

Quantificação de Polimorfos de Fexofenadina em Formulação Farmacêutica.

Ariadne M. Brondi¹ (PG)*, Jerusa S. Garcia¹ (PQ), Ronei J. Poppi² (PQ) e Marcello G. Trevisan¹ (PQ).
ariadnebrondi@yahoo.com.br

¹ Instituto de Química, Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL-MG, Alfenas, MG

² Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP.

Palavras Chave: Polimorfismo, Quimiometria, Fármacos.

Introdução

O cloridrato de fexofenadina é um antihistamínico, que apresenta atividade anti-inflamatória, utilizado no tratamento de manifestações alérgicas¹.

Devido a possibilidade de ocorrer a transformação polimórfica parcial ou total de um API (Active Pharmaceutical Ingredient) durante as etapas de produção do medicamento, comprometendo seriamente a sua eficácia e estabilidade², há um crescente interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de metodologias capazes de caracterizar e quantificar formas polimórficas em produtos acabados ou em algumas etapas da produção.

O presente trabalho busca realizar a determinação simultânea dos polimorfos I e II de Fexofenadina.HCl em formulação farmacêutica empregando espectroscopia Raman e PXRD (Powder X-ray Diffraction) aliados à calibração multivariada, presente em uma formulação contendo cinco excipientes.

Resultados e Discussão

As formas I (anidra) e II (hidrato) foram cristalizadas e confirmadas por PXRD. Foram preparadas misturas contendo as formas polimórficas I e II na presença de excipientes (Celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, TiO₂ e povidona). Estas amostras foram cuidadosamente homogeneizadas e analisadas em triplicata por espectroscopia dispersiva Raman (RamanStation 400F, Perkin Elmer) através de um acessório para sólidos e por equipamento de PXRD (Difratômetro de raios X Ultima IV, Rigaku). Os dados foram importados para o software Matlab (versão 7.0) e através do *PLS_toolbox* 5.8 (Eigenvector Co.) foram construídos os modelos PLS, com diferentes metodologias de pré-processamento e validação interna por “leave-one-out”.

Por espectroscopia Raman o melhor modelo de regressão foi construído utilizando pré-processamento normalização, 2ª derivada e SNV (Standard Normal Variate), com 3 variáveis latentes, para ambos os polimorfos (R² de 0,9986, RMSECV de 2,9739 e RMSEP de 3,3349). Por PXRD os

melhores modelos de regressão foram construídos utilizando pré-processamento normalização, 2ª derivada, com 3 variáveis latentes, para ambos os polimorfos (R² de 0,9998, RMSECV de 1,5432 e RMSEP de 2,0861).

Para ambas as técnicas, os gráficos de amostras previstas pela concentração real apresentaram linearidade e distribuição das amostras ao longo da reta de correlação adequadas. A PXRD apresentou valores de RMSECV e RMSEP inferiores aos da espectroscopia Raman, indicando maior robustez. No entanto, com a espectroscopia Raman pode-se realizar o monitoramento on-line, menores custos, além de apresentar maior portabilidade, e menor tempo de aquisição de dados. Cada espectro Raman foi obtido em 4 segundos, enquanto a análise por PXRD leva 50 min por aquisição.

Conclusões

O modelo de regressão PLS construído com os dados obtidos por PXRD apresentou melhor sensibilidade que o construído com os dados obtidos por espectroscopia Raman. A metodologia sugerida para quantificação das formas polimórficas I (anidra) e II (hidrato) de fexofenadina.HCl em formulação farmacêutica apresentou desempenho satisfatório, podendo ser empregada na detecção de contaminação proveniente da forma II na forma I mesmo na presença de excipientes, podendo ser empregada no controle de qualidade na indústria farmacêutica.

Agradecimentos

Capes, FINEP, FAPEMIG, Unicamp e Unifal-MG.

¹Patente européia EP2105134, 2009.

²Li, Y.; Chow, P. S.; Tan, R. B.H. *Int. J. Pharm.* **2011**, *415*, 110.