguais a 40 kV e 20 mA, respectivamente e, varredura de raios X de ângulo aberto 2θ entre 0° e 80°.

Os espectros obtidos foram confrontados com o depositado em biblioteca do equipamento (cartão JCPDS) em que a GLIB possui estrutura cristalina com sistema do tipo monoclinico. Neste tipo de sistema, o tamanho dos lados da cela unitária, denominados a , b e c são diferentes entre si. Os ângulos α (entre os lados b e c) e β (entre os lados a e b) são de 90° e diferentes do ângulo γ (entre os lados a e c) (Florence, Attwood, 2003).

Análise de distribuição granulométrica

O modelo óptico de Fraunhofer foi utilizado para avaliar a distribuição granulométrica das matérias-primas em suspensão na presença de detergente (comercial) até obtenção de um obscurecimento entre 8 e 12%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Descrição

A olho nu, todas as matérias-primas apresentaram-se como pó fino de cor branca com grande tendência à aglomeração, à exceção da amostra MP1 que, nitidamente, era constituída por cristais maiores com boa fluidez.

A microscopia óptica obtida para as matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4 está ilustrada na Figura 1. A matéria-prima MP1 (a) apresentou cristais grandes e uniformes. Pode-se observar cristais irregulares e de tamanhos variados em cada uma das amostras das matérias-primas MP2 (b), MP3 (c) e MP4 (d), caracterizando heterogeneidade.

A microscopia eletrônica de varredura das matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4 está apresentada na Figura 2. A matéria-prima MP1 (a) apresentou cristais grandes com visível porosidade (macroporos, poros com dimensões $> 500 \text{ \AA}$ ou $> 50 \text{ nm}$ ou $> 0,05 \text{ mm}$) diferindo muito, em tamanho e forma, das demais. As matérias-primas MP2 (b), MP3 (c) e MP4 (d) apresentam-se como policristais mais compactos e formando agregados, confirmando a tendência à aglomeração.

Faixa de fusão

As faixas de fusão encontradas na literatura para a matéria-prima GLIB foram: 172-174 °C (Clarke, 1989); 169-170 °C, 168-170 °C (Takla, 1981) e 169-174 °C (Farmacopéia, 2001; British, 2003a; European, 1997). Os resultados da faixa de fusão das matérias-primas analisadas estão apresentados na Tabela I. Os valores obtidos, na faixa entre 169 e 171 °C, estão de acordo com os da literatura.

Análise Térmica

A curva TG obtida para a matéria-prima MP2 está apresentada na Figura 3a. Observaram-se três perdas de massa ao longo da análise: a primeira curva iniciou-se em 176 °C e terminou em 279 °C resultando em uma perda de 22,77% da massa inicial; a segunda iniciou-se em 282 °C e terminou em 347 °C gerando uma perda de 11,42%; a terceira, e última, iniciou-se em 347 °C e terminou em 387 °C com perda de 33,92%. O resíduo final foi de 31,68% da massa inicial, ou seja, 3,69 mg. A derivada da curva TG (DTG), Figura 3b, resultou em uma curva com um pico bem alargado referente à primeira perda de massa, um ombro referente à segunda e um pico mais acentuado referente à terceira perda de massa. A curva de análise térmica diferencial (DTA, Figura 3c) sinalizou uma variação de temperatura referente à fusão do material iniciando-se em 172 °C com pico em 177 °C.

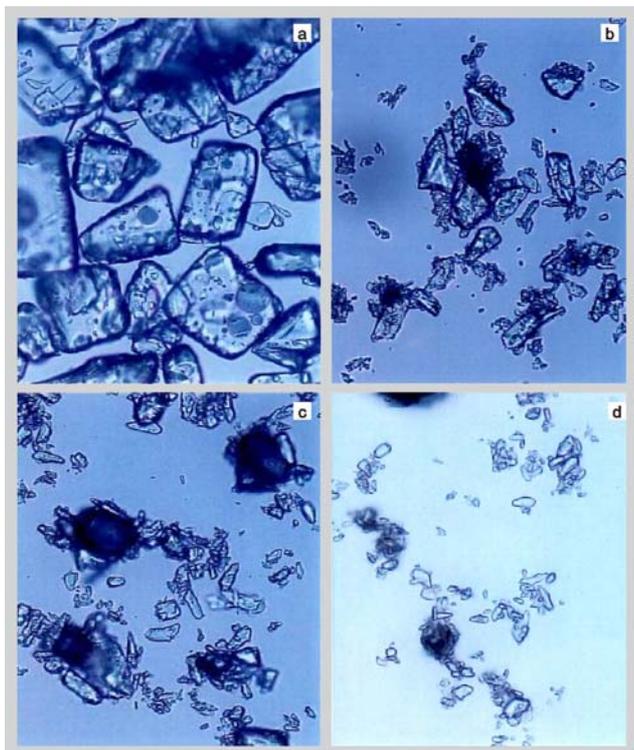


FIGURA 1 - Microscopia óptica de GLIB matérias-primas MP1 (a), MP2 (b), MP3 (c) e MP4 (d) dispersas em água, aumento 400X.

As curvas DSC de GLIB SQRFB e da matéria-prima MP4, representativa das demais, obtidas pelo método 1 estão apresentadas na Figura 4a,b, respectivamente. Em ambas, observou-se somente um evento endotérmico referente à fusão da matéria-prima iniciando-se aproximadamente em

173 °C. Após a fusão, a linha de base só voltou ao patamar inicial depois de 250 °C aproximadamente. Este fato pode estar relacionado com a primeira perda de massa sinalizada pela curva TG. Ressalta-se, entretanto, que não há uma correlação exata entre as temperaturas destas

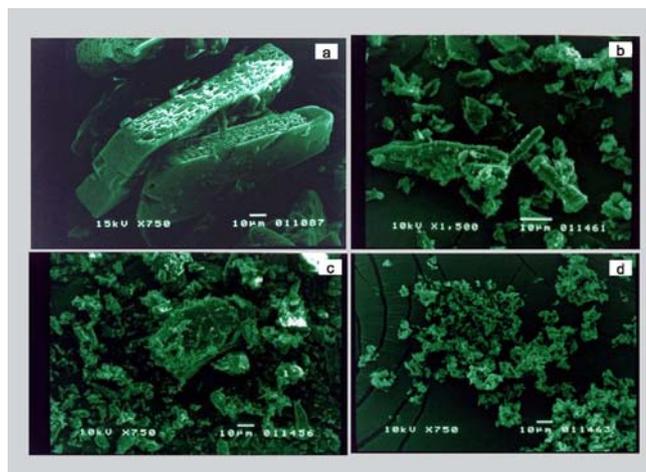


FIGURA 2 - Microscopia eletrônica de varredura de GLIB matérias-primas MP1 (a, 750X), MP2 (b, 1500X), MP3 (c, 750X) e MP4 (d, 750X), 10 kV.

curvas e a de TG porque foram utilizadas razões de aquecimento diferentes. A partir dos resultados da aplicação do método 1, o método 2 foi delineado com o objetivo de investigar em qual temperatura ocorreria a transição vítrea (T_g) para a GLIB no estado amorfo. Hassan e colaboradores (1991) relataram um valor de T_g , se existente, igual a 71 °C para determinada matéria-prima GLIB (pico de fusão 174,4 °C) aquecida a 185 °C e resfriada, rapidamente, em banho de gelo com agitação. Na curva DSC, Figura 5, obtida pelo método 2 para a matéria-prima MP2, representativa das demais, observou-se um pico característico da fusão da GLIB iniciado em 173 °C, seguido pela linha do resfriamento. Não se observou evento exotérmico referente a uma possível recristalização indicando que o material assumiu a forma totalmente amorfa. Este fato pode ser comprovado pela T_g em 61 °C na segunda rampa de aquecimento do método e, pela ausência do evento endotérmico (característico da fusão dos cristais de GLIB), na última etapa do processo. O méto-

TABELA I - Resultados de fusão obtidos visualmente^a e por DSC^b e para a SQRFB e matérias-primas GLIB.

Substância	Faixa de fusão ^a (°C)	Massa ^b (mg)	Entalpia, DH ^b (J/g)	T _{onset} ^b (°C)
GLIB SQRFB	169,7-171,8	1,99	100	170
MP 1	169,3-171,3	1,96	97	170
MP 2	169,2-170,1	2,01	110	170
MP 3	169,2-169,7	1,96	97	169
MP 4	169,2-169,8	2,08	110	171

^a obtido visualmente pelo método do capilar; ^b condições: cadinho de alumínio 40 mL com tampa perfurada; pressão atmosférica com fluxo do gás nitrogênio 50 mL/min; faixa de temperatura 25 a 180 °C com razão de aquecimento de 1 °C/min. Pico de fusão para todas as substâncias, 171 °C.

do 2 exemplifica o modo como ocorre a decomposição térmica do material.

Para a determinação da temperatura inicial de fusão (T_{onset}) e da quantificação do calor envolvido neste processo (entalpia de fusão, DH) aplicou-se o método 3 para a SQRFB e matérias-primas GLIB utilizando-se razão de aquecimento bem lenta. Os resultados obtidos a partir do método 3 estão compilados na Tabela I.

Os valores de T_{onset} foram muito próximos para GLIB SQRFB e matérias-primas. O valor de DH apresentou uma pequena oscilação, entre 97 e 110 J/g sugerindo tratar-se de estruturas cristalinas semelhantes. No entanto, ressalta-se que o cálculo de DH fica comprometido tanto para a GLIB SQRFB quanto para as matérias-primas uma vez que, a linha de base não retornou ao seu valor inicial após a fusão. Neste caso, o emprego de um outro tipo de linha de base, como a sigmoidal (CLAS, 1999) poderia trazer resultados mais bem definidos. Em nenhum dos métodos empregados observaram-se eventos indicativos da presença de polimorfos ou pseudopolimorfos nas matérias-primas analisadas.

Spectrofotometria na região do infravermelho

Segundo Takla (1981) as principais bandas para GLIB são 1724, 1613, 1515, 1471, 1333 e 1163 cm^{-1} ; as bandas em 3363 e 3313 cm^{-1} são devido ao estiramento N-H da uréia; a banda em 1515 cm^{-1} refere-se à amida da

uréia; as bandas em 1333 cm^{-1} e 1163 cm^{-1} referem-se ao $-\text{SO}_2\text{-N}$ e a banda duplicada de $-\text{SO}_2$, característica das sulfoniluréias, respectivamente. Clarke (1986) descreve como máximos característicos apenas as bandas em 1718, 1623, 1524, 1276, 1160, e 823 cm^{-1} .

Os valores máximos encontrados para GLIB SQRFB e matérias-primas, próximos àqueles relatados na literatura citada foram 3366, 3312, 1713, 1615, 1478, 1340, 1277, 1156 e 819 cm^{-1} . O espectro infravermelho representativo para GLIB SQRFB e para a matéria-prima MP4, encontra-se na Figura 6a.

Spectrofotometria na região do ultravioleta

Segundo a monografia da GLIB na Farmacopéia Brasileira quarta edição (2001), o espectro ultravioleta das soluções de GLIB SQRFB e de matérias-primas a 0,1 mg/mL, em solução metanólica acidificada (ácido clorídrico 0,5 mol/L:metanol, 1:49 V/V), deve exibir máximos de absorvância em 300 e 275 nm. As absorvâncias em 300 nm e 275 nm devem estar compreendidas entre 0,61 e 0,65 e, entre 0,27 e 0,32, respectivamente.

O espectro representativo das soluções de GLIB SQRFB e de matérias-primas (Figura 6b) exibiu máximos de absorção em 275 e 300 nm e seus valores de absorvância em triplicata (Tabela II) estão de acordo com a faixa especificada.

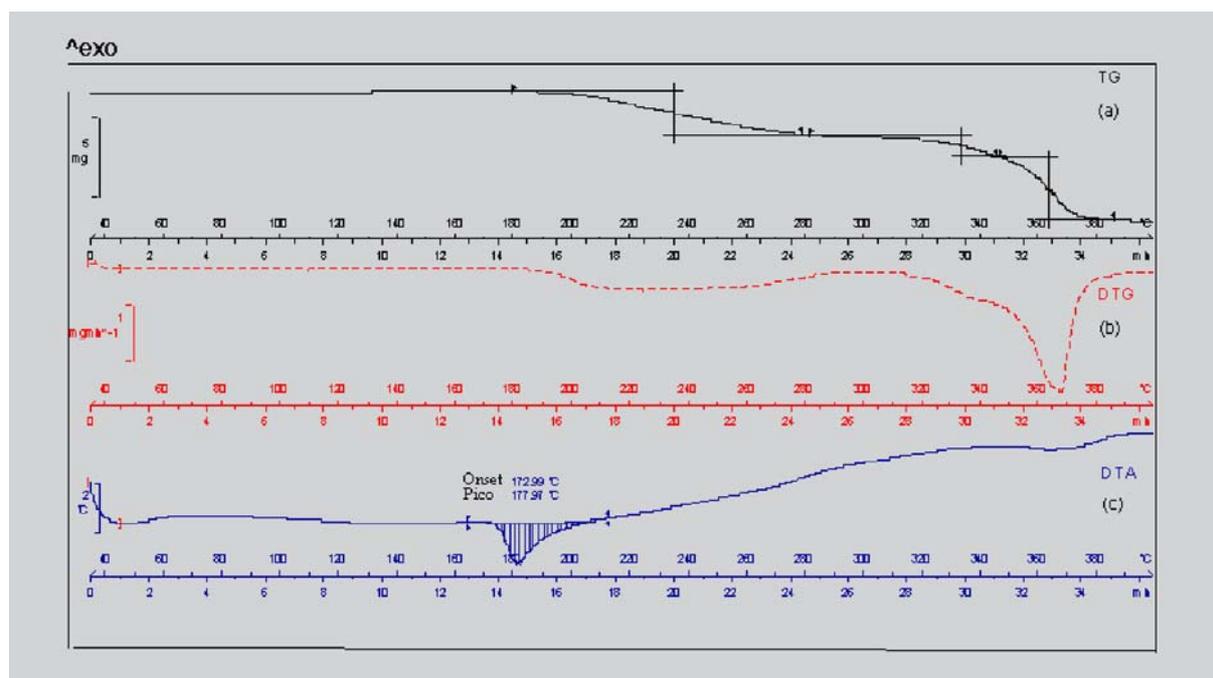


FIGURA 3 - Curvas TG (a), DTG (b) e DTA (c) para GLIB matéria-prima MP2. Condições: cadinho de alumínio 70 mL; pressão atmosférica com fluxo do gás nitrogênio 50 mL/min; razão de aquecimento 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 35-400 $^{\circ}\text{C}$.

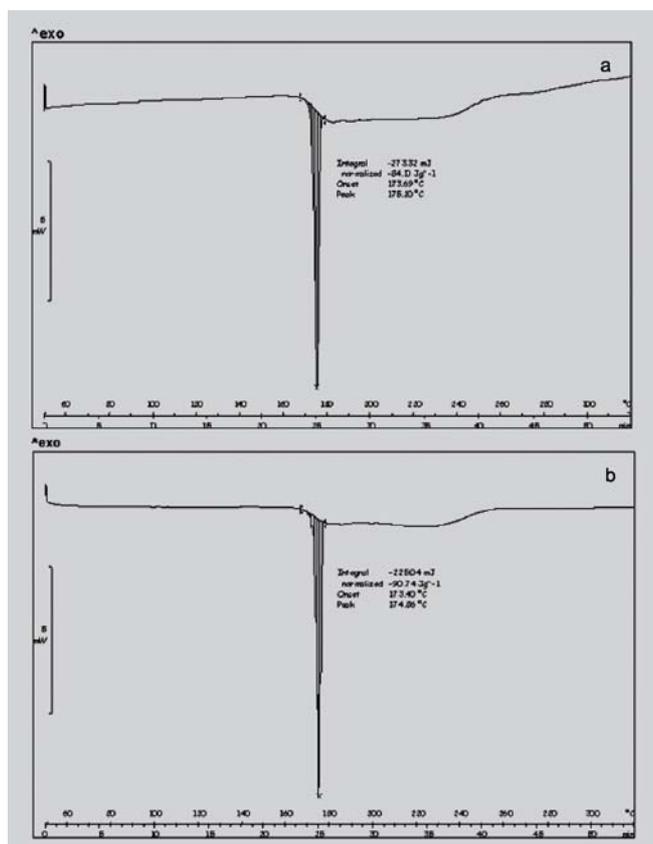


FIGURA 4 - Curvas DSC de GLIB SQRFB (a) e da matéria-prima MP4 (b) obtidas pelo método 1. Condições: cadinho de alumínio 40 mL com tampa perfurada; pressão atmosférica com fluxo do gás nitrogênio 50 mL/min; faixa de temperatura 50-320 °C, com razão de aquecimento 5 °C/min.

Densidade compactada

A densidade compactada é um parâmetro físico, cuja faixa ideal de especificação, não encontrada oficialmente, deve ser determinada a partir de várias medidas em matéria-prima de fabricantes diversos. Os valores de densidade compactada encontrados para as matérias-primas GLIB estão apresentados na Tabela III. O valor para MP1 não foi determinado em função da pequena quantidade de matéria-

prima recebida, insuficiente para o teste.

A amostra MP4 foi a que apresentou menor valor de densidade compactada em relação a MP2 e MP3, sugerindo ser uma matéria-prima com maior propensão a se compactar. Desta forma, o processo produtivo de mistura deve ser bem monitorado, com mais rigor, para que não haja problemas de heterogeneidade na fabricação dos comprimidos.

Massa e área superficial específicas

O pré-tratamento térmico empregado nas amostras teve por objetivo retirar umidade ou traços residuais de vapor ou qualquer outro solvente que pudessem ocupar algum espaço. Os resultados de massa e área superficial específicas estão apresentados na Tabela IV.

Os resultados de massa específica encontrados para as matérias-primas MP2, MP3 e MP4 foram coincidentes e acima do valor encontrado para MP1. Todas as matérias-primas, exceto MP1, seguiram a isoterma de BET apresentando linearidade segundo o modelo proposto por Brunauer, Emmet e Teller (1938) para cálculo da ASE. Este fato sugere que a matéria-prima MP1 possui poros de maior tamanho (macroporos, ou seja, poros > 1000 Å) conforme visualizado pela MEV. Medidas para este tamanho de poro não se enquadram à faixa de aplicação da isoterma de BET, a qual somente é válida para a determinação de microporos (< 20 Å) e mesoporos (entre 20 Å e 500 Å) (Lowel, Shields, 1991; Leon y Leon, 1997). Além disso, o valor negativo encontrado para a referida matéria-prima também indica que o gás selecionado não foi o mais adequado para a determinação de ASE de materiais com esta característica, sendo necessário, portanto, testar, por exemplo, o método da intrusão por mercúrio, mais adequado para materiais com macroporos.

Os resultados de ASE variam inversamente com o tamanho médio de partícula das matérias-primas, pois, à medida que ASE aumenta, o valor do tamanho médio de partícula diminui.

Na Farmacopéia Brasileira terceira edição (1977), a medida de ASE era preconizada para GLIB matéria-prima

TABELA II - Valores de absorvância^a obtidos para as soluções GLIB SQRFB e matérias-primas por espectrofotometria na região do ultravioleta.

Solução l (nm)	GLIB SQRFB		MP1		MP1		MP3		MP4	
	275	300	275	300	275	300	275	300	275	300
Absorvância ^b	0,294	0,634	0,288	0,632	0,287	0,630	0,285	0,628	0,284	0,624
	0,287	0,629	0,289	0,633	0,288	0,631	0,290	0,629	0,284	0,626
	0,288	0,632	0,291	0,634	0,289	0,632	0,287	0,631	0,285	0,627

^a concentração 0,1 mg/mL em metanol acidificado; ^b triplicata.

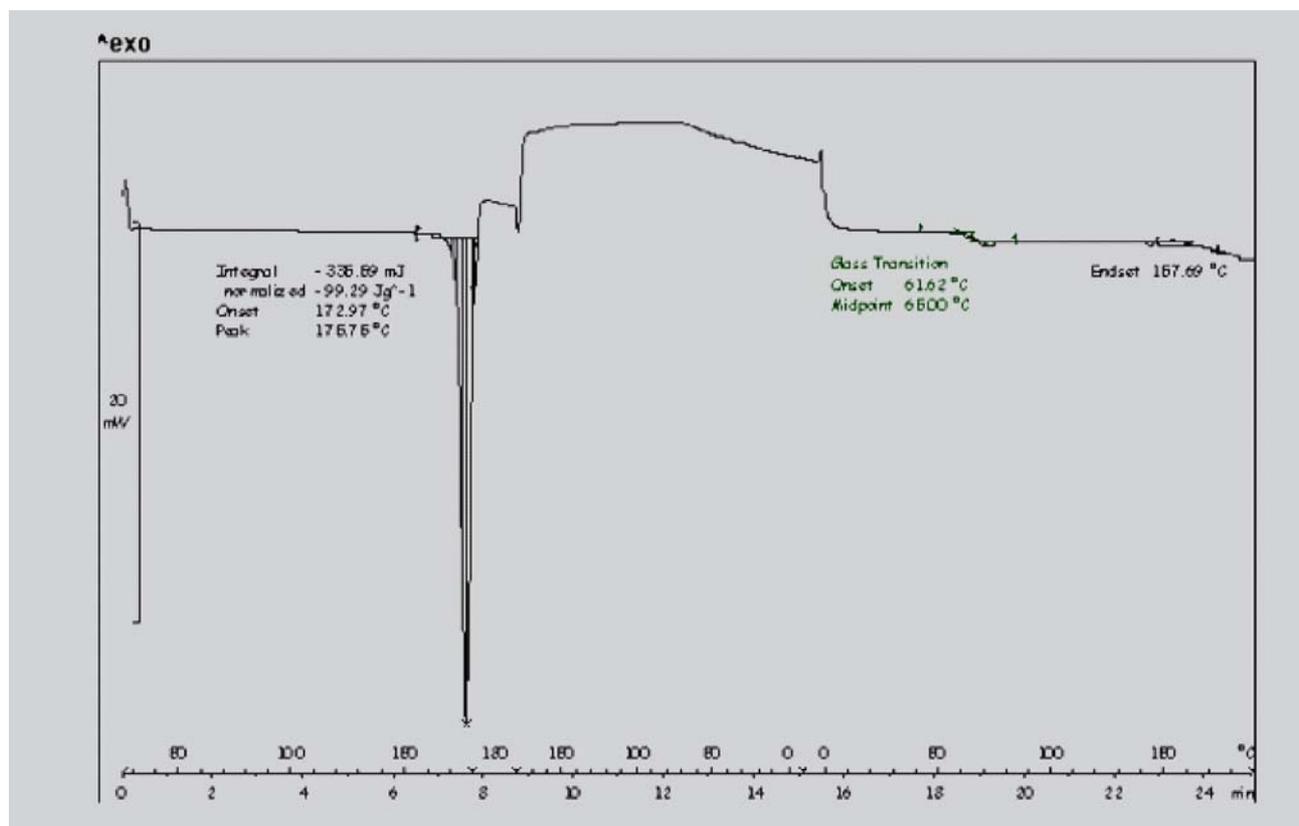


FIGURA 5 - Curva DSC de GLIB matéria-prima MP2. Condições: cadinho de alumínio 40 mL com tampa perfurada; pressão atmosférica com fluxo do gás nitrogênio 50 mL/min; faixa de temperatura 25-180 °C com razão de aquecimento 20 °C/min; isoterma 180 °C por 1 min; faixa de temperatura 180 °C até 10 °C com razão de resfriamento de 30 °C/min; faixa de temperatura -10 até 190 °C com razão de aquecimento de 20 °C/min.

(especificação entre 1,0 e 2,0 m²/g), porém, atualmente o teste não é mais exigido pela Farmacopéia Brasileira, quarta edição (2001). As matérias-primas MP2 e MP3, provenientes do mesmo fabricante, estão de acordo com tal especificação, enquanto que, MP4, com menor tamanho de partícula, apresentou valor superior. Com estes resultados, sugere-se uma revisão destes limites, pois, elevada ASE é útil para fármacos de baixa solubilidade como a GLIB. O valor de especificação para ASE, de não menos que 2,0 m²/g é sugerido para inclusão na monografia de GLIB matéria-prima para a próxima edição da Farmacopéia Brasileira.

Difração de raios X

Os valores, em porcentagem de intensidade relativa (*I*) e respectivas distâncias interplanares (*d*) obtidos para o cartão JCPDS (padrão) e matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4 estão apresentados na Tabela V. A Figura 7 ilustra o difratograma de GLIB matéria-prima MP4, representativo das demais. Os sinais característicos de estado amorfo, encontrados na região de ângulo 0° e 10°, não são

aparentes nos difratogramas da GLIB. Caso existam, a proporção de GLIB amorfa pode ser inferior a 1% e a sua detecção não é possível neste equipamento. A presença de inúmeros picos ao longo do difratograma indica que as amostras apresentam estrutura essencialmente cristalina.

As matérias-primas apresentam valores bastante próximos de distâncias interplanares (*d*) em 100% de intensidade relativa (*I*), em relação ao padrão (cartão JCPDS). Nem todos os outros valores de distâncias interplanares e intensidades relativas são coincidentes mas apresentam-se próximos. Embora estas pequenas diferenças encontradas possam ser indicativas de arranjos cristalinos diferenciados entre as matérias-primas, a presença de polimorfos não foi confirmada na análise térmica (DSC) realizada.

A suspensão das matérias-primas em detergente é necessária para a boa dispersão de GLIB e obtenção de análises de distribuição granulométrica com boa reprodutibilidade. A otimização da velocidade de agitação da amostra no equipamento e a utilização de um agente tensoativo evitaram a formação de agregados ou aglomerados fracos que pudessem ser interpretados como partícu-

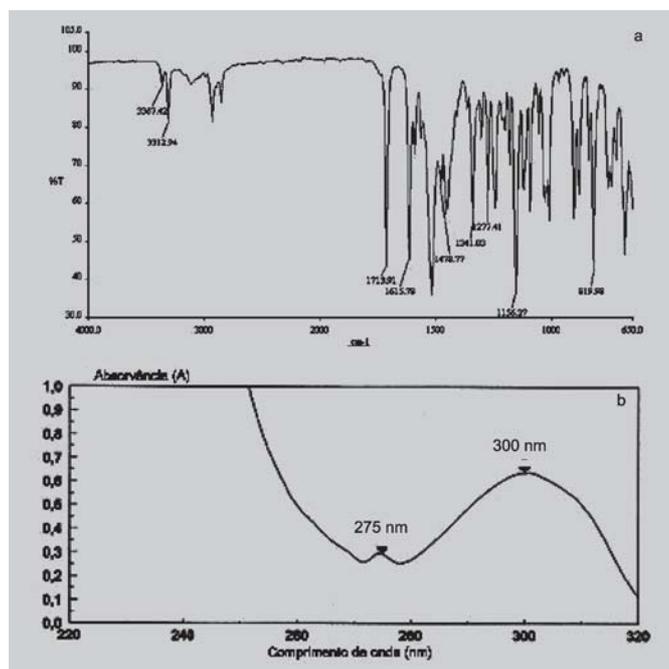


FIGURA 6 - Espectros no infravermelho (a, KBr) e no ultravioleta (b, 0,1 mg/L em solução metanólica acidificada, máximos de absorção em 275 nm e 300 nm) de GLIB, representativos das matérias-primas MP1-MP4 e em concordância com os respectivos espectros de GLIB SQRFB.

TABELA III - Resultados^a de valores de densidade compactada encontrados para as matérias-primas GLIB.

Matéria-prima	MP1	MP2	MP3	MP4
Densidade compactada (g/mL)	ND	0,517	0,576	0,333
Média (g/mL)	ND	0,517	0,576	0,336

^a duplicata; ND, não determinado

TABELA IV - Resultados^a de massa específica e área superficial específica obtidos para GLIB matérias-primas.

Matéria-prima	Massa específica/ME (g/cm ³)	Área superficial específica/ASE (m ² /g)
MP1	1,39	-0,04
MP2	1,44	1,25
MP3	1,44	1,47
MP4	1,44	2,87

^a média de duas determinações

las individuais de tamanho maior. Ainda assim, após um determinado tempo de análise, forças de repulsão, parcialmente superadas pelas forças de atração, levaram à formação de aglomerados nas amostras, com exceção da matéria-prima MP1. Nesta última, os cristais grandes e aparentemente mais definidos e sua menor superfície de contato explicam este comportamento.

Análise de distribuição granulométrica

Na monografia de GLIB matéria-prima da terceira edição da Farmacopéia Brasileira (1977) preconiza que, pelo menos 90% das partículas devem estar abaixo de 50 mm e, pelo menos 98% das partículas, abaixo de 100 mm. A distribuição de tamanho de partículas pode ser representada pelo valor mais freqüente (moda) e percentis 90 (P90), 98 (P98) e 100 (P100) (partículas com tamanho menor que 90%, 98% e 100% do total, respectivamente) (Tabela VI). Todas as matérias-primas apresentaram 90% e 98% de suas partículas com tamanho inferior a 50 mm e 100 mm, respectivamente, à exceção de MP1. As matérias-primas MP2 e MP3 apresentaram valores de tamanho médio, moda e P90 muito próximos entre si. Embora sejam matérias-primas provenientes do mesmo fabricante, existem 10% de partículas do total das amostras com tamanhos diferenciados impactando em valores bastante distintos em P100. A matéria-prima MP4 foi a que mais se distinguiu das demais, possuindo menor tamanho médio de partícula.

Os gráficos de distribuição granulométrica de GLIB matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4 estão apresentados nas Figuras 8 a,b,c,d, respectivamente.

Considerando que a forma e o tamanho das partículas são indicadores de reprodutibilidade em um processo de síntese, bem como, fator importante na solubilidade e, conseqüentemente na dissolução e biodisponibilidade de uma forma farmacêutica, sugerem-se como especificações de tamanho de partícula, que 90% das partículas (P90) sejam menores que 10 mm e 100% das partículas (P100) sejam menores que 90 mm, para inclusão na monografia GLIB matéria-prima da Farmacopéia Brasileira, próxima edição.

CONCLUSÕES

As diversas matérias-primas GLIB foram analisadas por técnicas que permitem a sua caracterização. A análise térmica por DSC é uma importante ferramenta no desenvolvimento e controle de qualidade de fármacos que apresentam polimorfismo. As matérias-primas GLIB disponíveis no mercado local brasileiro não apresentaram

TABELA V - Resultados obtidos por difração de raios X (distâncias interplanares, d , e porcentagem de intensidade relativa, I) de GLIB matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4 em comparação com o padrão (cartão JCPDS).

Padrão		MP1		MP2		MP3		MP4	
d (Å)	I (%)								
4,6733	100	4,6771	100	4,6795	100	4,6831	100	4,6778	100
4,5562	73	4,2289	74	4,2290	71	4,2320	80	4,2271	66
7,5472	62	3,8348	58	3,8347	58	3,8374	56	7,5525	56
4,2262	56	7,5573	53	7,5559	49	4,5649	53	4,5619	54
8,1240	42	4,5617	51	4,5624	42	7,5678	48	3,8349	48
4,2732	36	3,8809	33	2,9441	36	3,8817	39	3,8854	34

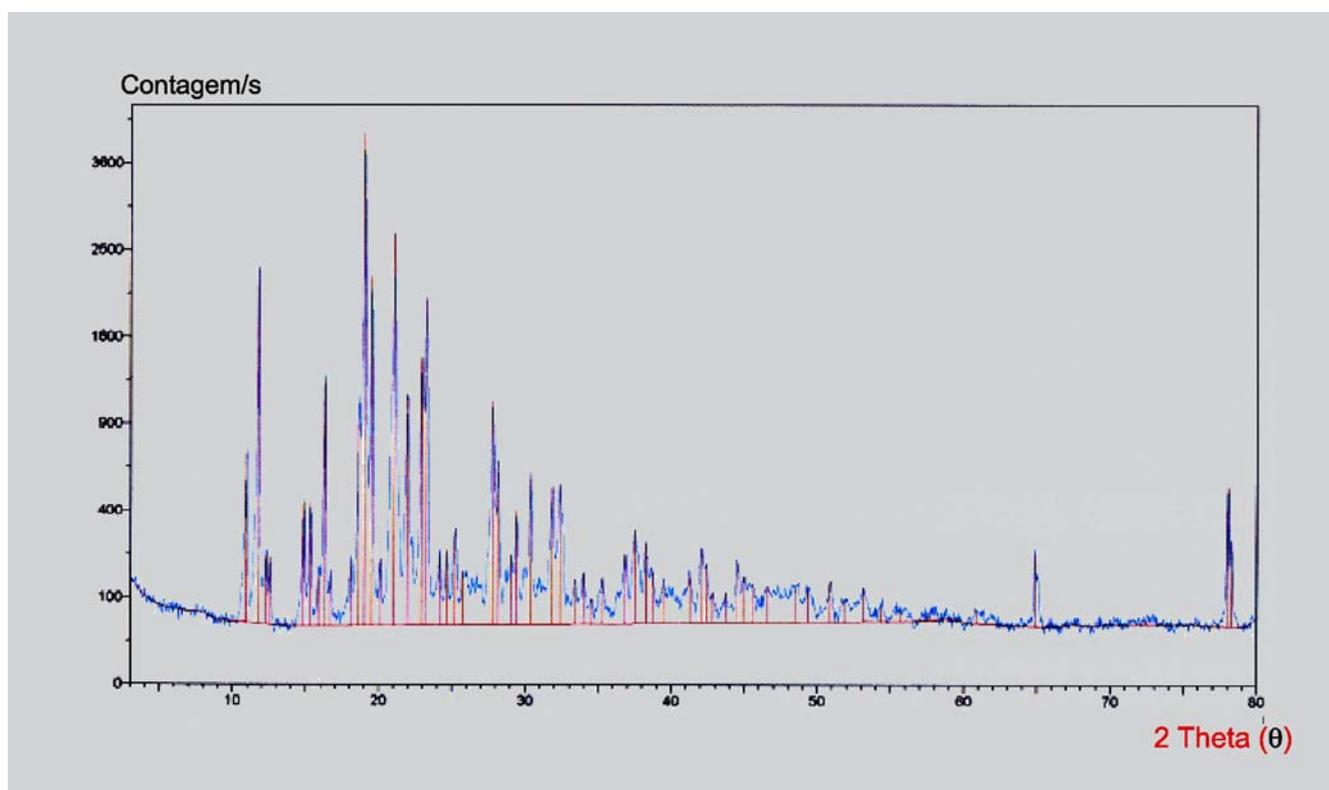


FIGURA 7 - Difratograma de raios X de GLIB matéria-prima MP4. Condições: sistema monocromador em cristal de grafite, radiação Cu-K α , λ 1,54186 nm, voltagem e corrente 40 kV e 20 mA, respectivamente, varredura de raios X de ângulo aberto 2θ entre 0-80°.

polimorfismo, apesar de relatos na literatura.

Algumas especificações complementares podem ser indicadas para inclusão na monografia de GLIB matéria-prima como sugestão para a próxima edição da Farmacopéia Brasileira. Sugerem-se que os testes distribuição granulométrica e área superficial específica, devido à sua importância na caracterização de fármacos de baixa solubilidade, sejam novamente incluídos na monografia de GLIB matéria-prima com reavaliação e proposta de novos critérios de especificação.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Metalurgia (Escola de Engenharia/UFGM, Belo Horizonte) pela realização de micrografias eletrônicas de varredura, análises de densidade e área superficial específicas e difração de raios X; ao Laboratório Associado Micronal e Instituto de Pesquisas Tecnológicas (LAMI, São Paulo) pelas análises granulométricas e térmicas e à FAPEMIG, pelo apoio financeiro. À Professora Maria Irene Yoshida pela revisão relativa à análise térmica.

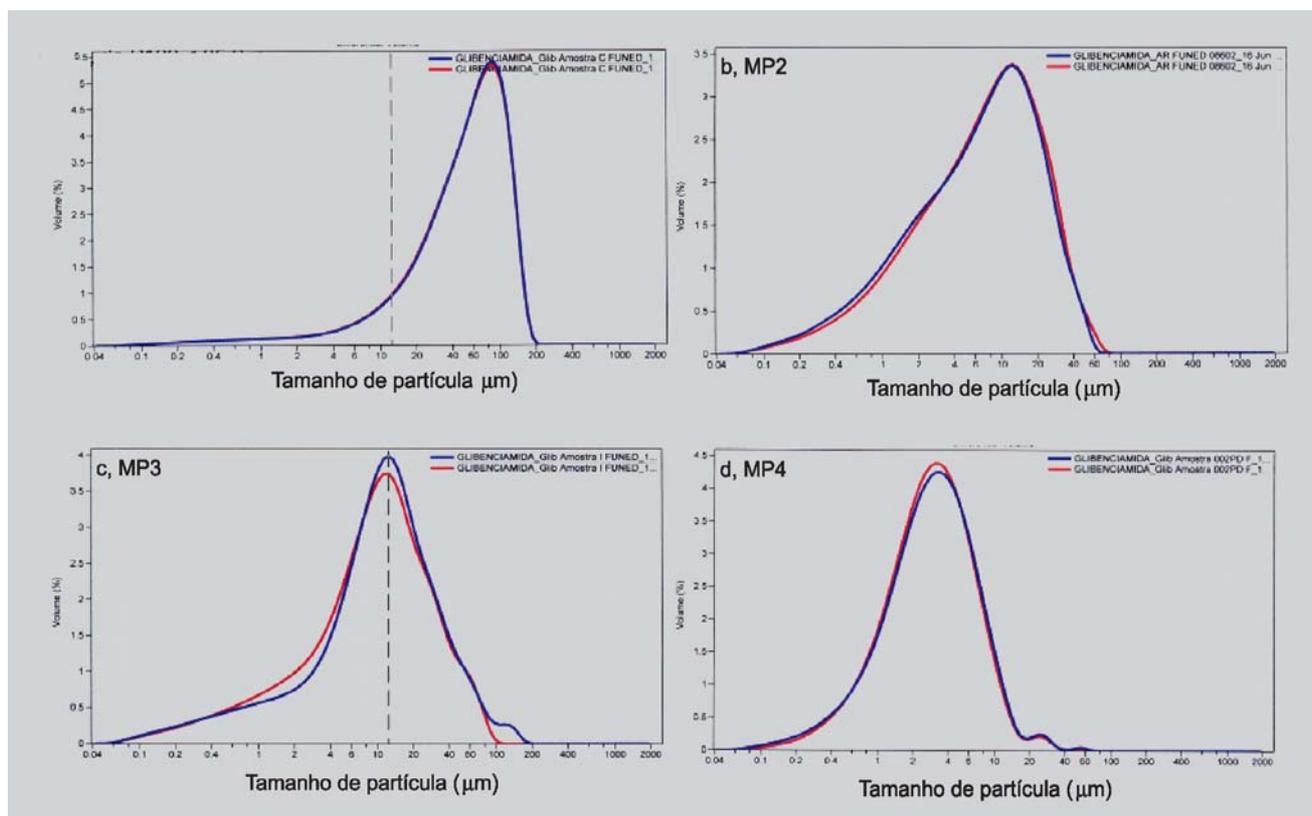


FIGURA 8 - Gráficos da distribuição granulométrica (duplicata) de GLIB matérias-primas MP1 (a), MP2 (b), MP3 (c) e MP4 (d).

TABELA VI - Resultados^a da distribuição de tamanho de partícula (duplicata) para GLIB matérias-primas MP1, MP2, MP3 e MP4.

Matéria-prima	Tamanho de partícula (mm)				
	Média	Moda	P90	P98	P100
MP1	60,73	87,90	117,60	149,3	234,0
	60,04	87,90	116,90	148,1	234,0
MP2	10,25	12,40	24,21	40,51	76,42
	10,91	12,40	25,56	42,84	92,09
MP3	16,83	12,40	38,18	81,38	213,20
	14,52	12,40	34,45	63,33	121,80
MP4	2,91	3,36	8,21	15,51	83,89
	3,89	3,06	7,83	14,23	76,12

ABSTRACT

Characterization of the hypoglycemic drug glibenclamide

Glibenclamide (GLIB) or glyburide, a second-generation hypoglycemic agent is orally used in the form of tablets for

the treatment of diabetes mellitus. Bulk GLIB has a low aqueous solubility and it may yield low drug release in the dissolution test, causing variability in the treatment. This work evaluates the bulk GLIB features, which may influence drug release profile, hence, bioavailability, by means of techniques such as nitrogen sorption analysis, laser diffraction, thermal analysis, IV/UV spectroscopy and X-ray analysis.

UNITERMS: Hypoglycemic agent. Glibenclamide/ characterization.

REFERÊNCIAS

AHFS drug information 2000. Bethesda: American Society of Health System Pharmacist, 2000, p.2850-2856.

BABU, R.J.; PANDIT, J.K. Enhancement of dissolution rate and hypoglycemic activity of glibenclamide with b-cyclodextrin. *S.T.P. Pharma Sci.*, v.5, p.196-201, 1995.

- BRASIL. Ministério da Saúde. *Anvisa aprova primeiros genéricos para tratamento da diabetes*. Brasília, 2001a. Disponível em: <http://portalweb02.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=427>. Acesso em: 19 set. 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Durante a Campanha Nacional de Detecção de Diabetes foram examinados mais de 20 milhões de pessoas*. Brasília, 2001b. Disponível em: <http://portalweb02.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=415>. Acesso em: 19 set. 2002
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Saúde aprova genérico para tratamento de gota e diabetes*. Brasília, 2001b. Disponível em: <http://portalweb02.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=458>. Acesso em: 20 set. 2002.
- BRITISH pharmacopeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 2003a. v.1, p.871-872.
- BRITISH pharmacopeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 2003b. v.3, p.2358-2359.
- BRUNAUER, S.; EMMETT, P.H.; TELLER, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *J. Am. Chem. Soc.* v.60, p.309-319, 1938.
- CLARKE, E.G.C., (Org.). *Isolation and identification of drugs*. 2.ed. London: Pharmaceutical Press, 1986. p.638-639.
- CLAS, S-D; DALTON, C.R; HANCOCK, B.C. Differential scanning calorimetry: application in drug development *Pharm. Sci. Technol. Today*, v.2, p.311-320, 1999.
- EUROPEAN pharmacopeia. Strasbourg: European Department for Quality of Medicines, 1997. p.898.
- FARMACOPEA de los Estados Unidos Mexicanos. 7.ed. México: Secretaría de Salud, 2000. p.2517-2518.
- FARMACOPÉIA brasileira. 3.ed. São Paulo: Andrei, 1977, p.491-492.
- FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt. 1. p.V.2.2.
- FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2001, pt. 2, p.153-153.1.
- FLORENCE, A.T., ATTWOOD, D. *Princípios físico-químicos em farmácia*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003. p.29-66.
- GHOSH, L.K.; THAKUR, R. S.; SHARMA, N. C.; GHOSH, N. C.; GUPTA, B.K. Development and evaluation of an ideal formulation of glibenclamide by solid dispersion techniques. *Boll. Chim. Farm.*, v.137, p.26-29, 1998.
- HASSAN, M.A; NAJIB, N.M.; SULEIMAN, M.S. Characterization of glibenclamide glassy state. *Int. J. Pharm.* v.67, p.131-137, 1991.
- JAPANESE Pharmacopoeia. 14.Ed. 2001. pt. 2. Disponível em: <<http://jpdh.nihs.go.jp/jp14e>> Acesso em: 10 jul. 2003.
- KASIM, N.A.; WHITEHOUSE, M.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M.; LENNERNAS, H.; HUSSAIN, JUNGINGER, H.E.; STAVCHANSKY, S.A; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; AMIDON, G.L. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Molec. Pharm.*, v.1, p.85-96, 2004.
- LEON y LEON, C.A.; THOMAS, M.A. Recent advances in the interpretation of mercury porosimetry data. *GIT Lab. J. Int. Ed.*, v. 1, p.101-104, 1997.
- LOWEL, S.; SHIELDS, J.E. *Powder surface area and porosity*. London: Chapman & Hall. 1991. 205 p.
- MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 14. ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, 2006. p.773.
- NERY, C.G.C.; PIANETTI, G.A.; PIRES, M.A.S.; MOREIRA-CAMPOS, L.M.; VIANNA-SOARES, C.D. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v.43, n.3, p.413-419, 2007.
- PANAGOPOULOU-KAPLANI, A.; MALAMATARIS, S. Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. *Int. J. Pharm.* v.195, p.239-246, 2000,
- SULEIMAN, M.S.; NAJIB, N.M. Isolation and physicochemical characterization of solid forms. *Int. J. Pharm.* v.50, p.103-109, 1989.

TAKLA, P.G. Glibenclamide. *Anal. Profiles Drug Subst.*, v.10, p.338-355, 1981.

UNITED States Pharmacopeia. The National Formulary. 29.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005. p.1010-1011.

YOSHIHASHI, Y.; KITANO, H.; YONEMOCHI, E.; TERADA, K. Quantitative correlation between initial dissolution rate and heat of fusion of drug substance. *Int. J. Pharm.*, v.204, p.1-6, 2000.

Recebido para publicação em 02 de fevereiro de 2007.

Aceito para publicação em 22 de agosto de 2007.