

## Caracterização físico-química do hipoglicemiante glimeperida utilizado no tratamento da diabetes mellitus

Magaly Andreza Marques de Lyra<sup>1,2</sup>, Rebeqa Priscila Maranhão Monteiro<sup>1</sup>, Matheus Alves Angelos<sup>1</sup>, Salvana Priscylla Manso Costa<sup>1</sup>, Tarcyla de Andrade Gomes<sup>1</sup> & Pedro José Rolim Neto<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup>Centro Universitário Estácio do Recife, PE, Brasil.

### RESUMO

A glimepirida é um fármaco da classe sulfonilureia de segunda geração utilizado no tratamento diabetes *mellitus* do tipo 2. O objetivo deste artigo foi caracterizar físico-quimicamente o fármaco glimepirida através de diversas técnicas analíticas. A TG evidenciou dois eventos endotérmicos, os quais correspondem à decomposição do ativo. Enquanto que a análise de DSC foi possível evidenciar o pico que corresponde à temperatura de fusão, sendo a pureza do fármaco igual a 98%. Na análise por IV, foram identificadas as principais bandas correspondentes aos grupamentos N-H da amida, sulfonamida, carbonilo e metilas de anel aromático. Na Microscopia Eletrônica de Varredura foram identificadas aglomerados de partículas cristalinas irregulares. Na Cromatografia Líquida de Alta Eficiência foi constatado um tempo de retenção próximo a 20 min e um pico com pureza de 99,99%. O fármaco mostrou-se insolúvel em água e apresentou diferentes graus de solubilidade em outros solventes orgânicos. Os poros do fármaco apresentaram diâmetro médio de 213,518 Å. A difração de raios-X revelou um estado tipicamente cristalino do fármaco. Na avaliação do tamanho de partícula evidenciou-se um diâmetro médio de 15,68 µm. Essa avaliação possibilita um controle de qualidade da matéria-prima a qual será utilizada para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus, Hipoglicemiante, Análise físico-química, Controle analítico de qualidade.

### ABSTRACT

The glimepirida drug is a sulfonilurea class of second generation used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The aim of this paper was to characterize the physico-chemical drug glimepiride, through various analytical techniques. The TG showed two endothermic events, which correspond to the decomposition of the asset. In the analysis of DSC was also possible to show peak corresponding to the endothermic melting temperature, the purity of the drug being analyzed 98%. The analysis by IR have identified the major bands corresponding to NH groups of the amide, sulfonamide, carbonyl and aromatic ring methyls. In scanning electron microscopy identified clusters of irregular crystalline particles. In High Performance Liquid Chromatography revealed a retention time close to 20 min and a peak with a purity of 99.99%. The drug was found to be insoluble in water and in different degrees of solubility in other organic solvents. The pores of the drug exhibited a mean diameter of 213.518 Å. The X-ray diffraction revealed a typical crystalline state of the drug. In the evaluation of particle size showed to be a diameter of 15,68 µm. This assessment enables quality control of the raw material which will be used for the development of new solid dosage forms.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Hypoglycemic, Physicochemical analysis, Analytical quality control.



## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de doenças metabólicas, que apresentam em comum à hiperglicemia. Os dados estatísticos mostram que o Brasil possuía 4,9 milhões de portadores de DM em 1995, sendo estimado para 2025, 17,6 milhões. Estudos realizados em 2003 estimam que a prevalência de DM na população brasileira esteja em torno de 8%, podendo atingir 13,4% em indivíduos com idade entre 60-69 anos (Guidoni *et al.*, 2009; Molena-Fernandes *et al.*, 2005).

Os antidiabéticos orais utilizados na terapêutica podem ser classificados como hipoglicemiantes, por aumentar a secreção de insulina e diminuir a glicemia, a qual se encontra elevada na diabetes. Entre os medicamentos que fazem parte deste grupo, as sulfonilureias têm como representante o fármaco glimepirida, que tem como mecanismo de ação o estímulo das células  $\beta$ -pancreáticas na liberação de insulina, além de bloquear o canal de  $K^+$  sensível a ATP (Brunton, 2010; Guidoni *et al.*, 2009; Brasil, 2007).

O conhecimento das propriedades físico-químicas dos fármacos é de suma relevância durante o desenvolvimento de formas farmacêuticas. Esse tipo de avaliação permite a obtenção de informações como diferentes formas polimórficas, impurezas, tamanhos e morfologia dos cristais (Soares-Sobrinho *et al.*, 2010). Este conhecimento é importante para prever a possibilidade de alterações das características das formas farmacêuticas como a estabilidade, o perfil de dissolução, a biodisponibilidade, a compressibilidade, a uniformidade de distribuição da dose, entre outras (Costa, 2005).

Os dados fornecidos através da realização de um estudo de caracterização físico-química sobre um determinado princípio ativo possibilitam um melhor controle do mesmo, e isso é alcançado através do uso de técnicas, tais como: análise térmica, determinações do tamanho da partícula, espectrometria (UV e IV), difração de raios-X, avaliação do perfil de dissolução, entre outras (Soares-Sobrinho *et al.*, 2010). Desta forma, o objetivo deste artigo foi caracterizar físico-quimicamente o fármaco glimepirida através de diversas técnicas analíticas.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### Matéria-prima

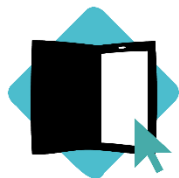
Glimepirida, 1-[[4-[2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolina-1-carboxamido) etil]fenil]sufonil]-3-trans(4-metil ciclohexil) uréia, foi fornecida pela Pharmanostra®.

### 2.1 Reagentes e vidrarias

Todos os reagentes utilizados foram de grau analítico: ácido fosfórico, acetonitrila, metanol grau cromatográfico e fosfato de potássio dibásico (Vetec®), além de cloreto de metileno e dimetilformamida (Dinâmica®). Hidróxido de sódio (Dinâmica®), Água destilada e ultrapurificada (Mili-Q Millipore®). Utilizaram-se vidrarias volumétricas calibradas com certificado de calibração por lote do fabricante Satelit®.

### 2.2 Equipamentos

Os equipamentos utilizados no estudo foram balança analítica Bioprecisa®, modelo FA2104N, agitador mecânico Marconi® modelo MA259, espectrofotômetro UV-Vis mini- 1240 Shimadzu®, fusiômetro Fisaton® modelo 430, analisador de área superficial e tamanho de poros - ASAP 2420 Micromeritics® e analisador de tamanho de partículas a laser Microtac® S3500. As análises por CLAE foi realizada em cromatógrafo líquido Shimadzu® (UFLC, Japão) controlado pelo Software LC Solution 1.0 e constituído por bomba LC-20 AT, degaseificador DGU - 20A<sub>5</sub>, injetor automático Sil- 20A e detector de arranjo de diodos (DAD) SPD - M20A. Para análises térmicas foram utilizados uma termobalança da Shimadzu®, modelo DTG- 60H acoplado ao aparato



DTA-TG e Calorímetro exploratório diferencial da Shimadzu DSC-60 acoplado ao software Shimadzu<sup>®</sup> TA-60WS. Para obtenção do espectro de infravermelho foi utilizado o equipamento PerkinElmer<sup>®</sup> (Spectrum 400) com dispositivo de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco. Microscópio Jeol<sup>®</sup> JSM-5900 e (Metalizador Baltec<sup>®</sup> SCD 050) para a análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Difratorômetro Siemens - D5000 para as análises de difratometria.

## 2.3 Análise Térmica

### Termogravimetria

As curvas termogravimétricas das amostras foram obtidas em triplicata por meio de termobalança acoplada ao aparato DTA-TG, sob atmosfera de nitrogênio, fluxo de 50 mL.min<sup>-1</sup>, razão de aquecimento 10°C.min<sup>-1</sup> e num intervalo de temperatura de 25-800°C. As massas das amostras foram de 3 ± 0,2 mg, acondicionadas em cadinho de alumina.

### Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

Para obtenção das curvas de DSC foi utilizado um Calorímetro exploratório diferencial com atmosfera de nitrogênio de 50 mL.min<sup>-1</sup> e razão de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup>, na faixa de temperatura de 30-300°C. As amostras com peso de 3 ± 0,2 mg foram colocadas num porta amostra de alumínio. As determinações foram realizadas em triplicata. Para a calibração da escala de temperatura e resposta de entalpia, foram utilizados, índio e zinco. As mesmas condições foram aplicadas para a determinação da pureza do fármaco na razão de aquecimento de 0,7 °C/min.

Também foram realizadas em triplicata análises como contraprova do ponto de fusão em fusiômetro, adicionando alíquotas do fármaco em capilar.

## 2.4 Espectroscopia de infravermelho

As amostras analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR, sendo o resultado obtido através da média de 16 varreduras, na região de absorção de 4000 a 650 cm<sup>-1</sup> com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>.

## 2.5 Microscopia Eletronica de Varredura (MEV)

A avaliação da morfologia das partículas da glimepirida foi realizada por microscopia eletrônica de varredura utilizando-se um microscópio específico, após serem fixadas e a de dupla face de carbono e metalizadas com ouro por 15 min. As eletromicrografias foram obtidas em uma câmara com tensão de excitação de 10 kV.

## 2.6 Espectrofotometria no ultravioleta-visível

### Determinação do comprimento de onda

Foi preparada uma solução de glimepirida 200 µg/mL, utilizando como solvente uma solução de hidróxido de sódio 0,005M. Para completar a dissolução a mesma foi submetida à sonicação por 30 minutos. Foi realizada uma diluição em triplicata para obtenção de uma solução de 10,416 µg/mL. Estas soluções foram submetidas à varredura em espectrofotômetro na faixa de 200 a 400 nm (Bonfilio, Araújo & Salgado, 2011).

### Preparação das curvas de calibração

Posteriormente preparou-se uma curva de calibração, a partir da solução de glimepirida (200 µg/mL), obtendo-se as seguintes concentrações: 4,16; 6,25; 10,42; 12,50; 14,58; 16,67 µg/mL. As amostras foram preparadas em triplicatas e lidas no comprimento de onda de 226 nm.



## 2.7 Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

A identificação da glimepirida por CLAE foi realizada baseando-se na metodologia descrita por Kovariková *et al.* (2004). Foi empregada uma coluna C<sub>18</sub> Restek<sup>®</sup> (250 mm x 4,6 mm, 5µm), mantida a 30°C. Foi preparada uma solução de glimepirida a 500 µg/mL em metanol, esta amostra obtida foi eluída, através de um sistema de fase móvel composto por acetonitrila:tampão fosfato (48: 52; v/v) (pH= 3,6; 20 mM). O fluxo foi de 1 ml/min e o volume de injeção de 20 µL. A detecção foi feita em 228 nm.

## 2.8 Teste de solubilidade

Foi realizada a pesagem de 0,002 g de glimepirida, sendo este fármaco transferido um frasco de vidro e em seguida foram adicionados alíquotas de 1 mL de diferentes solventes com auxílio de uma pipeta micrométrica. Os solventes utilizados foram: dimetilformamida (DMF), cloreto de metila, metanol e água (Farmacopéia Brasileira, 2010).

## 2.9 Análise de superfície específica e tamanho de poros

A determinação da superfície específica e a isoterma de adsorção foram obtidas pelo método *Brunauer-Emmet-Teller* (BET), que utiliza o princípio da adsorção de um gás na superfície de um sólido. Neste estudo utilizou-se o gás nitrogênio (Silva, 2010; Brunauer, Emmet & Teller, 1938).

Para a realização deste ensaio, utilizou-se um analisador de área superficial e tamanho de poros -ASAP 2420 Micromeritics<sup>®</sup>, munido de software próprio para determinar a superfície específica ( $S_{BET}$ ) e porosidade (tamanho de poros e volume de poros e microporos). A distribuição do tamanho de poros do granulado foi analisado pelo método Barret-Joyner-Halenda (BJH). As amostras foram degaseificadas a 50°C para remover qualquer material adsorvido no interior dos poros e na superfície do material (Barret, Joyner & Halenda, 1951).

## 2.10 Análise granulométrica a laser

A distribuição e o tamanho de partículas das amostras foram determinados em analisador de tamanho de partículas a laser Microtac<sup>®</sup> S3500. As amostras foram previamente dispersas em hexano e mantidas sob agitação no banho ultrassônico Unique<sup>®</sup> mod. USC-1400<sup>a</sup> (Silva, 2010).

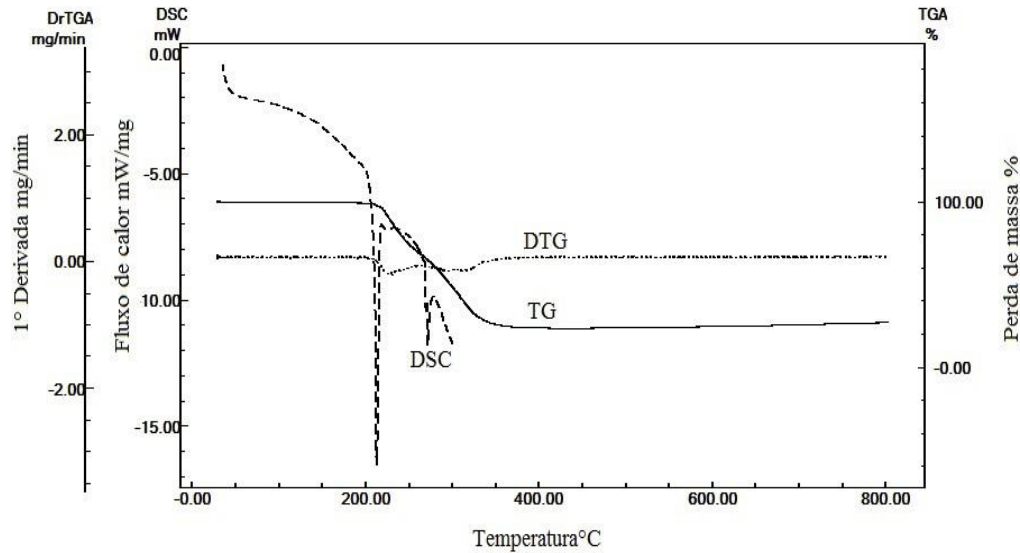
# 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 3.1 Análise térmica

Na curva TG da glimepirida (Figura 1) foi possível verificar duas etapas de decomposição, estas ocorrem após o processo de fusão, o que também confirma com os dados na literatura (Cides *et al.*, 2006). Essas decomposições térmicas ocorreram nos seguintes intervalos de temperaturas e perdas de massa ( $\Delta m$ ): 217, 56 - 234, 62°C ( $\Delta m = 18, 7\%$ ) e 284, 96 - 326,93°C ( $\Delta m = 37,2\%$ ).

Na curva DSC da glimepirida (Figura 1) foi possível evidenciar dois picos, um correspondente à temperatura de fusão endotérmica em 213,2°C com um consumo de energia de 93,42 J.g<sup>-1</sup>, e outro é equivalente a degradação do fármaco numa temperatura de 271°C e consumo de energia de -24,16J. g<sup>-1</sup>. Segundo Cides *et al.* (2006), a glimepirida possui um pico endotérmico em 212°C, o que é muito semelhante com o valor obtido, bem como, o consumo de energia determinada no estudo foi de 94.6 J.g<sup>-1</sup>, corroborando com os resultados da análise. Este resultado do ponto de fusão também foi semelhante ao obtido na análise no fusiômetro, que foi de 216°C.

Figura 1. Curvas TG/DTG e DSC da glimepirida obtidas a 10°C/min, com massa de 3 mg, sob atmosfera de N<sub>2</sub> em fluxo de 50 mL/min.



A Figura 2 mostra o processo de fusão endotérmica da glimepirida, obtida numa razão de aquecimento de  $2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Os dados obtidos nas análises demonstraram que a temperatura inicial de fusão do fármaco foi de  $199,05^{\circ}\text{C}$  com entalpia de  $-54\text{ kJ/mol}$ ., tendo uma um pico endotérmico de  $201,32^{\circ}\text{C}$ . Resultados estes que corroboram com os estudos de Cides et al. (2006).

A pureza da glimepirida foi calculada em triplicata, aplicando-se a equação de Van't Hoff na linearização do evento de fusão, através do desvio da linearidade desse evento, que ocorre na presença de impurezas. Conhecendo-se o desvio da linearidade, pode-se inferir sobre o fator de correção na linearização da reta. Logo, a pureza da glimepirida mostrou-se em torno de 98%, com um fator de correção calculado para as impurezas de 14,24%.

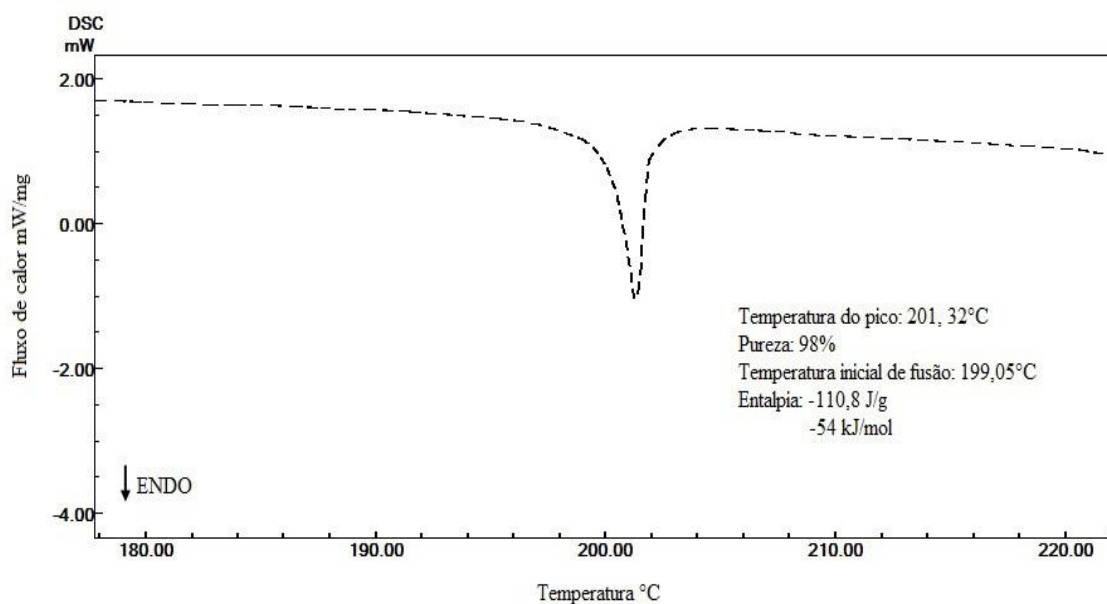


Figura 2. Curva de DSC da glimepirida obtidas em atmosfera de nitrogênio de  $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , e razão de aquecimento de  $2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ .

### 3.2 Espectroscopia de infravermelho

O espectro de IV da glimepirida (Figura 3) revela a presença de bandas em 3369 e 3287  $\text{cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento N-H do grupamento amida, bandas em 1343 e 1151  $\text{cm}^{-1}$  característicos do grupo sulfonamida e bandas em 1708 e 1671  $\text{cm}^{-1}$  referentes ao grupo carbonila. Também foi possível evidenciar bandas características de metilas de anel aromático em 2929 e 2842  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro obtido corrobora com os da literatura para o fármaco em estudo (Ammar *et al.*, 2006).

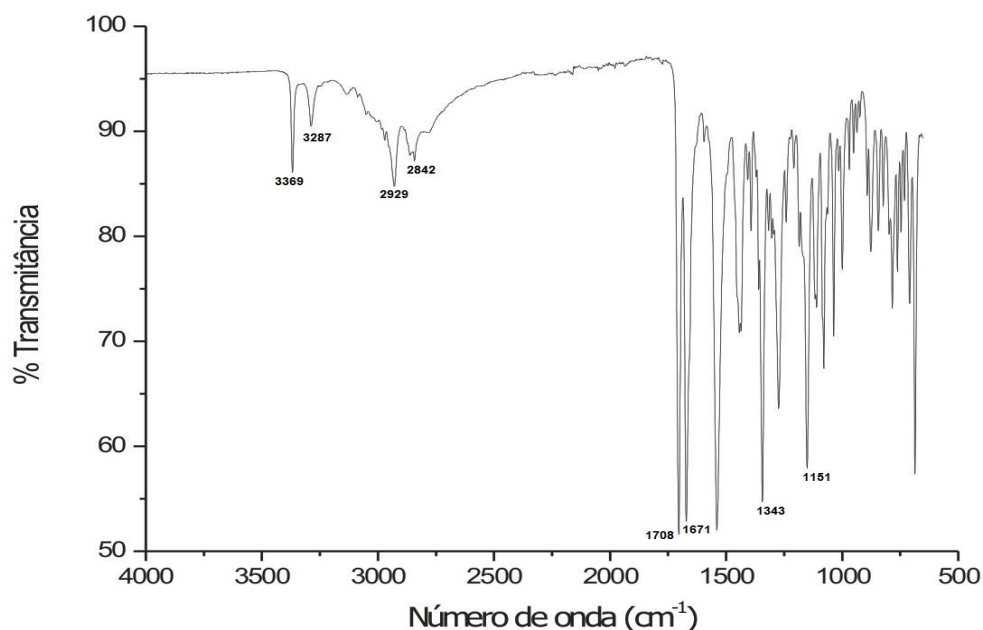


Figura 3. Espectro de infravermelho da glimepirida.

### 3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura

As partículas da glimepirida foram caracterizadas por aglomerados de cristais irregulares. A natureza cristalina do fármaco também foi confirmada através de análises de difração de raios-X por Ammar *et al.* (2006) e pelos resultados do presente estudo. A Figura 4 ilustra imagens que foram obtidas em diferentes aumentos, a fim de uma melhor observação das características morfológicas do fármaco: A- 500 vezes; B- 1000 vezes; C- 1500 vezes; D- 2000 vezes e E- 3700 vezes.



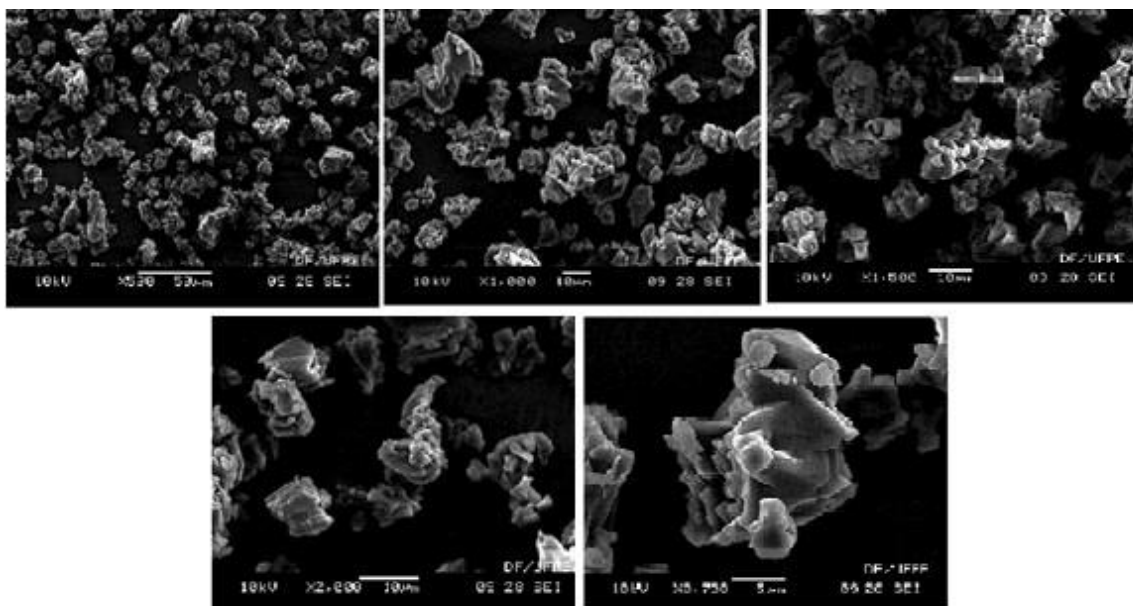


Figura 4. Micrografias das partículas de glimepirida em diferentes aumentos.

### 3.4 Espectrofotometria na região do Ultravioleta

Existem vários métodos para a determinação da glimepirida por espectrofotometria UV-Vis, porém a maioria utiliza solventes orgânicos e requerem um tempo de análise maior. O método escolhido para a determinação da glimepirida possui algumas vantagens frente aos demais, por ser simples, baixo custo, utilização de solventes não-tóxicos e por causar menos agressividade ao meio ambiente. A utilização de solução de hidróxido de sódio pode ser explicada pelo fato da glimepirida ter uma solubilidade dependente de pH, sendo este acima de 7 o fármaco tem sua solubilidade aumentada no meio, apesar de sua baixa solubilidade em água (Bonfilio, Araújo & Salgado, 2011).

Na varredura espectrofotométrica por absorção no ultravioleta da glimepirida foi mostrado uma absorção máxima em 226 nm, corroborando com dados existentes na literatura (Bonfilio, Araújo & Salgado, 2011). No espectro do UV observou-se a absorção em duas faixas, que são característicos no espectro do fármaco (Bonfilio, Araújo & Salgado, 2011; Altinoz & Tekeli, 2001).

A determinação da curva de calibração evidenciou que os coeficientes de variação, nas diferentes concentrações, foram inferiores a 5%, o que reflete uma maior precisão do método. A análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados apresentou coeficientes de correlação  $R^2$  de 0,9991, significando que 99,91% da variação total em torno da média é explicável pela regressão e afirmando que a correlação linear entre as variáveis  $x$  e  $y$  estão dentro dos requisitos mínimos exigidos ( $R_2 > 0.99$ ) (Brasil, 2003). Este resultado comprova a linearidade do método proposto por Bonfilio Araújo & Salgado (2011), sendo os valores obtidos diretamente proporcionais à concentração da amostra, dentro de um intervalo especificado.

Vale destacar a importância na obtenção de uma curva de calibração, pois esta permite determinar a concentração do fármaco em uma solução desconhecida, através da aplicação da equação da reta ( $y = 0,0468x + 0,0161$ ).



### 3.5 Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Para a identificação do fármaco por CLAE foi comparado o tempo de retenção obtido na análise pelo método descrito por Kovariková *et al.* (2004) com o tempo de retenção do referido estudo. Sendo comprovado que o fármaco analisado era a glimepirida, devido ao pico característico da substância e o tempo de retenção próximo de 20 minutos. Este resultado demonstra que o método escolhido foi reprodutível. Também foi possível observar que o pico analisado apresentou pureza de 99,99%, representando uma maior confiabilidade do resultado.

### 3.6 Teste de solubilidade

De acordo com dados descritos na literatura a glimepirida não é solúvel em água, ácido e tampões de boratos e fosfatos. É parcialmente solúvel em metanol, etanol, acetona e acetato de etila e completamente solúvel em dimetilformamida (Altinoz & Tekeli, 2001). A partir dos testes de solubilidade, observou-se que a glimeperida é solúvel em dimetilformamida, ligeiramente solúvel em cloreto de metila, pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em água. Estes resultados estão em conformidade com o descrito na literatura e com o certificado de análise do fornecedor.

### 3.7 Análise de superfície específica e tamanho de poros

Vários métodos foram desenvolvidos para determinar a distribuição de poros de acordo com seu tamanho, dentre eles, os métodos que utilizam a adsorção física de gases são os mais usados. A classificação de tamanho de poros é especificada de acordo com seu diâmetro, e segue recomendações da IUPAC, podendo ser classificada como microporo (largura interna menor que 20 Å); mesoporo (largura interna entre 20 Å e 500 Å) ou macroporo (largura interna maior que 500 Å) (Nery *et al.*, 2008).

A glimepirida apresentou diâmetro médio do poro de 213,518 Å, sugerindo-se que o fármaco possui poros do tipo mesoporos. No entanto, esse tipo de poro não apresenta facilidade de penetração nos líquidos, o que pode não favorecer na solubilização do mesmo.

No estudo da estrutura porosa de um sólido é a superfície específica e a distribuição de tamanho de poros, que está intimamente ligada à solubilidade do sólido. A área superficial específica da glimepirida, determinada pelas isotermas de adsorção do nitrogênio, revelou um valor de superfície de 3,0178 m<sup>2</sup>/kg e reduzida porosidade das partículas, estimada em 0,960 cm<sup>3</sup>/kg. Estes dados explicam sua lenta velocidade intrínseca de dissolução e justificam as deficientes propriedades de fluxo deste pó.

### 3.8 Análise granulométrica a laser

A análise morfológica de fármacos constitui um parâmetro de fácil monitoramento e capaz de detectar mudanças cristalinas em decorrência de variações no processo de síntese ou mesmo no processamento farmacêutico.

A distribuição granulométrica dos insumos exerce influência importante em aspectos relacionados às etapas da produção industrial de um medicamento, como em processos de mistura e de enchimento, assim como em sua estabilidade e eficácia biológica. No caso da glimepirida, deve haver um controle rigoroso do tamanho de partícula, uma vez que este parâmetro físico possui influência direta em sua velocidade de dissolução, um fator crítico para sua biodisponibilidade (Brandão *et al.*, 2008).

Na avaliação do tamanho de partícula do fármaco glimepirida evidenciou-se um diâmetro médio de 16,06 µm e faixa granulométrica, variando de 6,67 a 32,16 µm.





---

#### 4. CONCLUSÃO

A avaliação físico-química do fármaco glimepirida, frente a diferentes técnicas analíticas, permitiu caracterizá-lo, do ponto de vista morfológico e químico, através da realização de um controle de qualidade de matéria-prima minucioso, o qual possibilitará a utilização de insumo farmacêutico ativo de qualidade no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas.

#### REFERÊNCIAS

- Altinös S & Tekeli, D. Analysis of glimepiride by using derivative UVspectrophotometric method. *J Pharm Biomed Anal.* 24(3): 507-515, 2001.
- Ammar HO, Salama HA, Ghorab M, Mahmoud AA. Formulation and biological evaluation of glimepiride-cyclodextrin-polymer systems. *Int J Pharm.* 309(1-2): 129-138, 2006.
- Barrett E.P, Joyner LG & Halenda PP. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms. *J Am Chem Soc.* 73(1): 373-80, 1951.
- Bonfilio R, Araújo M. B & Salgado HRN. Development and validation of an UV-Derivative spectrophotometric method for determination of glimepiride in tablets. *J Braz Chem Soc.* 22(2): 292-299, 2011.
- Brandão FC, Tagiari MP, Silva MAS, Berti LF, Stulzer HK. Physical-chemical characterization and quality control of spironolactone raw material samples. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 42(6): 368-376, 2008.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de Maio de 2003.
- Brasil. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Tratamento e Acompanhamento do Diabetes mellitus. Rio de Janeiro, 2007. 154 p.
- Brunauer S, Emmett PH & Teller E. Adsorption of gases in multimolecular layers. *J Am Chem Soc.* 60(2): 309-319, 1938.
- Brunton LL. Goodman e Gilman: Manual de Farmacologia Terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: McGraw Hill, 2010. 1220 p.
- Cides LCS, Araújo AAS, Santos-Filho M, Matos JR. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. *J Therm Anal Calorim.* 84(2): 441-445, 2006.
- Costa LL. *Avaliação do polimorfismo de fármacos utilizados para a produção de medicamentos genéricos no Brasil.* 2005. Porto Alegre. 109 p. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Desenvolvimento Tecnológico e Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos), Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



Farmacopeia Brasileira. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

Guidoni CM, Olivera CMX, Freitas O, Pereira LRL. Assistência ao diabetes no Sistema Único de Saúde: análise do modelo atual. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(1): 37-48, 2009.

Kovaríková P, Klimes J, Dohnal J, Tisovská L. HPLC study of glimepiride under hydrolytic stress conditions. *J Pharm Biomed Anal*. 36(1): 205-209, 2004.

Molena-Fernandes CA, Nardo-Junior N, Tasca RS, Peloso SM, Cuman RKN. A importância da associação de dieta e de atividade física na prevenção e controle do Diabetes mellitus tipo 2. *Acta Scientiarum. Health Science*. 27(2): 195-205, 2005.

Nery CGC, Pires MAS, Pianetti GA, Vianna-Soares CD. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 44(1): 61-73, 2008.

Silva R.M.F. *Peperomia pellucida L. (H.B.K.): Obtenção Tecnológica de Formas Farmacêuticas*. 2010. Recife. 186 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Pernambuco.

Soares-Sobrinho JL, Lyra MAM, Alves LDS, Rolim-Neto PJ. Caracterização físico-química do tripanomicida benznidazol para o desenvolvimento de medicamentos. *Latin American Journal of Pharmacy*. 29(5): 803-807, 2010.