

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS, FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA
PPGCFFT

FEXOFENADINA: LEVANTAMENTO FARMACOLÓGICO, ESTUDO DE
PREDIÇÃO TEÓRICA E DEGRADAÇÃO FORÇADA

CAMILA CARLOS PRADO

ANÁPOLIS – 2024

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS - UniEVANGÉLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS,
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA
PPGCFFT

CAMILA CARLOS PRADO

**Fexofenadina: Levantamento farmacológico, estudo de predição teórica
e degradação forçada**

Dissertação apresentada ao programa de
pós-Graduação em ciências
farmacêuticas, farmacologia e terapêutica
da Universidade Evangélica de Goiás -
UniEVANGÉLICA, como requisito para
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Dr. James Oluwagbamigbe Fajemiroye

Co-Orientadora: Dr^a. Bruna de Oliveira

ANAPOLIS – 2024

P896

Prado, Camila Carlos.

Fexofenadina: Levantamento farmacológico, estudo de predição teórica e degradação forçada / Camila Carlos Prado - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás, 2024.

60 p.; il.

Orientador: Prof^o. Dr. James Oluwagbamigbe Fajemiroye.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Bruna de Oliveira.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em

Ciências Farmacêuticas – Universidade Evangélica de Goiás, 2024.

Catálogo na Fonte

Elaborado por Hellen Lisboa de Souza CRB1/1570

Dedico esse trabalho à Deus e minha família

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por sempre cuidar e iluminar meus caminhos. À minha mãe, Zenaide Santos do Prado e ao meu filho, Gustavo Henrique Prado Reis, por todo apoio e compreensão. Ao meu pai, Dário Carlos da Silva, que não está mais presente neste plano, mas que me ensinou e sempre incentivou a buscar o conhecimento.

Ao professor Dr. James Oluwagbamigbe Fajemiroye, pela oportunidade, confiança e todos conhecimentos compartilhados e a professora Dr^a. Bruna de Oliveira pela co-orientação e auxílio durante o projeto, sem medir esforços para entrega com qualidade.

Aos professores do programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas que agregaram compartilhando conhecimentos em cada disciplina ministrada.

Aos colaboradores, John Ihayi Ogbu, Caroline Vitória de Lima Moreira, Manuele Figueiredo da Silva e Edeildo Ferreira da Silva Júnior, da Universidade Federal de Alagoas pelas contribuições e enriquecimento ao conteúdo.

À empresa, Geolab indústria farmacêutica, pelo incentivo na evolução intelectual dos seus colaboradores e pelo apoio estrutural e financeiro.

Ao meu Gestor, Eduardo Lopes de Paula, pelos conselhos e apoio durante o projeto.

Ao pessoal do departamento de Pesquisa e Desenvolvimento, Geolab. Aos colegas do laboratório de Desenvolvimento de Metodologia Analítica e estabilidade, em especial a Amanda Ferreira Pio, Weuster Vieira e Karinny Reis pelas trocas de experiências e acompanhamentos durante a parte experimental.

RESUMO

Sintomas como congestão nasal, prurido, rinorreia clara e espirros são considerados tratáveis com fexofenadina, que é um anti-histamínico de segunda geração e agonista inverso dos receptores H1. O estudo da estabilidade dos insumos farmacêuticos ativos e sua formulação, aumenta a segurança dos medicamentos, pois elucida as principais impurezas que podem ser formadas durante a vida útil do produto. A predição teórica e a degradação forçada experimental freqüentemente elucidam a formação de impurezas derivadas de reações com íons metálicos, aquecimento, umidade, fotólise, solução ácida, básica ou oxidante, onde, tais reações podem gerar impurezas tóxicas que podem afetar a segurança do produto e saúde do paciente. Este trabalho tem o objetivo de realizar o levantamento dos aspectos farmacológicos e teóricos da fexofenadina, identificando seus sítios reacionais e grupos funcionais que sustentam sua ação, tais informações corroboram para o controle de qualidade, exposição segura, biodisponibilidade e eficácia do medicamento. A avaliação teórica e experimental revelaram impurezas e sítios reativos para reações fotolítica, hidrólise básica e oxidativas. A metodologia de impurezas orgânicas presente na farmacopeia americana, USP, por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), demonstrou ser capaz de identificar os produtos de degradação formados apresentando picos secundários nas condições de hidrólise básica, fotólise e oxidativa. Durante o experimento, as condições foram alteradas para concentrações mais altas e exposição a mais dias, com propósito de encontrar maior degradação do ativo, porém a molécula se manteve estável, com pequeno decaimento do teor e formação de impurezas em baixa concentração. Podendo inferir que a molécula de Cloridrato de Fexofenadina é susceptível a degradação, porém não apresenta alta instabilidade. Ao todo, a compreensão técnica e teórica do insumo farmacêutico ativo da fexofenadina fornece dados sobre sua qualidade, segurança e eficácia.

Palavras-chave: Alergia, fexofenadina, controle de qualidade, anti-histamínicos, predição, degradação forçada.

ABSTRACT

Symptoms such as nasal congestion, itching, clear rhinorrhea and sneezing are considered treatable with fexofenadine, which is a second-generation antihistamine and H1 receptor antagonist. The study of the stability of active pharmaceutical ingredients and their formulation increases the safety of drugs, since it elucidates the main impurities that can be formed during the product's shelf life. Theoretical prediction and experimental forced degradation often elucidate the formation of impurities derived from reactions with metal ions, heating, humidity, photolysis, acidic, basic or oxidizing solutions, where such reactions can generate toxic impurities that can affect the safety of the product. This work aims to survey the pharmacological and theoretical aspects of fexofenadine, identifying its reaction sites and functional groups that support its action. Such information corroborates the quality control, safe exposure, bioavailability and efficacy of the drug. Theoretical and experimental evaluation revealed impurities and reactive sites for photolytic, basic hydrolysis and oxidative reactions. The organic impurities methodology present in the American Pharmacopoeia, USP, by high performance liquid chromatography (HPLC), demonstrated that it is capable of identifying the degradation products formed, presenting secondary peaks to conditions of basic hydrolysis, photolysis and oxidative. During the experiment, the conditions were changed to higher concentrations and exposure for more days, with the aim of finding greater degradation of the active ingredient, however the molecule remained stable, with a small decline in content and formation of impurities at low concentrations. It can be inferred that the Fexofenadine Hydrochloride molecule is susceptible to degradation, but does not present high instability. Overall, the technical and theoretical understanding of the active pharmaceutical ingredient fexofenadine provides data on its quality, safety and efficacy.

Keywords: Allergy, fexofenadine, quality control, antihistamines, prediction, forced degradation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A molécula descrita em A, corresponde a Fexofenadina Composto Relacionado A, e a molécula descrita em B, corresponde a Fexofenadina Composto Relacionado B.	22
Figura 2 - A. Estrutura da Impureza C. B. Estrutura da Impureza D. C. Estrutura da Impureza E. D. Estrutura da Impureza F. E. Estrutura da Impureza G.	23
Figura 3 - Ação anti-histamínica da fexofenadina contra prurido alérgico, rinorréia, contração intestinal e broncoespasmo.	28
Figura 4 - Estruturas químicas da Terfenadina (A) e Fexofenadina (B).	29
Figura 5 - Estrutura molecular de Cloridrato de Fexofenadina.	31
Figura 6 - (R) – (+) – fexofenadina.	32
Figura 7 - (S) – (-) – fexofenadina.	33
Figura 8 - <i>Ethyl-Fexofenadine Analog</i>	35
Figura 9 - <i>2-Hydroxyethyl-Fexofenadine analog</i>	35
Figura 10 - Estrutura química da narigina, um composto bioflavonóide com capacidade de melhorar da permeabilidade/solubilidade da fexofenadina.	36
Figura 11 - Estrutura química da molécula de Cloridrato de Fexofenadina com indicação dos seus grupos funcionais e suas possíveis reações de degradação.	37
Figura 12 - Molécula isopropílico da Fexofenadina (Fotodegradação).	39
Figura 13 - Elucidação da molécula Benzofenona da Fexofenadina (Fotodegradação).	39
Figura 14 - Elucidação da molécula de Impureza N-Óxido (degradação oxidativa).	40
Figura 15 - Elucidação da quebra da molécula de Fexofenadina (degradação ácida).	41
Figura 16 - Cromatograma adequabilidade do sistema (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).	42
Figura 17 - Amostra concentrada inicial (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).	46

Figura 18 - Amostra concentrada degradação oxidativa 6% 5 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção:20 µL).....	47
Figura 19 - Amostra concentrada básica 1 N 14 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção:20 µL).	47
Figura 20 - Amostra concentrada Fotólise 7 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção:20 µL).	48
Figura 21 - Amostra concentrada Ácida 1 N 14 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção:20 µL).	48
Figura 22 -Amostra concentrada térmica 70°C 7 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção:20 µL).	49
Figura 23 - Amostra concentrada íons metálicos 0,05 M 7 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção:20 µL).....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Limites de notificação, identificação e qualificação, conforme RDC 53/15	16
Tabela 2 - Equipamentos utilizados.	20
Tabela 3 - Reagentes utilizadas no estudo.	20
Tabela 4 - Monografias farmacopeicas.	21
Tabela 5 - Condições de degradação forçada, volume de degradante e período de estresse.....	25
Tabela 6 - Informações Físico-químicas de Cloridrato de Fexofenadina.	31
Tabela 7 - Resultados da adequabilidade do sistema para o ativo Cloridrato de Fexofenadina.....	42
Tabela 8 - Resultados da adequabilidade do sistema para o ativo Fexofenadina CRA.	42
Tabela 9 - Avaliação do teor e formação de impurezas.	44

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Anti-histamínico Fexofenadina	12
1.2 Degradação e o panorama regulatório	13
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3 MATERIAL E MÉTODOS	19
3.1 Levantamento bibliográfico	19
3.2 Parte Experimental	19
3.2.1 Delineamento do estudo	20
3.2.1.1 Mapeamento das impurezas e compostos relacionados reportados na literatura	21
3.2.1.2 Condições do estudo analítico	23
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1 Farmacologia da Fexofenadina	26
4.2 Perfil estrutural e físico-químico	31
4.3 Estudos de biodisponibilidade	34
4.5 Predição teórica do Cloridrato de Fexofenadina	36
4.5.1 Fotólise	37
4.5.2 Degradação oxidativa	39
4.5.3 Hidrólise	40
4.5.4 Degradação térmica	41
4.6 Avaliação experimental da molécula Cloridrato de Fexofenadina sob condições de degradação forçada	41
5 CONCLUSÃO	50
6 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 Anti-histamínico Fexofenadina

Os anti-histamínicos de segunda geração são medicamentos utilizados para tratamentos primários em doenças relacionadas com alergias devido à sua eficácia no combate aos sintomas induzidos pela histamina. Em um contexto de anomalias cardíacas e efeitos secundários indesejados associados ao seu composto original, o agonista inverso da histamina H1 tornou-se uma alternativa preferida na melhoria da rinite alérgica, urticária idiopática e outras condições relacionadas com alergias. Mais recentemente, a integração de dados de *National Health Insurance* e modelos animais revela a fexofenadina como um candidato promissor para a doença de Parkinson (GÓMEZ ET AL., 2023; KIM ET AL., 2024).

Embora estes benefícios farmacológicos da fexofenadina dependam da sua qualidade, que é avaliada pela sua estabilidade e segurança, a sua eficácia é dificultada pela formação de impurezas de degradação. Como qualquer ingrediente farmacêutico ativo (IFA), a formação de impurezas do anti-histamínico também é atribuível a alterações químicas, fatores ambientais e possíveis interações com excipientes. Esses fatores influenciam seu processo de degradação e levam à formação de impurezas que podem ser tóxicas e/ou mutagênicas, conhecidas como degradantes. O surgimento destes produtos de degradação compromete a estabilidade e a qualidade geral do medicamento ao longo do tempo, tornando-o menos adequado para distribuição ao público (MAHER ET AL., 2011; BRASIL, 2015A; BRÜMMER, 2011; FERRAZ, 2016; ROBERTO ET AL., 2019).

Nos Estados Unidos, a Fexofenadina foi aprovada pela FDA (*Federal Drug Administration*, órgão governamental dos Estados Unidos) em 1996 e lançada no mercado como um tratamento prescrito para alergias, pela Hoeschst Marion Roussel, Inc. No Brasil, foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 1997, sendo o medicamento referência, Allegra®, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos para administração oral, sendo vendido como um medicamento com necessidade de prescrição médica. Em 2017, a ANVISA (Agência

Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou a mudança de classificação de Allegra® para um medicamento isento de prescrição. Em 2022, teve o fim da patente do medicamento na forma farmacêutica suspensão oral, sendo lançado recentemente os primeiros genéricos e similares desta forma farmacêutica no mercado. Os medicamentos, com o ativo Cloridrato de Fexofenadina, podem ser encontrados na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 60 mg, 120 mg e 180 mg e suspensão oral 6 mg/mL, ambos para administração oral. (OLIVEIRA, 2006; ANVISA, 2024; BRASIL, 2024).

Considerando a importância da qualidade da fexofenadina para o seu objetivo terapêutico, as agências reguladoras internacionais concentram-se nas informações dos testes de estabilidade e nos estudos de controle de qualidade como requisitos para o desenvolvimento e aprovação do medicamento. A resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - RDC nº 53 de 4 de dezembro de 2015, publicada com base nos guias da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) estabeleceu melhores práticas para garantir a qualidade dos produtos dispensados à população, facilitando assim métodos mais seletivos e específicos para determinação de impurezas em medicamentos. Estas diretrizes regulatórias têm o objetivo de compreender como sua qualidade muda ao longo do tempo sob a influência de fatores ambientais degradantes, como aquecimento, umidade, exposição fotolítica e exposição a soluções ácidas, básicas ou oxidantes. Assim, uma combinação de previsão teórica e degradação forçada experimental é necessária para um controle de qualidade adequado e uso seguro (SENGUPTA ET AL., 2018; BRASIL, 2015 a e b).

1.2 Degradação e o panorama regulatório

A degradação de insumos farmacêuticos ativos leva ao surgimento de produtos de degradação. Os produtos de degradação são impurezas resultantes de alterações químicas que surgem durante a fabricação ou armazenamento do medicamento. O teste de degradação do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) auxiliar na identificação de prováveis produtos de degradação, auxiliando no estabelecimento das vias de degradação e na estabilidade intrínseca da molécula e na validação do poder indicador de estabilidade dos procedimentos analíticos utilizados. Os testes de degradação ajudam a prever problemas relacionados à estabilidade. Pode afetar

áreas de desenvolvimento de formulação e embalagem, condições de armazenamento e determinação do prazo de validade, segurança/toxicológica, seleção de sal/triagem de polimorfos, parâmetros de fabricação/processamento, estudos farmacocinéticos e avaliação ambiental (MELO ET AL., 2014; BRASIL, 2015 a e b; GUIDELINE ICH, 2003; BAERTSCH ET AL., 2016).

As impurezas também podem formar-se no produto farmacêutico a partir de interações com excipientes e podem tornar-se agentes indutores de reações como resultado de reações de incompatibilidade. Além disso, durante o processo de formulação, uma substância é exposta a uma variedade de fatores que podem levar à sua degradação. O calor utilizado para secagem ou embalagem pode facilitar a degradação de substâncias termolábeis. Soluções e suspensões são propensas à degradação devido à hidrólise. Porém, reações de hidrólise também podem ocorrer em formulações sólidas quando se utiliza água ou outro solvente para granulação ou durante o armazenamento do produto em local úmido. Reações semelhantes também podem ocorrer com outros solventes. Ocorrem nos casos em que o princípio ativo é sensível à oxidação. Da mesma forma, materiais sensíveis à luz podem degradar-se através de reações fotoquímicas (ALLINSON ET AL., 2001; FERRAZ, 2016).

O Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos para Uso Humano (ICH) possui uma série de guias sobre estudos de degradação forçada e análise de produtos de degradação. Estudos de degradação forçada também são mencionados em diversas publicações e diretrizes de agências reguladoras internacionais, como a europeia. No Brasil, em 2002, a ANVISA publicou a Resolução RE-Nº 485, de 20 de março, e a versão 01/2002 do “Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade”, que trazia recomendações para as indústrias sobre testes de estabilidade de longo prazo. Devido a necessidade de atualizações, esta foi atualizada para a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 318 em vigor desde 06 de novembro de 2019, que estabelece os critérios para a realização de estudos de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos (ICH, 2003; BLESSY ET AL., 2014; BRASIL, 2019; BRASIL, 2015 a e b).

A primeira resolução de estudos de degradação forçada foi a RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013, que estabeleceu os parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. Esta foi revogada em 4 de dezembro de 2015, pela RDC

Nº53, que estabelece parâmetros para notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e prevê outras medidas. Atualmente existe a consulta pública nº 1.187, de 27 de julho de 2023, com a proposta de estabelecer os critérios para a realização de estudos de degradação forçada de medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e como também a definição para os parâmetros de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nesses mesmos produtos (ICH, 2003; BLESSY ET AL., 2014; BRASIL, 2019; BRASIL, 2015 A E B; BRASIL, 2023).

Na avaliação de impurezas orgânicas, o ICH Q3A determina e demonstra as impurezas reais e potenciais com maior probabilidade de surgir durante a síntese, purificação e armazenamento da nova substância medicamentosa. Esta avaliação deve basear-se numa avaliação científica sólida das reações químicas envolvidas na síntese, das impurezas associadas às matérias-primas que podem contribuir para o perfil de impurezas da nova substância medicamentosa e dos possíveis produtos de degradação. A RDC nº 53, de 04 de dezembro de 2015 da ANVISA, estabelece que para o estudo da degradação forçada as amostras devem ser submetidas às seguintes condições: aquecimento; umidade; solução ácida; solução básica; solução oxidante; exposição fotolítica; e íons metálicos. Estabelece também os limites de notificação, identificação e qualificação do(s) produto(s) de degradação obtidos nos testes de estabilidade acelerados e convencionais conforme Tabela 1. De acordo com as definições Q3B do ICH, um produto de degradação é uma impureza resultante de uma alteração química na substância medicamentosa, causado durante a fabricação e/ou armazenamento do novo produto farmacêutico pelo efeito, por exemplo, luz, temperatura, pH, água, ou por reação com um excipiente e/ou sistema de fechamento imediato do recipiente. O perfil de degradação é uma descrição dos produtos de degradação observados na substância ou produto farmacêutico (GUIDELINE ICH, 2006; BRASIL, 2015).

Tabela 1 - Limites de notificação, identificação e qualificação, conforme RDC 53/15.

	Dose Máxima Diária ¹	Limites ²
Limites de Notificação	≤1g	0,1%
	>1g	0,05%
Limites de Identificação	< 1mg	1,0% ou 5µg ATD, o que for menor
	1 mg – 10 mg	0,5% ou 20µg ATD, o que for menor
	> 10 mg – 2g	0,2% ou 2mg ATD, o que for menor
	> 2g	0,10%
Limites de Qualificação	<10 mg	1,0% ou 50µg ATD, o que for menor
	10 mg – 100 mg	0,5% ou 200µg ATD, o que for menor
	>100 mg-2 g	0,2% ou 3mg ATD, o que for menor
	>2g	0,15%

Onde:

1 - Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.

2 - Limites dos produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

Fonte: ANVISA, 2015.

Quando o produto ou insumo farmacêutico ativo apresentar produtos de degradação, pelos critérios de limite de notificação, isso deverá ser informado e incluído no total de impurezas dos produtos, sem necessidade de identificação. Conforme a posologia descrita na bula do medicamento referência Allegra, a dose máxima diária para o ativo Cloridrato de Fexofenadina é de 180 mg. De acordo com a tabela 1, o limite de notificação seria 0,1%, o limite de identificação e qualificação de 0,2%. Porém, a farmacopeia americana, USP 2024, descreve especificações mais restritas para as impurezas desconhecidas no máximo 0,1%. (BRÜNING, 2015; BRASIL, 2015; USP 2024; ANVISA, 2024; SILVA, 2023).

Ao apresentar valores acima do limite de identificação, o produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada e realizada quantificação individual. Caso o produto de degradação ultrapasse esses limites, deverá ocorrer a qualificação, sendo seu perfil de segurança estabelecido por meio de avaliação de segurança biológica. Esta deve ser determinada por meio de avaliação de genotoxicidade e estudos gerais de toxicidade. O guia ICH M7 oferece suporte para informações para avaliação de mutagenicidade de impurezas presentes em novos

medicamentos. O objetivo é avaliar substâncias com potencial para causar danos no DNA podendo levar a mudanças do material genético e possível câncer. Análises computacionais podem atuar na verificação de alertas estruturais presentes nas moléculas e correlacionar a uma reação química com o DNA, gerando mutações. As agências regulatórias têm recomendado a preferência as revisões bibliográficas para levantamento de dados relevantes, levando em consideração a via de administração, a frequência e duração da exposição (SILVA, 2023).

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma técnica que permite a separação e quantificação de moléculas entre duas fases imiscíveis, a fase móvel, líquida, e a fase estacionária, sólida, descrita como coluna cromatográfica. A separação cromatográfica depende de vários fatores químicos e físico-químicos de acordo com a interação da molécula com a composição e vazão da fase móvel e da composição e área superficial da fase estacionária. As técnicas cromatográficas, principalmente a CLAE, são as mais utilizadas no meio industrial e acadêmico, pois apresentam alta seletividade e sensibilidade, apresenta inúmeras opções de instrumentação, colunas e tipos de detectores que podem estar acoplados aos equipamentos, como detectores UV e detector de arranjo de diodos (DAD). O uso da CLAE acoplada a detector de arranjos de diodos é utilizado para avaliação de coeluição dos picos de degradação com o pico de interesse. Esse detector obtém espectros em uma faixa de comprimento de onda para os picos detectados e, através de software, compara os espectros determinando a pureza de pico. O método analítico indicativo de estabilidade deve ser capaz de quantificar o teor do IFA, produtos de degradação e outros componentes de interesse, sem nenhuma interferência. Estima-se que 85 a 90% dos métodos indicativos de estabilidade desenvolvidos utilizam essa técnica (DO VALLE, 2019; BRASIL, 2024; CIONE, 2007).

Durante a realização das análises por cromatografia líquida de alta eficiência, o teste de adequabilidade do sistema é fundamental para garantir que as condições de resolução e reprodutibilidade estão adequadas. Um dos fatores a serem avaliados é a resolução, que garante que substâncias que eluem próximas apresentam separação sem interferência mútua. Outro parâmetro avaliado é o desvio padrão relativo (DPR), neste a solução padrão é injetada por 5 ou 6 vezes e a variação da área é avaliada através do cálculo estatístico, onde este avalia a dispersão dos dados em relação a média, garantindo a precisão da análise. Os valores de especificação

para resolução e desvio padrão relativo (DPR) são comumente especificados na monografia do produto ou podem ser determinados durante a validação da metodologia na ausência de monografia específica. A adequabilidade do sistema deve ser verificada durante toda a análise cromatográfica e a análise só poderá ser considerada válida se os parâmetros estiverem de acordo com a especificação determinada (BRASIL, 2024; USP, 2024).

Durante o período de vida útil do insumo farmacêutico ativo e medicamento pode haver a formação de produtos de degradação, é importante que a metodologia analítica seja capaz de identificar com especificidade e seletividade os produtos formados e que não haja interferência ao pico principal. A degradação forçada é realizada para uma identificação prévia destes produtos em menor tempo e expondo a condições mais críticas, demonstrando se o método é indicativo de estabilidade. Além disso, o estudo de degradação do fármaco teórico e prático tem o objetivo de detectar as condições que o insumo farmacêutico ativo (IFA) é sensível, auxiliando o farmacotécnico no desenvolvimento da formulação, em relação aos excipientes que podem interagir, materiais de embalagens mais adequados para proteção e cuidados que devem ser realizados durante a manipulação e conservação do medicamento final (BRASIL, 2015 b).

A indústria farmacêutica e as agências reguladoras valorizam cada vez mais um conhecimento prévio sobre molécula, pois é possível desenvolver estratégias para mitigar riscos e aprimorar os processos de fabricação e conservação do medicamento, contribuindo para a segurança e eficácia do produto final.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar o levantamento bibliográfico da ação farmacológica e a predição teórica da molécula de Cloridrato de Fexofenadina, e com base no estudo teórico realizar o estudo experimental da degradação da molécula de Cloridrato de Fexofenadina.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar levantamento bibliográfico da ação farmacológica de Cloridrato de Fexofenadina;
- Identificar os principais grupos reacionais da molécula de Cloridrato de Fexofenadina;
- Realizar a predição teórica de degradação da molécula de Cloridrato de Fexofenadina quando submetida a condições de estresse e as principais impurezas formadas;
- Realizar a avaliação experimental da molécula de Cloridrato de Fexofenadina sob condições de degradação.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Levantamento bibliográfico

A revisão foi elaborada com fontes acadêmicas relevantes (Pubmed, Web of Science e Scopus), onde foram consultadas usando as seguintes palavras-chave/termos no singular e plural: farmacologia, mecanismos, estrutura e estudo de degradação forçada combinado com fexofenadina. Um total de 137 artigos de revisão ou pesquisa relevantes e acessíveis, relatórios técnicos, livros e teses acadêmicas escritos em inglês e com conteúdo relevante para essas palavras-chave/termos selecionados foram analisados, discutidos e resumidos.

3.2 Parte Experimental

Os equipamentos e reagentes utilizados durante as análises estão listados conforme tabela 2 e 3.

Tabela 2 - Equipamentos utilizados.

Equipamento	Marca	Modelo
Balança analítica	Mettler Toledo	XSE205DU
pHmetro	Mettler Toledo	SevenCompact S220
Estufa	Quimis	Q319V2
Câmara de Fotoestabilidade	Mecalor	PC05
Câmara climática	Mecalor	6100+
Banho de ultrassom	Eco Sonics	Q21/40A
Cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE)	Agilent Technologies	1260
Bomba a vácuo	Tecnal	Industrial

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 3 - Reagentes utilizadas no estudo.

Reagente	Marca	Lote	Validade
Dihidrogenoortofosfato de sódio	Merck	K55228580	04/2028
Perclorato de sódio	Sigma Aldrich	MKCR6027	09/2027
Ácido ortofosfórico PA	Biograde	Z0880073	06/2028
Acetonitrila	Biograde	240011926	05/2029
Trietilamina	Bio Scie	110007245	09/2027
Ácido Clorídrico	Biograde	230009697	07/2028
Hidróxido de Sódio	Labsynth	240010855	03/2026
Peróxido de Hidrogênio	Biograde	240011076	01/2026
Sulfato de Cobre	Labsynth	STBL0091	05/2027

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os padrões utilizados foram Cloridrato de Fexofenadina (Lote: R150A0 Fabricante: USP) e Fexofenadina Composto Relacionado A (Lote: R11540 Fabricante: USP). A amostra utilizada foi Cloridrato de Fexofenadina (Lote 00221827 Fabricante : Morepen Laboratories LTDA)

3.2.1 Delineamento do estudo

3.2.1.1 Mapeamento das impurezas e compostos relacionados reportados na literatura

O estudo inicial sobre as monografias disponíveis para o IFA em estudo, demonstrou que os métodos de matéria-prima de Cloridrato de Fexofenadina podem ser encontrados em algumas farmacopéias conforme descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Monografias farmacopeicas.

Farmacopeia	Monografia	Testes presentes
Farmacopeia Brasileira 6ª edição (FB)	IFA (IF128-01)	Identificação A, B e C; Cloretos, metais pesados, água, perda por dessecação, resíduo por incineração, contagem do número total de micro-organismos mesofílicos, Pesquisa de micro-organismos patogênicos e Doseamento.
Farmacopeia Americana 43ª edição	IFA	Identificação A, B e C; Cloretos, metais pesados, água, resíduo por ignição, Doseamento. Limite de Fexofenadina composto relacionado B e outras impurezas orgânicas.
Farmacopeia Britânica, 2024	IFA	Aspecto, solubilidade, Identificação A e B; água, cinzas sulfatadas, Doseamento e Impureza B e Substâncias relacionadas.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A monografia de escolha para execução deste estudo foi a monografia do IFA de Fexofenadina, presente na Farmacopéia americana, USP 2024. Nesta são reportadas as impurezas, Fexofenadina Composto Relacionado A e Fexofenadina Composto Relacionado B conforme figura 1 abaixo.

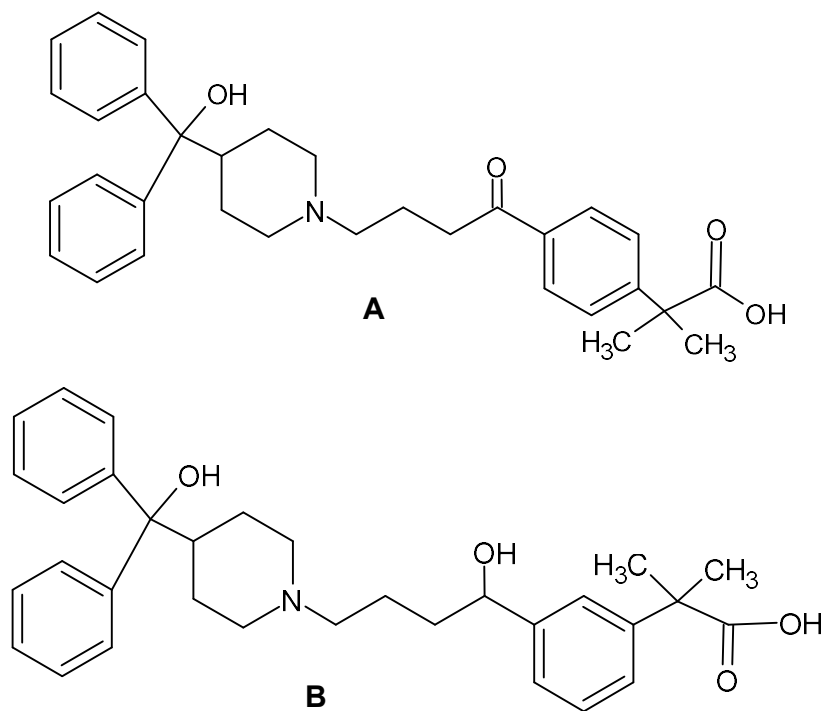
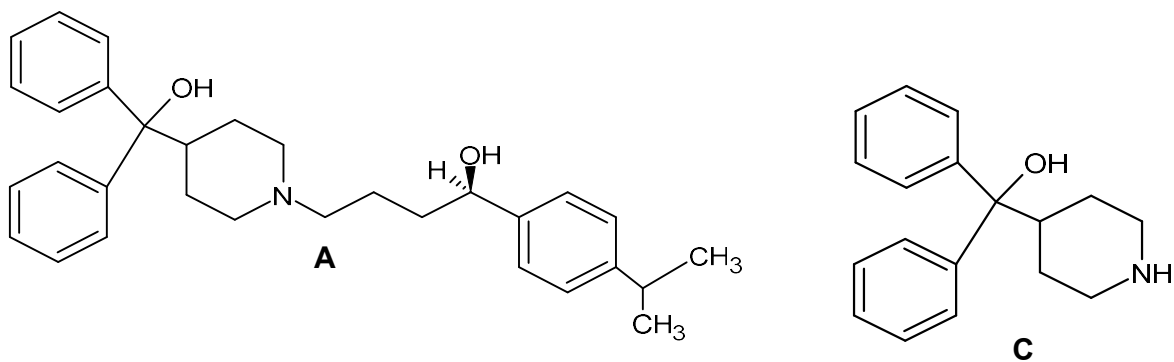


Figura 1 - A molécula descrita em A, corresponde a Fexofenadina Composto Relacionado A, e a molécula descrita em B, corresponde a Fexofenadina Composto Relacionado B.

Na Farmacopeia Europeia - EP, 2024, além da Fexofenadina Composto Relacionado A e B (Figura 1), também descrita na farmacopeia americana supracitada, encontra-se as impurezas conforme na Figura 2.



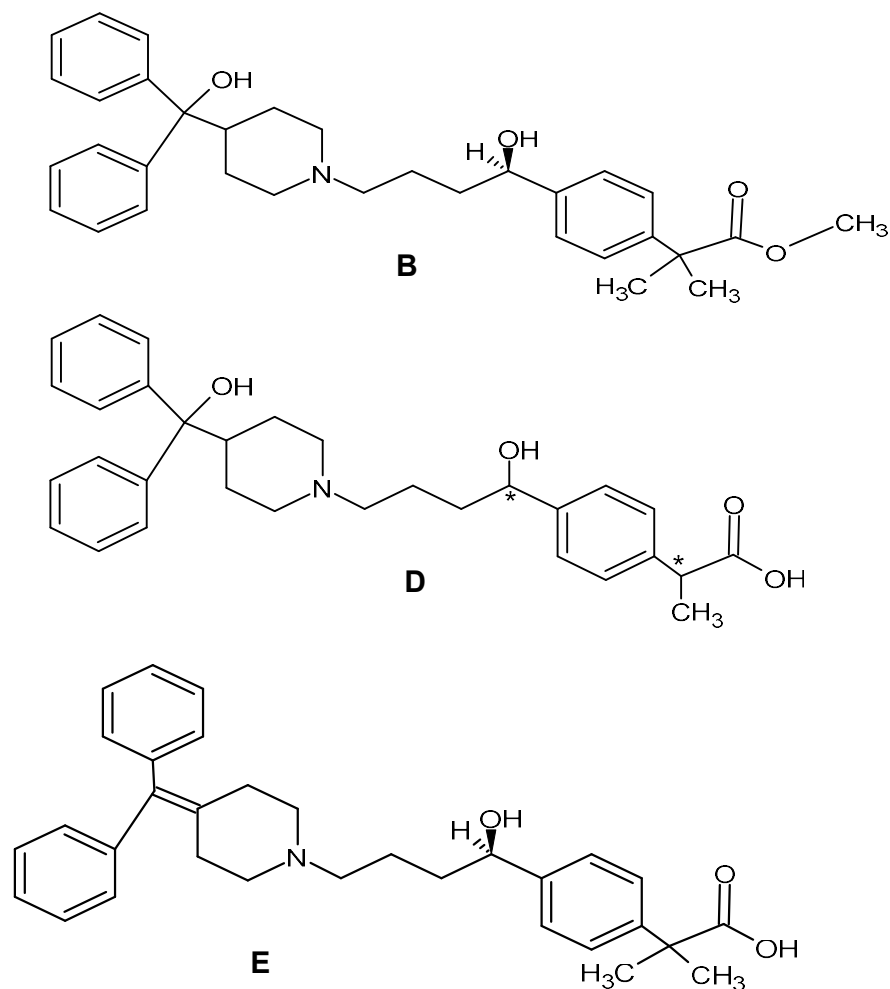


Figura 2 - A molécula descrita em A, corresponde a estrutura da Impureza C. A molécula descrita em B, corresponde a estrutura da Impureza D. A molécula descrita em C, corresponde a estrutura da Impureza E. A molécula descrita em D, corresponde a estrutura da Impureza F. A molécula descrita em E, corresponde a estrutura da Impureza G.

3.2.1.2 Condições do estudo analítico

As análises em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento de Método Analítico (DMA) – Geolab, localizada no município de Anápolis – Goiás, no período de maio a junho de 2024.

As análises foram realizadas utilizando a metodologia com referência da *United States Pharmacopeia* (Farmacopeia Americana, USP 2024). Sendo utilizado a técnica

de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com detecção no ultravioleta (UV) e Detector de arranjo de diodos (DAD).

A coluna utilizada foi da marca agilent, Zorbax SB-Phenyl comprimento de 250 mm diâmetro de 4,6 mm e partículas de 5 μ m. O comprimento de onda para avaliação dos picos foi de 220 nm, o fluxo de fase móvel utilizado foi 1,5 mL/minuto e volume de injeção de 20 μ L. As amostras foram injetadas com um tempo de corrida de 50 minutos.

As soluções utilizadas foram a solução tampão, preparada pesando 6,64 g de dihidrogenoortofosfato de sódio e 0,84 g de perclorato de sódio em 1000 ml de água destilada e ajustado o pH para 2,0 com ácido ortofosfórico PA. A solução Diluente, foi preparada realizando uma mistura de Acetonitrila e solução tampão na proporção (v/v, 1:1). E a fase móvel, foi preparada uma mistura de Acetonitrila e solução tampão na proporção (v/v, 350:650) adicionado 3 mL/L de Trietilamina.

Para o preparo da solução padrão, foram pesados analiticamente, 10,0 mg do padrão de Fexofenadina composto relacionado A e transferidos para um balão volumétrico de 200 mL. Esta solução foi diluída com fase móvel. Foram pesados, analiticamente, 12,0 mg do padrão de Cloridrato de Fexofenadina e transferido para um balão volumétrico de 200 mL. E foi diluída com fase móvel. Foram pipetados, volumetricamente, 20,0 mL desta solução 1 e transferidos para este mesmo balão volumétrico de 200 mL e diluída com fase móvel.

Os estudos de degradação forçada devem ser realizados para que possa avaliar a formação dos produtos de degradação. De acordo com a consulta pública nº 1.187, de 27 de julho de 2023, os testes realizados devem promover uma degradação superior às variações analíticas do método e inferior àquela que levaria à degradação secundária do IFA. (BRASIL, 2015 a; BRASIL, 2023).

Para o delineamento do estudo de exposição à degradação forçada foram preparadas amostras e expostas em soluções de HCL 1 N para avaliação da hidrólise ácida, NaOH 1 N para hidrólise básica, H₂O₂ 3% para oxidação CuSO₄ 0,05 M para degradação por íons metálicos, sendo injetadas no tempo de 1 dia e 14 dias de exposição, em paralelo na tentativa de uma maior degradação as amostras também foram expostas a soluções mais concentradas de HCl 2 N, NaOH 2 N e H₂O₂ 6%, expostas por um período de 1 dia e 5 dias. Para avaliação da fotoestabilidade as amostras foram expostas em câmara de fotoestabilidade por dois ciclos de UVA e UV-

visível. Cada ciclo atinge não menos que 1,2 milhões de lux.h, integrados a uma energia ultravioleta próxima de não menos 200 W.h/m². Esta emissão é controlada automaticamente pelo equipamento, sendo sinalizado o final de ciclo, no visor, quando atinge 100% da emissão supracitada. O equipamento utiliza lâmpadas tubulares e diferentes para a faixa UV-A e UV-Visível do espectro. Possui: Fonte luminosa com lâmpadas fluorescentes tubulares; ultra-violeta de espectro distribuído entre 320 nm e 400 nm; emissão máxima de energia entre 350 nm e 370 nm; Temperatura de trabalho entre 20°C à 30°C e Iluminância de 20.000 a 35.000 lux. Para amostra térmica as amostras foram submetidas à câmara a 70°C.

Para o preparo das amostras de degradação foram pesadas 50 mg de matéria-prima de Cloridrato de Fexofenadina e em cada frasco foram colocados as soluções degradantes conforme tabela 5 a seguir.

Tabela 5 - Condições de degradação forçada, volume de degradante e período de estresse.

Estresse	Condição	Volume de degradante	Tempo de incubação
Condição inicial	-	-	-
Hidrólise ácida	HCl 1 N	5 mL	1 dia e 14 dias
Hidrólise ácida	HCl 2 N	5 mL	1 dia e 5 dias
Hidrólise básica	NaOH 1 N	5 mL	1 dia e 14 dias
Hidrólise básica	NaOH 2 N	5 mL	1 dia
Termodegradação	Câmara 70 °C	-	7 dias
Íons metálicos	CuSO ₄ 0,05 M	5 mL	1 dia
Íons metálicos	CuSO ₄ 0,05 M	5 mL	7 dias

Fotolítica	Luz UVA + VIS	-	2 ciclos
	Exposição direta		
Oxidação	H ₂ O ₂ 3 %	5 mL	1 dia e 14 dias
Oxidação	H ₂ O ₂ 6 %	5 mL	1 dia e 5 dias

Fonte: Elaborada pelo autor.

Após a exposição as amostras foram transferidas para balões volumétricos de 50 mL e o volume aferido com diluente (amostras concentradas para avaliação de impurezas). Foram transferidos volumetricamente 3 mL destas soluções de amostras concentradas para balões volumétricos de 50 mL e o volume foi completado com fase móvel (amostras teor).

Os resultados foram processados utilizando o software Openlab, para as impurezas foram considerados os picos com sinal ruído >10. O teor foi calculado considerando a amostra inicial como 100% para avaliação do decaimento e as impurezas foram calculadas considerando as áreas e concentrações dos padrões de Cloridrato de Fexofenadina e Fexofenadina composto relacionado A. A pureza de pico foi avaliada para o pico de Cloridrato de Fexofenadina nas amostras de teor e impurezas conhecidas nas amostras concentradas devendo estar acima de 990,0.

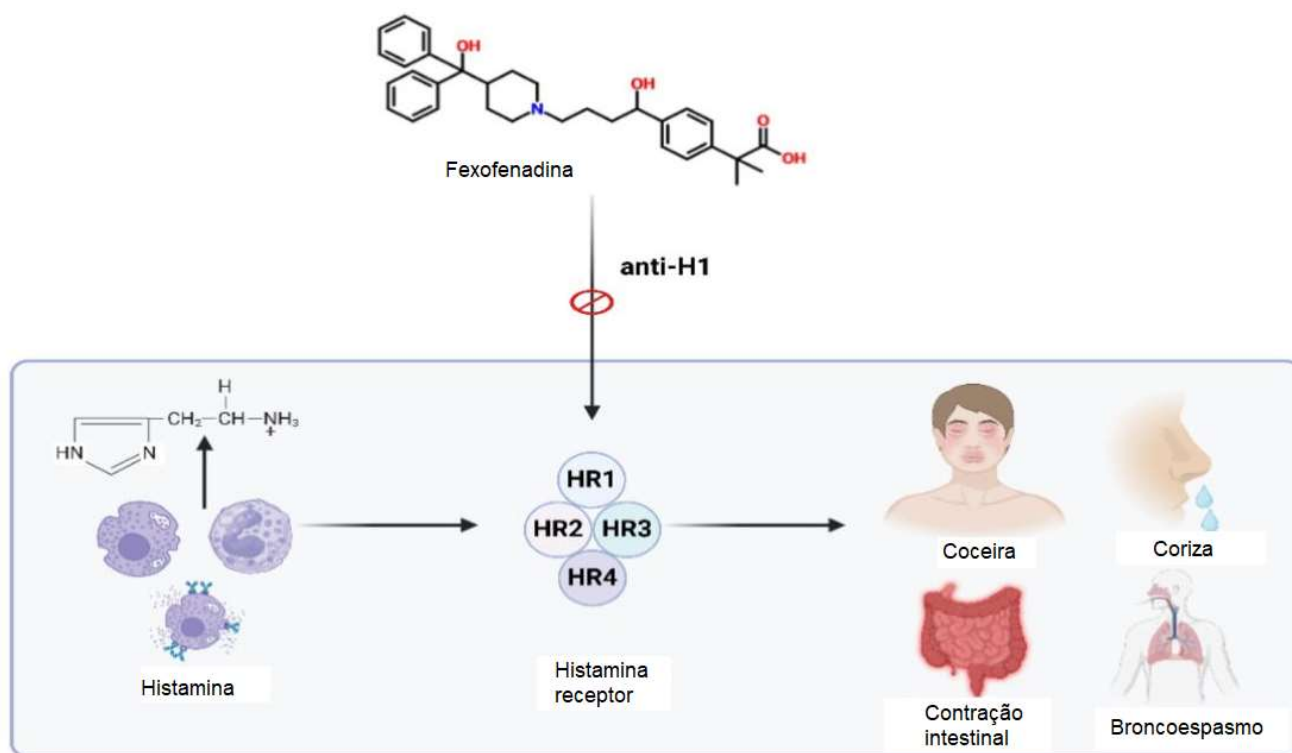
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Farmacologia da Fexofenadina

A histamina, principal mediador envolvido na fisiopatologia das doenças alérgicas, é produzida e armazenada nos grânulos citoplasmáticos dos mastócitos e basófilos, sendo liberada na fase imediata da reação alérgica. Conforme mostrado na Figura 1, os efeitos da fexofenadina são mediados pela sua ligação e bloqueio dos subtipos de receptores de histamina (HR) 1, HR2, HR3 e HR4. O receptor H1 (HR1) é responsável por sintomas como prurido, rinorréia, broncoespasmo e contração da musculatura lisa intestinal, e esse receptor é codificado no cromossomo 3 humano. Os anti-histamínicos são nomeados de acordo com o receptor com o qual interagem. Aqueles que atuam nos receptores H1, H2, H3 e H4 são chamados, respectivamente, de anti-H1, anti-H2, anti-H3 e anti-H4. No tratamento de doenças alérgicas, os anti-histamínicos H1 são os mais utilizados. O receptor H1 (HR1) é codificado no cromossomo 3 humano e é responsável por muitos sintomas de doenças alérgicas.

Os anti-H1 bloqueiam a ligação da histamina aos receptores HR1, inibindo assim a cascata inflamatória e o aparecimento de sintomas e sinais associados à doença alérgica. Quanto à atividade no sistema nervoso central (SNC), os anti-histamínicos podem ser classificados em clássicos, de primeira geração, não clássicos ou de segunda geração. Anti-histamínicos de segunda geração, incluindo fexofenadina possuem maior especificidade e afinidade para receptores H1 periféricos e menor penetração no SNC, tendo assim menos efeitos sedativos e sem risco de taquifilaxia após uso prolongado (YAMAUCHI ET AL., 2019; SIMONS, 2003; CRIADO, 2010; RECTO ET AL., 2017; MELTZER ET AL., 2021; GUIDELINE ICH, 2003; CAMELO-NUNES, 2006; COUTO ET AL., 2023).

Com avaliações cuidadosas dos anti-histamínicos de segunda geração, os resultados mostraram zero e aproximadamente 20-50% de ocupação dos receptores H 1 no córtex cerebral pela fexofenadina e cetirizina, respectivamente. Isto implica que, apesar de a cetirizina ser também ser um anti-histamínico de segunda geração, produz um efeito sedativo maior que a fexofenadina. Ao contrário da desloratadina e da loratadina que apresentam atividade anticolinérgica, a fexofenadina é altamente específica para os receptores H 1. No total, a fexofenadina pode ser considerada um dos anti-histamínicos de segunda geração menos sedativos e mais específicos para receptores em comparação com outros anti-histamínicos (MEEVES ET AL., 2003; HOWARTH ET AL., 1999; KAWAUCHI ET AL., 2019).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 3 - Ação anti-histamínica da fexofenadina contra prurido alérgico, rinorréia, contração intestinal e broncoespasmo.

Em 1982, a terfenadina foi lançada como o primeiro agonista inverso não sedativo de segunda geração dos receptores H1 de histamina. Este anti-histamínico bloqueia os canais de potássio e prolonga o intervalo QT e a arritmia ventricular. Em julho de 2000, os medicamentos que continham esse princípio ativo em sua composição foram suspensos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) devido ao risco de arritmia cardíaca. Em situações de sobredosagem ou interações medicamentosas, a falha da enzima CYP em metabolizar adequadamente o composto original resulta na sua disponibilidade sistêmica e num elevado risco de cardiotoxicidade. Após administração oral, a terfenadina é rapidamente biotransformada num derivado do álcool por oxidação dependente do CYP3A4 e depois convertida em fexofenadina num passo independente do CYP. Este metabólito é farmacologicamente ativo e não tóxico (YAO E SRINIVAS, 2012; METTA, 2013).

As diferenças nas estruturas químicas da Terfenadina e Fexofenadina podem ser avaliadas conforme figura 4.

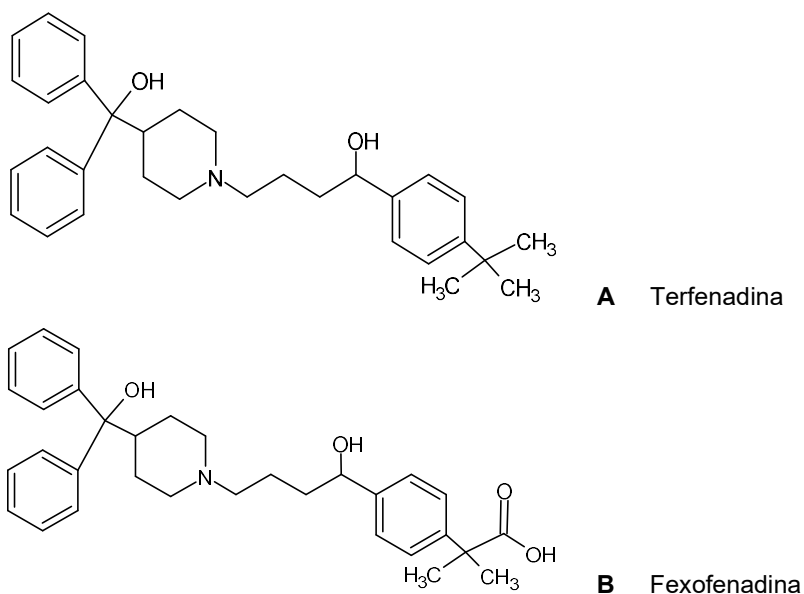


Figura 4 - Estruturas químicas da Terfenadina (A) e Fexofenadina (B).

A fexofenadina atua como um agonista inverso nos receptores H-1, exibe a menor interação com os canais de potássio cardíaco humano (K^+) sem efeitos cardiotoxicos e reduz a concentração de mediadores inflamatórios na lavagem nasal. Diminui a produção de citocinas pelas células TH2, como interleucinas 4, 5, 10 e interferon gama, além de inibir a produção de anticorpos específicos da imunoglobulina E e a secreção do fator de necrose tumoral alfa. A fexofenadina apresenta aproximadamente 60% a 70% de ligação às proteínas plasmáticas (albumina e glicoproteína ácida alfa-1) e é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Foi demonstrado que mesmo em doses muito elevadas não causa sedação. Desde a suspensão da terfenadina, a fexofenadina, um anti-histamínico não sedativo de segunda geração, tem sido o medicamento de primeira escolha. Este medicamento tem T_{max} variável de 1 a 3 horas, baixo metabolismo hepático (<5%) e tempo de eliminação de 3 a 9 horas com cerca de 10 e 80% de sua eliminação na urina e fezes via excreção biliar, respectivamente foi relatado por diferentes estudos. O comprimido oral de fexofenadina se desintegra no estômago enquanto a porção dissolvida atravessa a membrana dos enterócitos do intestino e o sistema da veia porta do fígado e então atinge a circulação sistêmica (MEEVES E APPAJOSYULA, 2003; SIMONS, 2011; METTA, 2013; PINTO, 2015).

O acesso da fexofenadina aos enterócitos e hepatócitos é dependente da permeabilidade e ação dos transportadores de influxo e efluxo, OATP e glicoproteína P, esses fatores implicam baixa biodisponibilidade oral do medicamento estimada em 33%. Os inibidores da glicoproteína P (cetoconazol, itraconazol, verapamil e eritromicina) freqüentemente inibem a absorção intestinal da fexofenadina devido à sua dependência desses transportadores. A rifampicina aumenta a depuração da fexofenadina, provavelmente através da indução da glicoproteína P (FATURI, 2021; AXELROD E BIELORY, 2008).

Estudos recentes demonstraram efeitos positivos da Fexofenadina na doença de parkison. A doença de parkison é degenerativa com a perda de neurônios da parte compacta da substância negra, sendo irreversível e resultando na diminuição da produção de dopamina, que é um neurotransmissor que atua no controle dos movimentos. A inflamação periférica pode levar a neuroinflamação. Nesta pode ocorrer de células inatas e adaptativas da periferia penetrarem na barreira hemaencefálica e no sistema nervoso central levando à neurodegeneração progressiva da dopamina e criando um ciclo vicioso inflamatório. A Fexofenadina possivelmente atua nas células imunes periféricas antes da sua infiltração no cérebro e conseqüentemente interrompe o ciclo inflamatório e atenua a patologia da dopamina. O estudo demonstrou que a Fexofenadina inibiu a liberação de interleucina-8, GM-CSF (Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos), ICAM-1 (Molécula de adesão intercelular-1) solúvel e atividade de COX (ciclooxigenase)-2. Ela inibiu também potentemente a sinalização de NF-KB (fator nuclear Kappa B) in vitro e in vivo e melhorou os sintomas da doença prevenindo a neuroinflamação e a evolução da doença de parkison (BARBOSA 2005; KIM, 2024).

Foram encontrados estudos da atuação da Fexofenadina na doença renal diabética, infecção por *Leishmania major*, colite ulcerosa e até câncer de mama. O processo de redescoberta deste medicamento para uma nova indicação clínica está longe de terminar. Sendo um medicamento pleiotrópico capaz de tratar doenças que partilham alvos biológicos comuns a reorientação deste anti-histamínico oferece igualmente oportunidade para identificar uma nova via de administração, ou dosagem. (MEYES E APPAJOSYULA, 2003; ELFATATRY ET AL., 2023; PENICHE ET AL., 2020; SINGH E DHANESHWAR, 2017; NILBERT E MELLEMKJAER, 2020; RIESEN, 2022; JOURDAN ET AL., 2020).

4.2 Perfil estrutural e físico-químico

O perfil químico, bem como as propriedades físico-químicas e o perfil de dissolução do medicamento da fexofenadina são aspectos técnicos do desenvolvimento e formulação do medicamento. Esta informação é necessária para atender aos requisitos de controle de qualidade dos medicamentos. Também conhecido como ácido benzenoacético com a fórmula química 4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- α,α -Dimetil-cloridrato (Figura 5), a molécula de cloridrato de fexofenadina é o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) da fexofenadina. Comparado a outros anti-histamínicos de segunda geração, é hidrofílico ($\log P = 0,30$) e, como resultado, é impermeável à barreira hematoencefálica, pertence ao grupo piperidina dos anti-histamínicos de segunda geração e possui peso molecular de 538,12 g/mol. A fexofenadina tem uma carga positiva e negativa única, o que a torna um composto zwitteriônico (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, 2024).

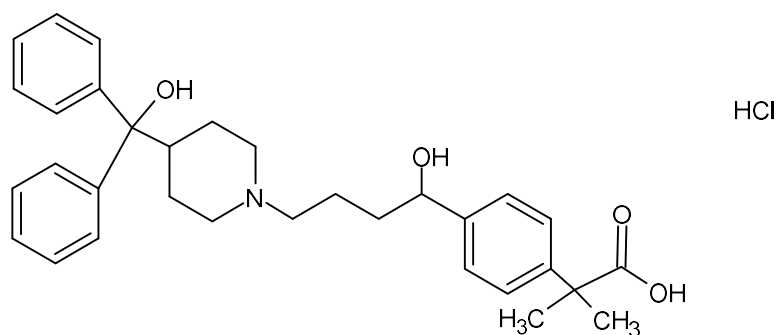


Figura 5 - Estrutura molecular de Cloridrato de Fexofenadina.

Além das propriedades estruturais do fármaco, as propriedades físico-químicas incluindo permeabilidade e solubilidade são critérios importantes considerados no controle de qualidade do fármaco. Os dados físico-químicos da Tabela 1, podem ser utilizados para avaliar a qualidade e identificação da molécula.

Tabela 6 - Informações Físico-químicas de Cloridrato de Fexofenadina.

Dados	Características
Formula molecular	$C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$

Massa molecular	538,12
CAS	153439-40-8
Aparência	Pó cristalino branco ou branco pálido
Solubilidade	Moderadamente solúvel em água, muito solúvel em álcool etílico e álcool metílico.
Ponto de fusão	195 °C a 197 °C.

Fonte: Farmacopeia Britânica, 2024 e USP, 2024.

Os estereoisômeros definem a existência de duas ou mais substâncias que possuem constituições idênticas, mas diferem na disposição de seus átomos no espaço. A molécula de Cloridrato de Fexofenadina contém um carbono quiral em sua estrutura química apresentando os enantiômeros R(+)- e S(-) conforme figuras 6 e 7. Atualmente, a fexofenadina disponível comercialmente com o nome comercial de Allegra ®, é encontrada como uma mistura racêmica dos dois isômeros, ou seja, possui proporções iguais de enantiômeros. Para testes de controle de qualidade pode-se realizar o teste de rotação óptica. Que consiste em utilizar o equipamento polarímetro que avalia o desvio da luz. Moléculas dextrogiras desviam o plano de luz para direita e levogiras para esquerda. Como possui a mesma quantidade de isômeros a rotação óptica é zero, pois a mistura é opticamente inativa. A concentração plasmática da (R)-fexofenadina é 33 vezes maior que a do enantiômero (S), o que sugere que a farmacocinética dos enantiômeros apresenta estereosseletividade. O perfil farmacocinético dos enantiômeros da fexofenadina é provavelmente influenciado por diferenças na afinidade ao transportador do medicamento (METTA, 2013; FATURI, 2021; BRASIL, 2024; RAUPP, 2021).

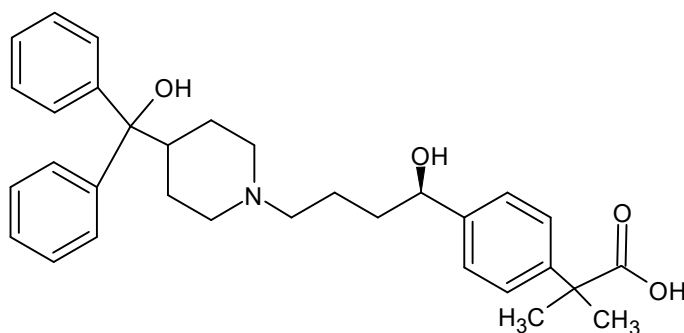


Figura 6 - (R) – (+) – fexofenadina.

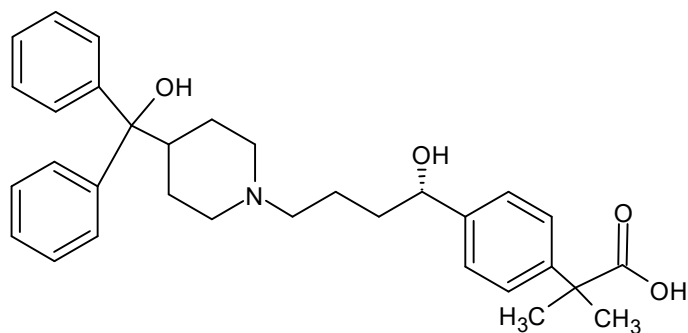


Figura 7 - (S) – (-) – fexofenadina.

O sistema de classificação Biofarmacêutica (BCS) é um sistema com base científica, desenvolvido por Amidon et al. para classificar os fármacos de acordo com a sua solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal. Tecnicamente, uma substância farmacêutica é considerada "altamente solúvel" se a maior dose do medicamento puder ser dissolvida em ≤ 250 mL de meio aquoso a um pH de 1 a 6,8 (incluindo pH = pKa, pH = pKa + 1 e pH = pKa -1) e uma temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma alta permeabilidade é caracterizada pela fração absorvida no intestino de 85% ou mais da dose administrada. A descrição técnica adicional da fexofenadina é fornecida pela sua classificação de caso com base na solubilidade e na permeabilidade. Sistemas de Classificação Biofarmacêutica (BCS) representam o caso I com alta solubilidade e alta permeabilidade; caso II com baixa solubilidade e alta permeabilidade; caso III com alta solubilidade e baixa permeabilidade; caso IV com baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Segundo o BCS, a fexofenadina com alta solubilidade e baixa permeabilidade (2–7%) é um medicamento de classe III. A sua baixa permeabilidade compromete a biodisponibilidade oral (CHARALABIDIS, 2019; MANDEEP ET AL., 2020; YUNCOSA, 2023).

As propriedades físicas do IFA dependem da estrutura ou forma molecular e cristalina. A taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade térmica, estabilidade de armazenamento, morfologia cristalina e processabilidade durante a filtração e formação de comprimidos são afetadas pelo polimorfismo. A forma cristalina é importante em patentes e estudos de propriedade intelectual. Em um estudo para avaliar a forma sólida e as propriedades de transformação de fase do cloridrato de fexofenadina durante o processo de granulação úmida, observou-se que a água causou a transformação de fase da fexofenadina, e alguns excipientes retardaram a conversão da forma I para a forma II. O perfil de dissolução em diferentes meios para

comprimidos formulados com grânulos apresentou transformação de fase levando à liberação incompleta do fármaco (BRÜNING, 2015; LI ET AL., 2021).

Dessa forma, uma previsão teórica facilita essencialmente esse desenvolvimento, avaliando possíveis interações com sua formulação, materiais de embalagem e suscetibilidade a essas reações. Ao mesmo tempo, o estudo de degradação forçada ajuda a determinar os produtos de degradação formados e pode correlacionar-se com os encontrados no estudo de estabilidade.

4.3 Estudos de biodisponibilidade

Ao analisar a fexofenadina no SwissADME, um servidor web de acesso aberto para previsão de propriedades físico-químicas de moléculas, incluindo ADME, e biodisponibilidade oral com base na regra de cinco de Lipinski, em que a Fexofenadina não se enquadra em todos os critérios por apresentar peso molecular superior a 500 g/mol. Além disso, este fármaco não se enquadra na regra de Ghose, devido à sua refratividade molar (MR) e ao número de átomos ser superior a 130 e 70, respectivamente. Além disso, previu-se que este fármaco poderia ser um substrato para a glicoproteína P (P-gp), limitando a sua absorção intestinal e consequentemente os seus efeitos. Este efeito pode estar associado ao seu grupo ácido carboxílico, uma vez que a P-gp apresenta um efluxo maior para a fexofenadina do que para terfenadina. Neste contexto, tentando melhorar a biodisponibilidade da fexofenadina, surgiram alguns estudos com novas modificações químicas no grupo ácido carboxílico, produzindo novos pró-fármacos à base de fexofenadina (BAKCHI ET AL., 2022; LI ET AL., 2010; HITCHCOCK, 2012; OHURA ET AL., 2015) como mostrado na Figuras 8 e 9.

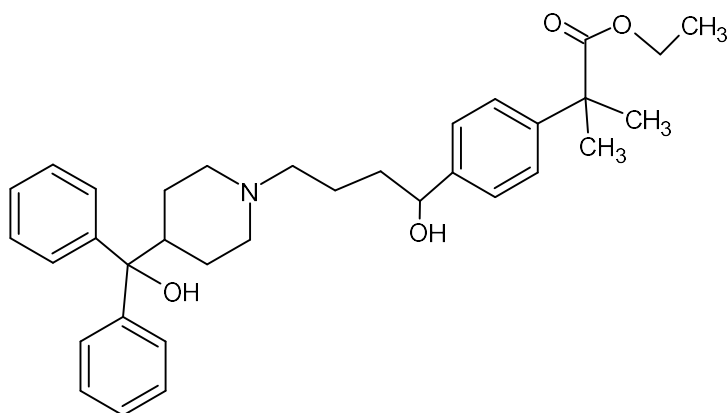


Figura 8 - Ethyl-Fexofenadine Analog.

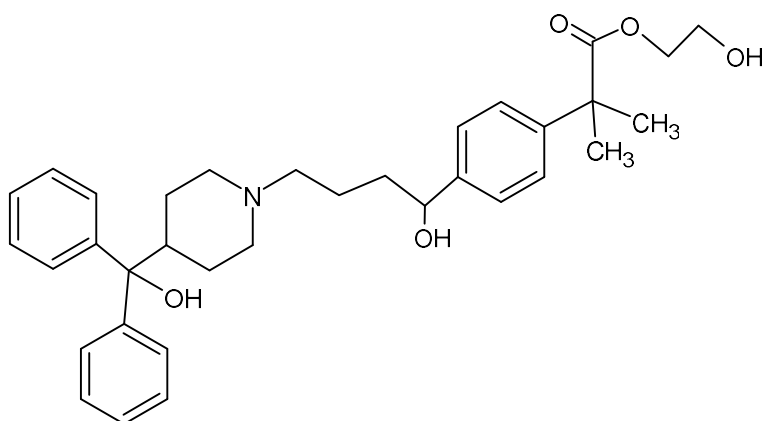


Figura 9 - 2- Hydroxyethyl-Fexofenadine analog.

Outro fator que poderia ser alterado visando melhorar a biodisponibilidade dos medicamentos são as suas formulações. Por exemplo, YEHIA et al. (2015) desenvolveu cloridrato de fexofenadina por meio de comprimidos Liquisolid à base de *Cremophor*® EI, que é um inibidor de surfactante não iônico hidrofílico da P- gp. A nova formulação do medicamento resultou em comprimidos com liberação completa em 5 minutos, aumentando a biodisponibilidade relativa em cerca de 62% quando comparados aos comprimidos de Allegra®. Atualmente, diversas técnicas são empregadas para superar problemas de biodisponibilidade de medicamentos. Entre eles, os sistemas co-amorfos têm se destacado desde o uso de formadores de baixo peso molecular para estabilizar fármacos, em vez de utilizar excipientes poliméricos – o que tem demonstrado alguns problemas.

Considerando isso, foram realizados estudos adicionando naringina, Figura 10, um bioflavonóide usado como co-formador inibidor da P- gp e estabilizador de vidro,

na formação de fexofenadina materiais coamorfos, visando melhorar sua permeabilidade/solubilidade. Usando análises infravermelhas (IR) e simulações de dinâmica molecular, os autores observaram que as interações de empilhamento π - π são as principais forças estabilizadoras nos materiais amorfos. Em resumo, este estudo demonstrou que a naringina foi capaz de promover uma melhor permeabilidade/solubilidade para a fexofenadina, evidenciando que a implementação de co-formadores poderia ser uma alternativa viável para melhorar os fármacos (UPPALA ET AL.,2022).

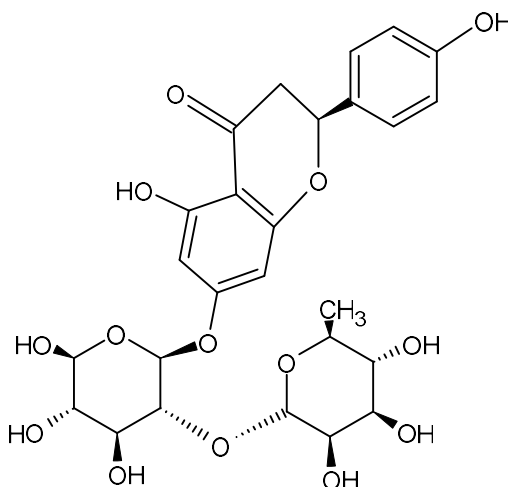


Figura 10 - Estrutura química da naringina, um composto bioflavonóide com capacidade de melhorar da permeabilidade/solubilidade da fexofenadina.

4.5 Predição teórica do Cloridrato de Fexofenadina

De acordo com a orientação nº 04/2015 versão 01 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o objetivo do relatório de pesquisa/predição bibliográfica deve buscar informações relacionadas aos grupos funcionais da molécula ativa mais suscetíveis à degradação ou interação com excipientes, avaliação de excipientes que devem ser evitados devido à potencial interação química, produtos de degradação teoricamente possíveis, avaliação do grupo cromóforo ou outro grupo funcional responsável pela detecção do insumo farmacêutico ativo que está sendo degradado, prevendo a formação de produtos de degradação com alertas estruturais de toxicidade e /ou genotoxicidade, demonstração de impurezas sintéticas, que não

precisam ser quantificadas no método, mas devem ser eficientemente separadas dos produtos de degradação.

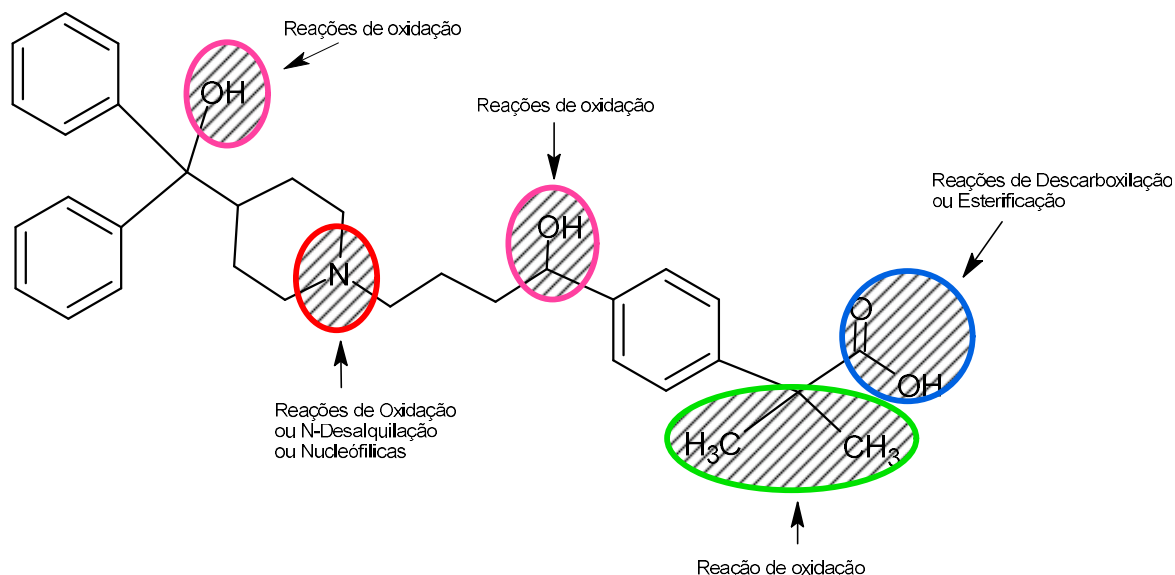


Figura 11 - Estrutura química da molécula de Cloridrato de Fexofenadina com indicação dos seus grupos funcionais e suas possíveis reações de degradação.

A estrutura química (Figura 11) da molécula de Cloridrato de Fexofenadina é formada por 2 anéis saturados com seis átomos de carbono nos anéis, um hexano com uma amina terciária, duas hidroxilas, um alceno e um grupo de ácido carboxílico. Os principais grupos funcionais são isoalceno (verde), hidroxila (rosa), amina terciária (vermelho) e Ácido Carboxílico (azul). O fato de Cloridrato de Fexofenadina ser uma molécula com diversos sítios reativos a torna suscetível a degradação em várias porções da molécula, as principais reações de degradação que podem ocorrer são reações de Oxidação, descarboxilação, esterificação, n-desalquilação e nucleofílicas (Figura 11).

A RDC N° 53/2015, preconiza a realização de estudos de degradação forçada ou estudos de estresse com o IFA, placebo e com a forma farmacêutica, sob condições extremas de luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/alcalina/neutra e agentes oxidantes e redutores, sendo possível obter informações sobre as rotas de degradação dos produtos formados (BRASIL, 2015).

4.5.1 Fotólise

A estabilidade de um medicamento pode ser afetada quando este é exposto à luz, por exemplo. Então, a fotoestabilidade é um fator crucial para os medicamentos durante a análise de qualidade dos mesmos. Com base nisso, BHALEKAR et al., 2010 realizaram estudos de fotodegradação em cloreto de fexofenadina utilizando condições de estresse luminoso. Após 1.800 Watts·horas /m² de luz UV, observaram que a concentração desse fármaco foi reduzida em 57,04%. Além disso, verificou-se que sua cor mudou de branco para amarelo pálido. Assim, estabeleceram que seu processo de fotodegradação é uma reação de primeira ordem com taxa de degradação constante, com valor K de 3,12 Watts·horas /m² e tempo para concentração residual de 50% (t₅₀) igual a 2221,5 Watts· horas /m². Ainda assim, os autores destacaram que o cloreto de fexofenadina é fotolábil, por isso é extremamente importante ter cuidado ao manuseá-lo nas formulações. Em 2022, Liu et al. avaliaram o perfil de degradação de uma solução de fexofenadina 0,5 mg/L utilizando irradiação UV, a 25 °C, e diferentes pH (3, 5, 7 e 10). Como resultado, os autores perceberam que a irradiação UV promove uma degradação significativa da fexofenadina, com valores de 76,9, 81,5, 81,8 e 80,1% em pH de 3, 5, 7 e 10, respectivamente evidenciando que deve ser protegido da luz (BHALEKAR ET AL., 2010; LIU ET AL., 2022).

Em literatura foi encontrado estudos da fotodegradação da molécula de Fexofenadina, sendo isolados e caracterizados obtendo os produtos denominados: isopropílico da Fexofenadina (4-[4-(hidroxidifenil-metil)-1-piperidinil]-1-(4-fenilisopropil)butanol) com a perda do grupamento de ácido carboxílico, conforme figura 10 e benzofenona da Fexofenadina (-dimetil-4-[1-hidroxi-4-[4- (benzofenona)-1-ácido piperidinil]butil]- benzenoacético), conforme figuras 12 e 13, ocorrendo uma modificação na região da zona aromática e do álcool terciário, resultando em uma cetona e ausência do carbono quaternário (BREIER, 2008; FLORENCE & ATTWOOD, 2011).

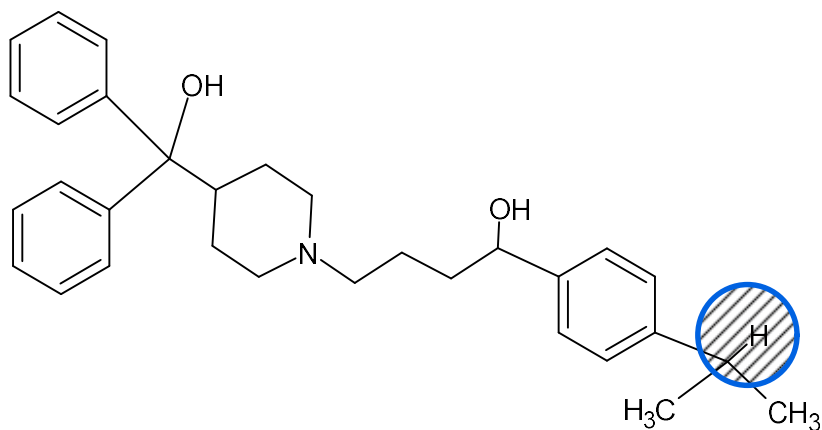


Figura 12 - Molécula isopropílico da Fexofenadina (Fotodegradação).

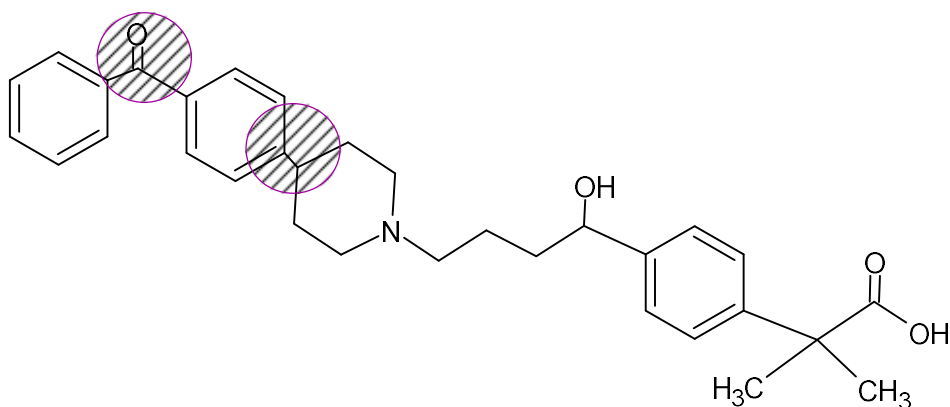


Figura 13 - Elucidação da molécula Benzofenona da Fexofenadina (Fotodegradação).

4.5.2 Degradação oxidativa

A Degradação Oxidativa ocorre com a transferência de elétrons. O peróxido de hidrogênio e azobisisobutironitrilo (AIBN) também podem ser utilizados com catalisadores da reação. As aminas terciárias alifáticas são oxidadas pelo oxigênio molecular (autooxidação), bem como por peróxidos para dar óxidos de amina (BAERTSCHI, 2016).

Em outro estudo, foi identificada a oxidação através de peróxido de hidrogênio formando a impureza N-óxido (2-[4- Ácido (1-hidroxi-4-{4-[hidroxi(difenil)metil]-1-oxidopiperidin-1-il}butil)fenil]-2-metil-propanóico) ocorrendo a ligação de oxigênio no grupamento da amina terciária, conforme figura 14 ((EI-DIN, et al., 2011; VAGHELA,2012).

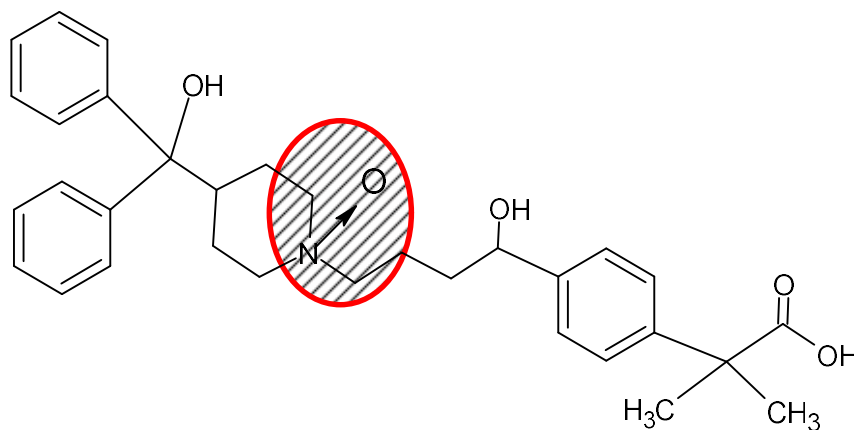


Figura 14 - Elucidação da molécula de Impureza N-Óxido (degradação oxidativa).

A Degradação por íons metálicos é quando o IFA é exposto a solução de íons metálicos, ocorre uma reação de oxirredução. Não foram encontrados durante esta investigação relatos na literatura para formação de produtos de degradação para o Cloridrato de Fexofenadina quando utiliza íons metálicos como condição de degradação.

4.5.3 Hidrólise

Reações de degradação que envolvem a água são chamadas de hidrólise. As reações de hidrólise são tipicamente catalisadas por ácido ou base. Sendo extremamente importante testar quando o composto apresenta grupos funcionais ionizáveis (BAERTSCHI, 2016).

No trabalho de EL-DIN (2011), que também avaliou os produtos de degradação formados, foi encontrado degradação na via alcalina a descarboxilação obtendo a molécula, conforme figura 10, também apresentada na fotodegradação. (EL-DIN, et al., 2011).

A condição ácida resultando a quebra do anel heterocíclico formando dois produtos de degradação, conforme figura 15 e na condição oxidativa também encontrando a N-oxidação, conforme demonstrado na figura 14 (EL-DIN, et al., 2011).

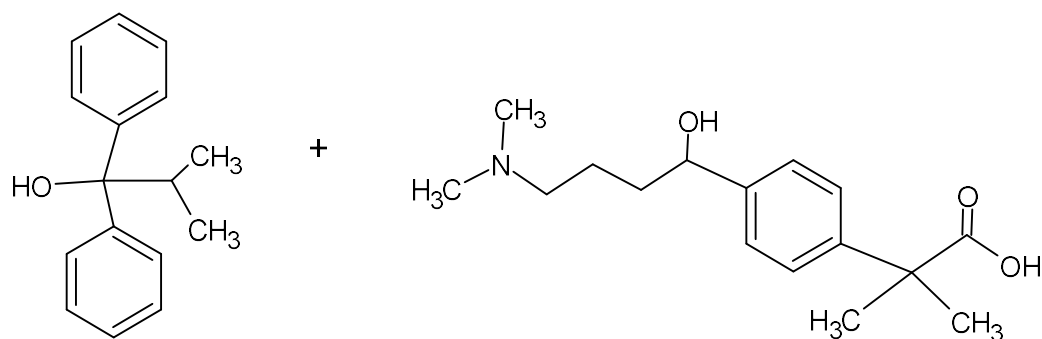


Figura 15 - Elucidação da quebra da molécula de Fexofenadina (degradação ácida).

4.5.4 Degradação térmica

A temperatura contribui para instabilidade de uma substância. Existem diferentes modelos matemáticos para definir a temperatura de armazenamento. A velocidade de degradação química aumenta com o aumento da temperatura, a molécula depende da energia de ativação, capaz de promover colisões entre elas e favorecer reações. (SOUZA, 2014).

Em um estudo, realizado por BREIER (2007), foi verificado que a amostra exposta a 80°C por 19 dias não ocorreu degradação do fármaco, podendo inferir que como o ativo foi exposto a condições altas de temperatura e por um período relativamente longo, que a temperatura não é um fator crítico para o ativo de Cloridrato de Fexofenadina. Dados também confirmados por estudos realizados anteriormente por RADHAKRISHNA e REDDY (2002).

4.6 Avaliação experimental da molécula Cloridrato de Fexofenadina sob condições de degradação forçada

A adequabilidade do sistema foi avaliada nos dias: 31 de maio, 03 e 07 de junho do ano de 2024, antecedendo as injeções de análises de degradação e encontra-se de acordo com a especificação, descrita na farmacopeia americana. Sendo que a solução padrão foi injetada 6 vezes e para considerar adequado foram avaliados os seguintes parâmetros:

- A resolução entre os picos de Fexofenadina Composto Relacionado A e Cloridrato de Fexofenadina deve ser $\geq 10,00$;

- O desvio padrão relativo (DPR) deve ser $\leq 3,00\%$ Fexofenadina Composto Relacionado A e $\leq 2,0$ Cloridrato de Fexofenadina e assimetria $\leq 2,0$, conforme apresentado na figura 16 e tabelas 6 e 7.

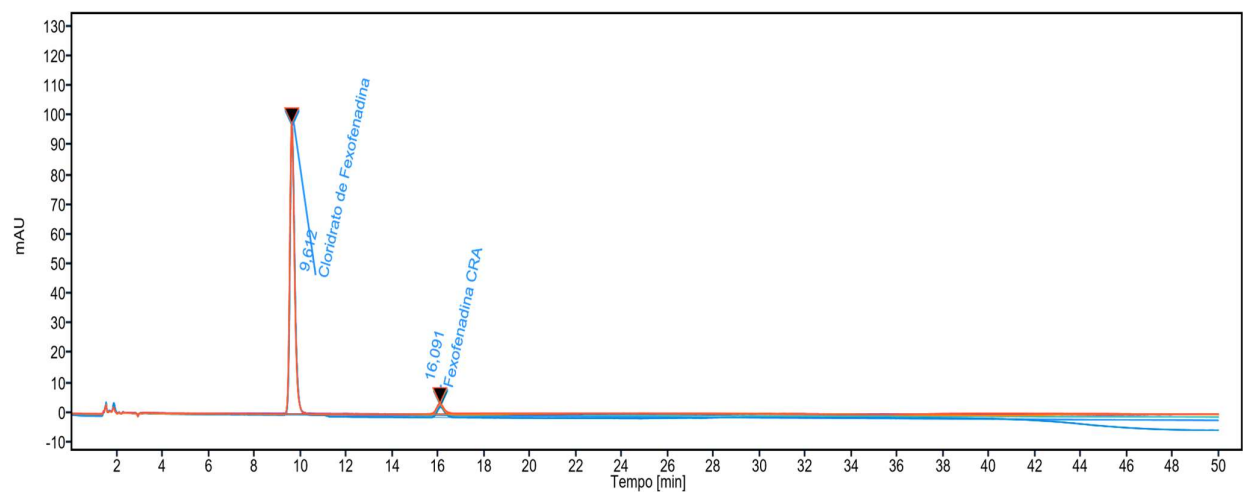


Figura 16 - Cromatograma adequabilidade do sistema (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

Tabela 7 - Resultados da adequabilidade do sistema para o ativo Cloridrato de Fexofenadina.

Nome	Tempo de Retenção	Area	Pureza de Pico	Pratos Teóricos	Fator de Cauda
Solução Padrão 01	9,61	1404,34	999,95	10382	1,24
Solução Padrão 02	9,61	1404,91	999,95	10463	1,24
Solução Padrão 03	9,6	1403,63	999,93	10504	1,22
Solução Padrão 04	9,59	1404,42	999,93	10492	1,27
Solução Padrão 05	9,59	1406,23	999,94	10489	1,24
Solução Padrão 06	9,59	1406,39	999,96	10478	1,24
Média	9,6	1404,99	----	10468	1,24
DPR	0,08	0,08	----	0,42	1,25

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 8 - Resultados da adequabilidade do sistema para o ativo Fexofenadina CRA.

Nome	Tempo de Retenção	Area	Pureza de Pico	Pratos Teóricos	Fator de Cauda	Resolução
------	-------------------	------	----------------	-----------------	----------------	-----------

Solução Padrão 01	16,09	78,59	999,51	11786	1,19	13,35
Solução Padrão 02	16,08	78,07	999,55	11976	1,17	13,44
Solução Padrão 03	16,07	79,51	998,43	11816	1,17	13,37
Solução Padrão 04	16,05	79,27	998,86	11870	1,2	13,39
Solução Padrão 05	16,05	77,75	998,66	11918	1,17	13,41
Solução Padrão 06	16,05	80,17	999,72	11698	1,25	13,33
Média	16,06	78,89	----	11844	1,19	13,38
DPR	0,12	1,17	----	0,84	2,46	0,3

Fonte: Elaborada pelo autor.

O método analítico de impurezas orgânicas descrito na farmacopeia americana, USP 24, demonstrou-se específico, pois nenhum dos componentes da fase móvel e diluente apresentaram interferência no tempo de retenção de Cloridrato de Fexofenadina de 9,6 minutos e no tempo de retenção do composto relacionado A no tempo de retenção 16,1 minutos, conforme demonstrado na figura 17.

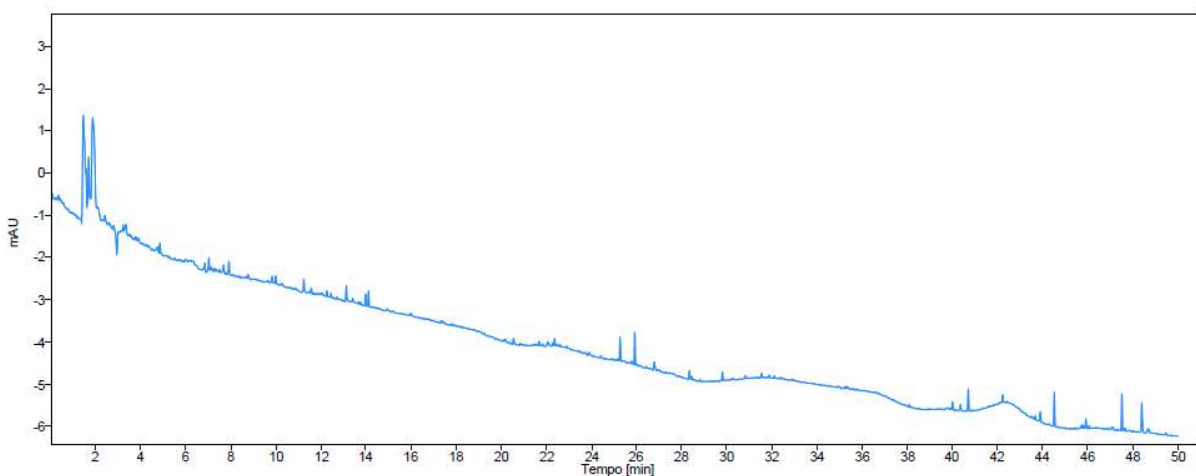


Figura 17 - Diluente da amostra inicial (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

As amostras degradadas foram avaliadas quanto ao teor e as impurezas formadas conforme tabela 9. De acordo com a avaliação experimental, houve pequenas variações no teor, em todas as amostras o pico de ativo atende aos critérios

de pureza de pico de maior que 990,0, demonstrando que não houve interferência no tempo de retenção do ativo. Conforme metodologia da farmacopeia americana, USP 2024, a especificação para impurezas são: Fexofenadina composto relacionado A não mais que 0,2%, degradante decarboxylato não mais que 0,15%, nenhuma desconhecida maior que 0,1% e a soma de impurezas totais não mais que 0,5%. Houveram formações de impurezas, porém em concentrações baixas em relação a especificação, nas condições: oxidativa, alcalina e fotólise. Havendo uma maior formação de produtos de degradação na condição oxidativa o que correlaciona com a avaliação teórica em que houveram citações e sítios reacionais que propiciavam a degradação da molécula nestas condições. A formação da impureza conhecida Fexofenadina Composto Relacionado A foi observada apenas na condição oxidativa, sendo determinada a partir do tempo de retenção similar ao padrão de Fexofenadina Composto relacionado A injetado na solução de adequabilidade de sistema. Não foram detectadas impurezas na condição ácida, mesmo expondo em HCl 1 N por 14 dias e HCl 2 N por 5 dias, através da metodologia testada. Para a condição de NaOH 2 N não foi possível obter resultados devido a alta concentração ocorrer a precipitação da amostra durante o preparo.

Tabela 9 - Avaliação do teor e formação de impurezas.

Condição de degradação	Inicial	HCl 1 N 14 dias	NaOH 1 N 14 dias	H₂O₂ 6% 5 dias	Íons metálicos 0,05 M 7 dias	Fotólise 2 ciclos	Térmica 70°C 7 dias
Teor (%)	98,96%	96,73%	96,31%	99,28%	101,51%	99,63%	98,71%
Pureza de pico (Fexofenadina HCl -Teor)	999,96	999,94	999,93	999,93	999,95	999,93	999,96
TRR 0,47	-	-	-	0,02%	-	-	-
TRR 0,53	-	-	-	0,05%	-	-	-
TRR 0,57	-	-	-	0,08%	-	-	-
TRR 0,64	-	-	-	0,01%	-	-	-
TRR 0,72	-	-	-	0,02%	-	-	-
TRR 0,73	-	-	-	-	-	0,01%	-
TRR 0,85	-	-	-	0,01%	-	-	-
TRR 0,89	-	-	-	0,03%	-	-	-
TRR 0,90	-	-	-	-	-	0,01%	-
TRR 1,37	-	-	0,03%	-	-	-	-
TRR 1,59	-	-	-	0,02%	-	-	-
Fexodenadina CRA	-	-	-	0,11%	-	-	-
Total de impurezas	-	-	0,03%	0,35%	-	0,02%	-

Fonte: Elaborada pelo autor.

Pode-se observar a formação das impurezas conforme cromatogramas abaixo, conforme figuras 18 a 24. Na amostra inicial pode-se observar que não foram

detectadas impurezas acima do sinal ruído de 10, como pode ser avaliado na figura 18.

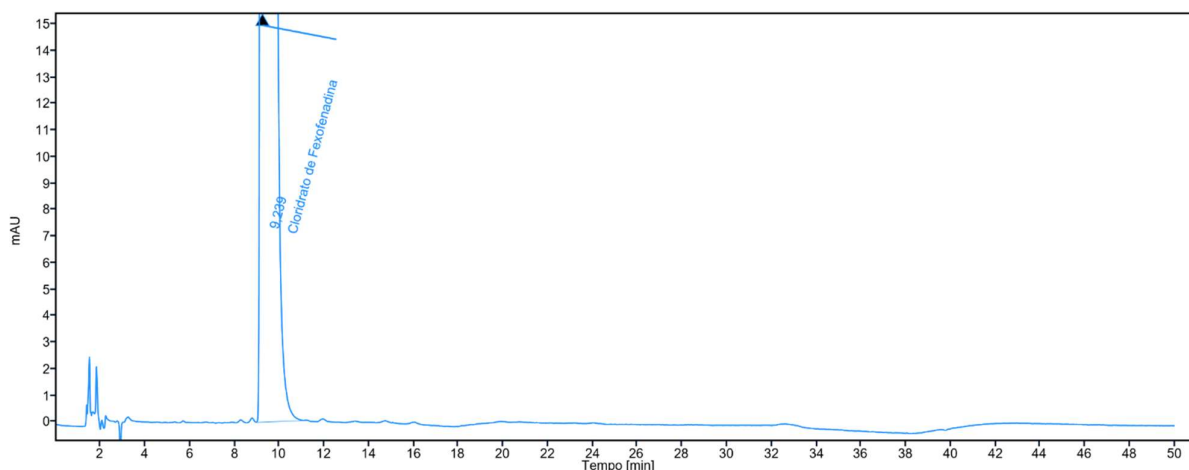


Figura 18 - Amostra concentrada inicial (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 μ m; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 μ L).

A amostra concentrada após degradação oxidativa 6% por 5 dias, demonstrou o aparecimento de nove picos secundários quando comparada a amostra inicial, conforme apresentado na figura 19. Dentre eles, o Fexofenadina composto relacionado A, sendo identificado pelo tempo de retenção encontrado na solução adequabilidade do sistema que consta o composto relacionado supracitado. O experimento confirma o encontrado na predição teórica que na condição oxidativa a molécula é suceptível a degradação com formação de impurezas.

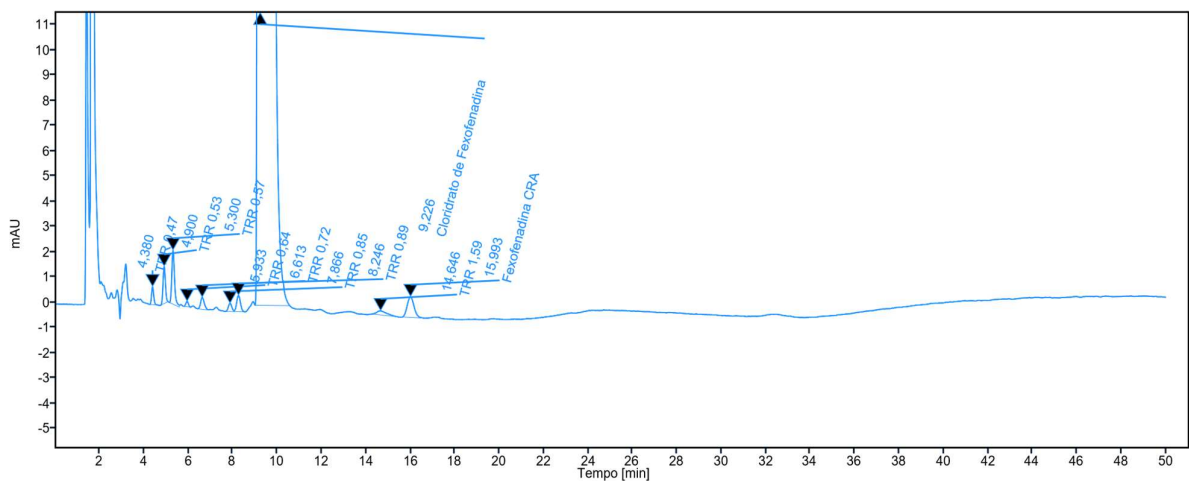


Figura 19 - Amostra concentrada degradação oxidativa 6% 5 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

No cromatograma da amostra de hidrólise básica pode-se observar a formação de um pico secundário, conforme figura 20. Na predição teórica foi encontrado na literatura a formação de uma impureza. Também confirmando a susceptibilidade da molécula a hidrólise básica.

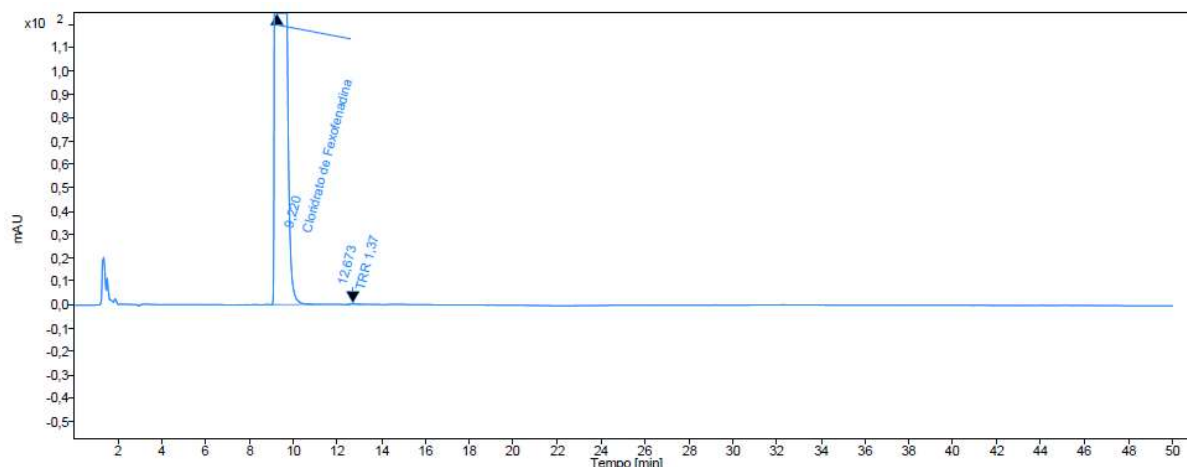


Figura 20 - Amostra concentrada básica 1 N 14 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

Na amostra de fotólise foram encontrados dois picos secundários, também confirmando a predição teórica, conforme apresentado na figura 21.

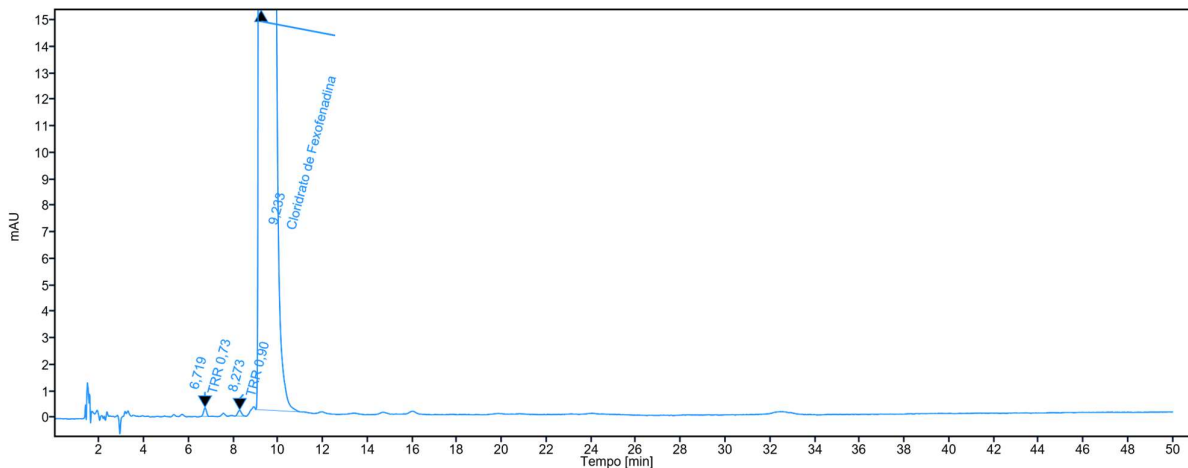


Figura 21 - Amostra concentrada Fotólise 7 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

Nas amostras de hidrólise ácida não foram detectados picos secundários, conforme figura 22, porém na predição teórica foram encontradas impurezas decorrentes da hidrólise ácida, mesmo aumentando a concentração de degradante para 2 N não foram encontradas impurezas. Como não houve um decaimento significativo de teor, provavelmente a condição exposta não foi suficiente para demonstrar a formação dos produtos de degradação.

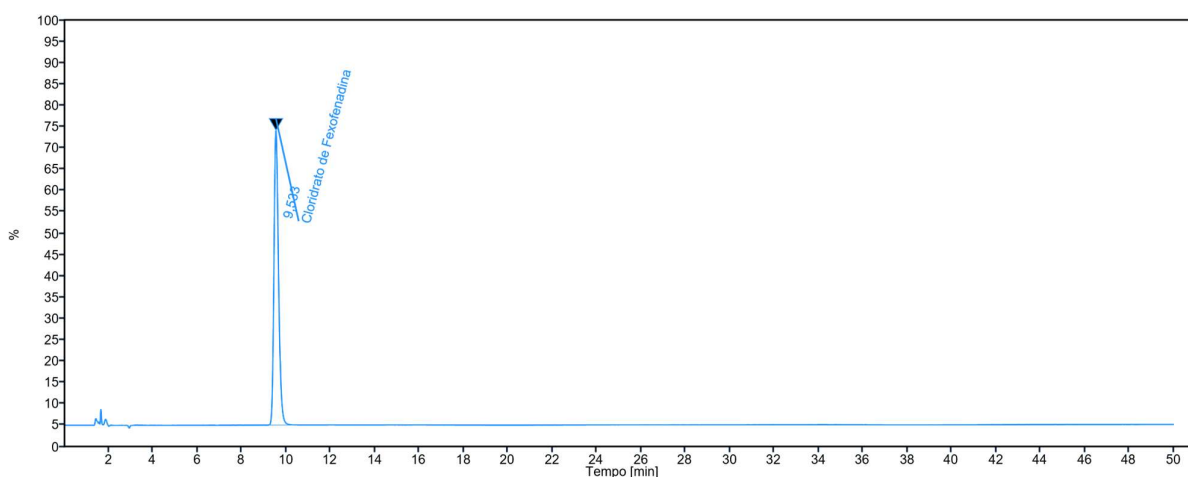


Figura 22 - Amostra concentrada Ácida 1 N 14 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

As amostras de íons metálicos e térmica não apresentaram formação de picos secundários conforme demonstrado nas figuras 23 e 24. Conforme discutido para degradação térmica na predição teórica também não foram encontrados impurezas nestas condições. Para íon metálicos não foram encontrados dados na literatura demonstrando degradação.

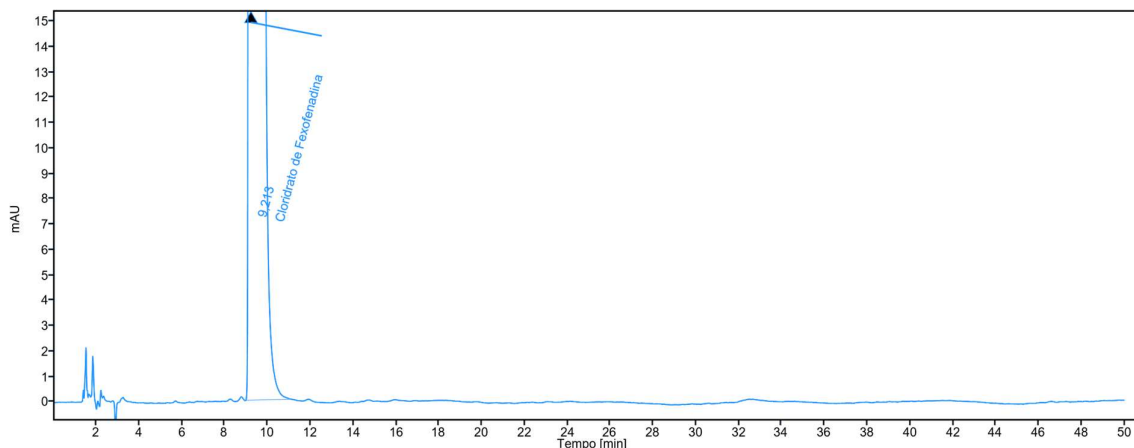


Figura 23 - Amostra concentrada térmica 70°C 7 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

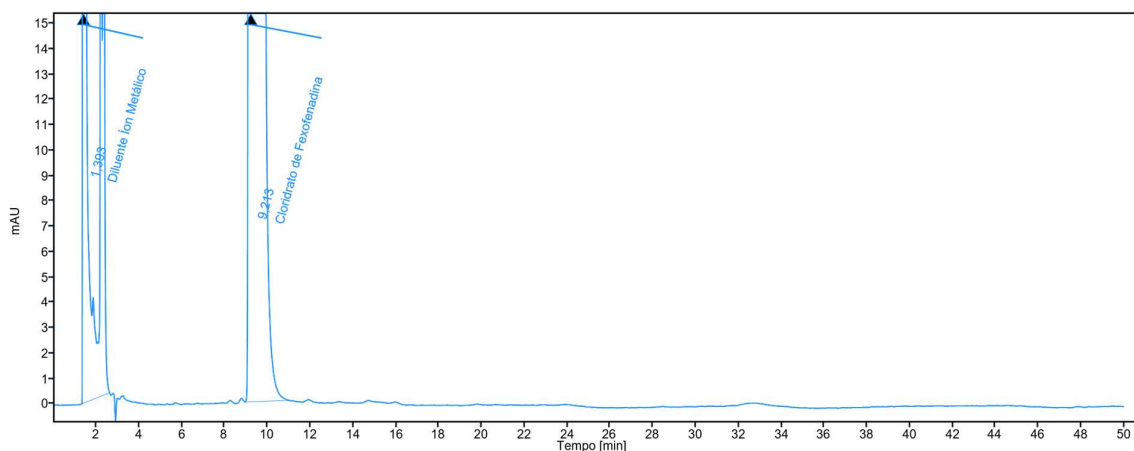


Figura 24 - Amostra concentrada íons metálicos 0,05 M 7 dias (Coluna: Zorbax SB-Phenyl comprimento 250 mm x 4,6 mm x 5 µm; Detector: 220 nm; Fluxo: 1,5 mL / minuto; e volume de injeção: 20 µL).

Devido não haver interferentes do diluente e fase móvel no tempo de retenção do ativo, o método é considerado específico. Apresentou seletividade permitindo a quantificação do teor mediante as condições de degradação exposta e a visualização das impurezas formadas considerando o método indicativo de estabilidade. O ativo Cloridrato de Fexofenadina demonstrou um baixo decaimento de teor e formação de impurezas em baixas concentrações o que mostra que o ativo é susceptível a degradação, porém não apresenta grande instabilidade e nem formação de impurezas em níveis tóxicos, pois todas atenderam o critério de especificação. Recomenda-se na formulação utilizar excipientes antioxidantes para evitar a degradação oxidativa e embalagem com proteção de luz para evitar a fotólise, o armazenamento pode ser a

temperatura ambiente, uma vez que o insumo farmacêutico ativo (IFA) permaneceu estável quando submetido a altas temperaturas.

5 CONCLUSÃO

A fexofenadina foi desenvolvida inicialmente como antialérgico, por inibir o receptor histamínico H1. No entanto, hoje existem outros usos, como para a doença de Parkinson, doença renal diabética, infecção por Leishmania, colite ulcerosa e até câncer de mama. O processo de redescoberta deste medicamento para uma nova indicação clínica está longe de terminar. Com isso, há necessidade de avaliar extensivamente a segurança da molécula e suas principais vias de administração, devido à suscetibilidade da molécula de fexofenadina à degradação sob diferentes condições, como fotolítica, hidrólise alcalina e oxidativa, estas continuam sendo as principais reações de degradação relatadas até o momento. Neste processo de degradação, a liberação de diversas impurezas da molécula de fexofenadina exige apenas controle e monitoramento adequados de qualidade e segurança do IFA e do produto acabado. A metodologia de impurezas orgânicas presente na farmacopeia americana, USP, por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), demonstrou ser capaz de identificar os produtos de degradação formados apresentando picos secundários nas condições de hidrólise básica, fotólise e oxidativa, que conforme previsto na predição teórica. Apesar de não ter ocorrido decaimento de teor significativo a metodologia de teor apresentou pureza de pico em todas as condições, podendo inferir que não houve picos interferentes no tempo de retenção do ativo. Durante o experimento as condições foram alteradas para concentrações mais altas e exposição a mais dias, com propósito de encontrar maior degradação do ativo, porém a molécula se manteve estável, com pequeno decaimento do teor e formação de impurezas em baixa concentração. Podendo inferir que a molécula de Cloridrato de Fexofenadina é susceptível a degradação, porém não foi observado uma degradação significativa e decaimento do teor.

6 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ALLINSON, J. G., DANSEREAU, R. J. & SAKR, A. The effects of packaging on the stability of a moisture sensitive compound. *Int. J. Pharm.* 221(1–2): 49, 2001.

ANVISA. Bulário eletrônico. Disponível em: <Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br)>. Acesso em: 30 de setembro de 2024.

AXELROD, DAVID; BIELORY, LEONARD. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *Journal of asthma and allergy*, p. 19-29, 2008.

BAERTSCHI, STEVEN W.; ALSANTE, KAREN M.; REED, ROBERT A. (Ed.). *Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation*. CRC Press, 2016.

BAKCHI B, KRISHNA AD, SREECHARAN E, GANESH VBJ, NIHARIKA M, MAHARSHI S, et al. An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. *J Mol Struct [Internet]*. 2022 Jul;1259:132712. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022286022003854>

BARBOSA, EGBERTO REIS; SALLEM, FLÁVIO AUGUSTO SEKEFF. Doença de Parkinson: diagnóstico. *Revista neurociências*, v. 13, n. 3, p. 158-165, 2005.

BHALEKAR MR, SHETE TK, DAMLE MC, MADGULKAR AR. Solid State Photodegradation Study of Fexofenadine Hydrochloride. *Anal Lett [Internet]*. 2010 Jan 29;43(3):406–16. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00032710903402416>

BLESSY M, PATEL RD, PRAJAPATI PN, AGRAWAL YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review. *J Pharm Anal.* 2014 Jun;4(3):159-165. doi: 10.1016/j.jpha.2013.09.003. Epub 2013 Sep 17. PMID: 29403878; PMCID: PMC5761119.

BRASIL, 2015 a. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3295768/%281%29RDC_53_2015_COMP.pdf/d38f507d-745c-4f6b-a0a6-bd250f2e9892.

BRASIL, 2015 b. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia nº 04/2015 versão 01. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 318, de 06 de novembro de 2019. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 1.187, de 27 de julho de 2023, estabelece os critérios para a realização dos Estudos de Degradação Forçada em medicamentos contendo insumos farmacêuticos ativos sintéticos e semissintéticos e define os parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação nestes mesmos produtos. Brasília: Diário Oficial da União, 2023.

BRASIL. Instituto Nacional da Propriedade intelectual. Disponível em:< [Patentes — Instituto Nacional da Propriedade Industrial \(www.gov.br\)](http://www.gov.br/inpi) />. Acesso em: 30 de setembro de 2024.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira 6.ed. Volume I/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2024.

BREIER, ANA RITA, et al. "Isolation and structure elucidation of photodegradation products of fexofenadine." *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 46.2 (2008): 250-257.

BREIER, ANA RITA. Fexofenadina: validação de métodos analíticos e estudo de fotoestabilidade. 2007.

BRÜMMER, H. How to approach a forced degradation study. *LIFE Sci.* 31: 1, 2011.

BRÜNING J, SCHMIDT MU. The determination of crystal structures of active pharmaceutical ingredients from X-ray powder diffraction data: a brief, practical introduction, with fexofenadine hydrochloride as example. *J Pharm Pharmacol.* 2015 Jun;67(6):773-81. doi: 10.1111/jphp.12374. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25677117.

CAMELO-NUNES, INÊS CRISTINA. New antihistamines: a critical view. *Jornal de pediatria*, v. 82, p. S173-S180, 2006.

CIONE, A. P.; TONHI, E; SILVA P. Stability Indicating Methods. *Quality Control of Herbal Medicines and Related Areas*, Yukihiro Shoyama (Ed.), ISBN: 978-953-307-682-9, 2007.

CHARALABIDIS A, SFOUNI M, BERGSTRÖM C, MACHERAS P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *Int J Pharm.* 2019 Jul 20;566:264-281. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.05.041. Epub 2019 May 17. PMID: 31108154.

CRIADO, PAULO RICARDO et al. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 85, p. 195-210, 2010.

COUTO, SOFIA; MARTINS, CATARINA; BORREGO, LUÍS MIGUEL. Histamina e seus recetores. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 31, n. 1, p. 13-22, 2023.

DE MEDICAMENTOS-ALLEGRA, BulasMed-Bulas. Allegra (Comprimido 60 mg)(Bula do profissional de saúde).

DO VALLE, TALITA SANTOS et al. Estudo de degradação forçada e desenvolvimento de método indicativo de estabilidade para determinação de benznidazol. 2019.

EL-DIN, MK SHARAF, et al. "Validated stability indicating liquid chromatographic method for the determination of fexofenadine hydrochloride in presence of its degradation products application to tablets and content uniformity testing." *Journal of Pharmacy Research* 4.7 (2011): 2377-2380.

EL-FATATRY BM, EL-HAGGAR SM, IBRAHIM OM, SHALABY KH. Repurposing fexofenadine as a promising candidate for diabetic kidney disease: randomized clinical trial. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2023 Sep 23;56(4):1395–402. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11255-023-03804-w>

FATURI, AMANDA ISIS DE SOUZA. Simulações em computador aplicadas ao desenvolvimento de formulações farmacêuticas sólidas de uso oral contendo fexofenadina. 2021.

FDA. Guidance for industry <https://www.federalregister.gov/documents/1997/11/21/97-30704/guidance-for-fda-and-industry-direct-final-rule-procedures>

FERREIRA, MARINA MACHADO DA MATA. Simulações em computador aplicadas ao desenvolvimento de suspensões de uso oral contendo fexofenadina. 2021.

FERRAZ, Marcela Sampaio Silva et al. Estudo teórico da relação ensaios de degradação forçada e estudo de estabilidade de farmácia e medicamentos. 2016.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. Princípios Físico-químicos em Farmácia. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

GÓMEZ RM, MORENO P, COMPALATI E, CANONICA GW, ANSOTEGUI ZUBELDIA IJ. Update meta-analysis on the efficacy and safety issues of fexofenadine. *World Allergy Organ J*. 2023 Jul 11;16(7):100795. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100795. PMID: 37546236; PMCID: PMC10401337.

GUIDELINE ON STABILITY TESTING:Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products, London, CPMP/QWP/122/02 rev 1.corr, London, 17 December 2003.

GUIDELINE, ICH Harmonised Tripartite Guideline. "Stability testing of new drug substances and products Q1A (R2)." Current Step 4: February, 2003.

GUIDELINE, ICH Harmonised Tripartite. "Impurities in new drug products." Q3B (R2), current step 4: 1-5.2006.

GUIDELINE, ICH Harmonised Tripartite. Impurities in new drug substances Q3A (R2). In: Proceedings of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva, Switzerland. 2006.

GUMIENICZEK A, BERECKA-RYCERZ A, PIETRAŚ R, KOZAK I, LEJWODA K, KOZYRA P. Comparative Study of Chemical Stability of Two H1 Antihistaminic Drugs, Terfenadine and Its In Vivo Metabolite Fexofenadine, Using LC-UV Methods. *J Anal Methods Chem*. 2019 Apr 2;2019:5790404. doi: 10.1155/2019/5790404. PMID: 31061743; PMCID: PMC6466962.

HITCHCOCK SA. Structural Modifications that Alter the P-Glycoprotein Efflux Properties of Compounds. *J Med Chem* [Internet]. 2012 Jun 14;55(11):4877–95. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm201136z>

HOWARTH PH, STERN MA, ROI L, REYNOLDS R, BOUSQUET J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(5):927–933. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70070-9

JOURDAN J-P, BUREAU R, ROCHAIS C, DALLEMAGNE P. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 2020 Aug 10;72(9):1145–51. Available from: <https://academic.oup.com/jpp/article/72/9/1145-1151/6132671>

KAWAUCHI H, YANAI K, WANG DY, ITAHASHI K, OKUBO K. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1. doi: 10.3390/ijms20010213.

KIM J-B, KIM Y, KIM S-J, HA T, KIM D-K, KIM DW, et al. Integration of National Health Insurance claims data and animal models reveals fexofenadine as a promising repurposed drug for Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2024 Feb 21;21(1):53. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-024-03041-7>

KIM JB, KIM Y, KIM SJ, HA TY, KIM DK, KIM DW, SO M, KIM SH, WOO HG, YOON D, PARK SM. Integration of National Health Insurance claims data and animal models reveals fexofenadine as a promising repurposed drug for Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2024 Feb 21;21(1):53. doi: 10.1186/s12974-024-03041-7. PMID: 38383441; PMCID: PMC10880337.

KUMAR, LOKESH; ALAM, MD SHAHNWAJ; MEENA, CHHUTTAN LAL; JAIN, RAHUL; BANSAL, ARVIND K. Chapter 4 Fexofenadine Hydrochloride. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2009; p. 153-190. DOI: 10.1016/S1871-5125(09)34004-2.

LI Y, YUAN H, YANG K, XU W, TANG W, LI X. The Structure and Functions of P-Glycoprotein. *Curr Med Chem* [Internet]. 2010 Mar 1;17(8):786–800. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=17&issue=8&page=786>

LIU A, LIN W, PING S, GUAN W, HU N, ZHENG S, et al. Analysis of degradation and pathways of three common antihistamine drugs by NaClO, UV, and UV-NaClO methods. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2022 Jun 5;29(29):43984–4002. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11356-022-18760-8>

LI S, WU H, ZHAO Y, ZHANG R, WANG Z, HAN J. Solid Form and Phase Transformation Properties of Fexofenadine Hydrochloride during Wet Granulation Process. *Pharmaceutics*. 2021 May 27;13(6):802. doi: 10.3390/pharmaceutics13060802. PMID: 34072083; PMCID: PMC8229471.

MAHER HM, SULTAN MA, OLAH IV. Development of validated stability-indicating chromatographic method for the determination of fexofenadine hydrochloride and its related impurities in pharmaceutical tablets. *Chem Cent J*. 2011 Dec 3;5(1):76. doi: 10.1186/1752-153X-5-76. PMID: 22136482; PMCID: PMC3276448.

MANDEEP, KAUR S, SAMAL SK, ROY S, SANGAMWAR AT. Successful oral delivery of fexofenadine hydrochloride by improving permeability via phospholipid complexation. *Eur J Pharm Sci*. 2020 Apr 10;149:105338. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105338. Epub ahead of print. PMID: 32283194.

MEEVES, SUZANNE G.; APPAJOSYULA, SIREESH. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: a unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. *Journal of allergy and clinical immunology*, v. 112, n. 4, p. S69-S77, 2003.

MEEVES SG, APPAJOSYULA S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCL. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2003 Oct;112(4):S69–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674903018797>

MELO SR, HOMEM-DE-MELLO M, SILVEIRA D, SIMEONI LA. Advice on Degradation Products in Pharmaceuticals: A Toxicological Evaluation. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2014 5/6;68(3):221-238. doi: 10.5731/pdajpst.2014.00974. PMID: 25188345.

MELTZER EO, ROSARIO NA, VAN BEVER H, LUCIO L. Fexofenadine: review of safety, efficacy and unmet needs in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021 Nov 02;17(1):113.

METTA, Gisele Maria. Avaliação de fungos na obtenção do metabólito quiral e ativo fexofenadina. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2024). PubChem Compound Summary for CID 63002, Fexofenadine Hydrochloride. Retrieved May 9, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fexofenadine-Hydrochloride>.

NILBERT M, MELLEMKJÆR L. Drug repositioning in cancer: a role for antihistamines in breast cancer? *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2020 Sep 1;59(9):1007–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2020.1808240>

OHURA K, NAKADA Y, KOTANI S, IMAI T. Design of Fexofenadine Prodrugs Based on Tissue-Specific Esterase Activity and Their Dissimilar Recognition by P-Glycoprotein. *J Pharm Sci* [Internet]. 2015 Sep;104(9):3076–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354916300879>.

OLIVEIRA, DANIELE CARVALHO DE. "Desenvolvimento e validação de métodos para avaliação de cloridrato de fexofenadina." (2006).

PANKHANIYA M, PATEL P, SHAH JS. Stability-indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Montelukast and Fexofenadine Hydrochloride. *Indian J Pharm Sci.* 2013 May;75(3):284-90. doi: 10.4103/0250-474X.117426. PMID: 24082344; PMCID: PMC3783746.

PENICHE AG, OSORIO EY, MELBY PC, TRAVI BL. Efficacy of histamine H1 receptor antagonists azelastine and fexofenadine against cutaneous Leishmania major infection. Rafati S, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Aug 10;14(8):e0008482. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008482>

PINTO, LEONARDO SANTOS RIBEIRO. Influência da inibição da glicoproteína-P pela fluoxetina na disposição cinética dos enantiômeros da fexofenadina em parturientes e suas relações com a transferência placentária. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

RAUPP, DANIELE TRAJANO et al. Uma Breve História da Estereoquímica: da negação à legitimação. *História da Ciência e Ensino: construindo interfaces*, v. 24, p. 02-18, 2021.

RECTO MT, GABRIEL MT, KULTHANAN K, TANTILIPKORN P, AW DC, LEE TH, CHWEN CC, MUTUSAMY S, HAO NT, QUANG VT, CANONICA GW. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clin Mol Allergy.* 2017 Nov 1;15:19. doi: 10.1186/s12948-017-0074-3. PMID: 29118675; PMCID: PMC5664819.

RIESEN WF. Pleiotropic Effects of Statins-What is their Clinical Significance? *J Biotechnol Biomed* [Internet]. 2023;06(01). Available from: <https://www.fortunejournals.com/articles/pleiotropic-effects-of-statinswhat-is-their-clinical-significance.html>

ROBERTO DE ALVARENGA JUNIOR B, LAJARIM CARNEIRO R. Chemometrics Approaches in Forced Degradation Studies of Pharmaceutical Drugs. *Molecules.* 2019 Oct 22;24(20):3804. doi: 10.3390/molecules24203804. PMID: 31652589; PMCID: PMC6833076.

SALVI, ROSANE MARIA et al. Influência dos sucos de frutas sobre a biodisponibilidade e meia-vida dos medicamentos. *Ciência & Saúde*, v. 3, n. 1, p. 22-28, 2010.

SENGUPTA P, CHATTERJEE B, TEKADE RK. Current regulatory requirements and practical approaches for stability analysis of pharmaceutical products: A comprehensive review. *Int J Pharm*. 2018 May 30;543(1-2):328-344. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.007. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29635054.

SIMONS, F. ESTELLE R. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *Journal of allergy and clinical immunology*, v. 112, n. 4, p. S42-S52, 2003.

SIMONS, F. E. R.; SIMONS, K. J. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.*, v. 128, n. 6, p. 1139-1150.e4, 2011.

SINGH P, DHANESHWAR SS. Investigating Drug Repositioning Approach to Design Novel Prodrugs for Colon-specific Release of Fexofenadine for Ulcerative Colitis. *Curr Drug Deliv [Internet]*. 2017 Jul 5;14(4). Available from: <http://www.eurekaselect.com/148001/article>

SILVA, JOSÉ WELLITHOM VITURINO. Avaliação do perfil de estabilidade do misoprostol, caracterização de seus produtos de degradação e avaliação de permeação vaginal in vitro. 2023.

SOUZA, JULIANE NIELY et al. Estudo de estabilidade: fatores que influenciam na estabilidade do medicamento. 2014.

UPPALA S, VULLENDULA SKA, YARLAGADDA DL, DENGAL SJ. Exploring the utility of co-amorphous materials to concurrently improve the solubility and permeability of Fexofenadine. *J Drug Deliv Sci Technol [Internet]*. 2022 Jun;72:103431. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224722003410>

USP-NF,online. Fexofenadine Hydrochloride. Disponível em: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-93CE77B0-6E19-47BA-A21F-852F2D58274C_7_en-US?source=Search%20Results&highlight=Fexofenadine. Acessado em 30/10/2024.

VAGHELA, BHUPENDRASINH ET AL. Identification and characterization of an oxidative degradation product of fexofenadine, development and validation of a stability-indicating rp-uplc method for the estimation of process related impurities and degradation products of fexofenadine in pharmaceutical formulations. *scientia pharmaceutica*, v. 80, n. 2, p. 295, 2012.

RADHAKRISHNA, T.; REDDY, G. Om. Simultaneous determination of fexofenadine and its related compounds by HPLC. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, v. 29, n. 4, p. 681-690, 2002.

RP-UPLC method for the estimation of process related impurities and degradation products of fexofenadine in pharmaceutical formulations." *Scientia pharmaceutica* 80.2 (2012): 295-310.

YAMAUCHI K, OGASAWARA M. The Role of Histamine in the Pathophysiology of Asthma and the Clinical Efficacy of Antihistamines in Asthma Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 8;20(7):1733. doi: 10.3390/ijms20071733. PMID: 30965592; PMCID: PMC6480561.

YAO M, SRINIVAS NR. Quantification of fexofenadine in biological matrices: a review of bioanalytical methods. *Biomed Chromatogr*. 2012 Aug;26(8):942-61. doi: 10.1002/bmc.2712. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22354834.

YEHIA SA, EL-RIDI MS, TADROS MI, EL-SHERIF NG. Enhancement of the Oral Bioavailability of Fexofenadine Hydrochloride via Cremophor® El-Based Liquisolid Tablets. *Adv Pharm Bull [Internet]*. 2015 Nov 30;5(4):569–81. Available from: http://journals.tbzmed.ac.ir/APB/Abstract/APB_2188_20140829013732

YUNCOSA, DIANA ERNELSI CUESTA. Produção de fármacos coamorfos no aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. 2023. Tese de Doutorado.

ZELESKY T, BAERTSCHI SW, FOTI C, ALLAIN LR, HOSTYN S, FRANCA JR, LI Y, MARDEN S, MOHAN S, ULTRAMARI M, HUANG Z, ADAMS N, CAMPBELL JM, JANSEN PJ, KOTONI D, LAUE C. Pharmaceutical Forced Degradation (Stress Testing) Endpoints: A Scientific Rationale and Industry Perspective. *J Pharm Sci*. 2023 Dec;112(12):2948-2964. doi: 10.1016/j.xphs.2023.09.003. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37690775.