



BILASTINA: PREDIÇÃO *IN SILICO* DE IMPUREZAS RELACIONADAS AO FÁRMACO

Douglas dos Santos Porto*, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Lisiane Bajerski, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana
Fávero Reisdorfer Paula, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

Clésio Soldateli Paim, docente, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaiana

*douglasporto.aluno@unipampa.edu.br

A bilastina é um fármaco utilizado no tratamento de rinite alérgica e urticária. É um antagonista H1 dos receptores histaminérgicos, de segunda geração, que não causa efeito sedativo. Foi desenvolvido pela Faes Farma na Espanha e no Brasil é produzido pela Takeda Pharma, nas formas farmacêuticas de comprimido de 20 mg e xarope de 2,5 mg/mL. Identificar e quantificar as impurezas farmacêuticas relacionadas a um fármaco, assim como, avaliar seus potenciais tóxicos, é de grande importância para assegurar a segurança e eficácia dos medicamentos. Devido a isso, o objetivo desse estudo foi prever a toxicidade de impurezas relacionadas ao fármaco bilastina a partir de metodologias *in silico*. Foi realizada uma pesquisa na literatura com a finalidade de verificar impurezas de síntese e de degradação identificadas nos estudos publicados. As estruturas encontradas foram submetidas ao *software ChemDraw[®]* para obter sua representação *SMILES* e a predição de toxicidade foi realizada em três *softwares*: *OSIRIS Property Explorer[®]* (OPE), *VEGA[®]* e *ProTox-II[®]*. Foram encontrados três estudos na literatura demonstrando o aparecimento de produtos de degradação após submeter o fármaco a condições de estresse. Dois dos três estudos evidenciaram e elucidaram dois produtos de degradação cada um, enquanto o terceiro estudo demonstrou a formação de apenas um produto, o qual já era citado nos trabalhos anteriores. Dois produtos de degradação (PD) foram formados a partir de condição oxidativa e um produto formado a partir de hidrólise ácida. Além disso, três impurezas de sínteses (IMP) foram selecionadas e submetidas a predição *in silico*. Os produtos foram identificados como PD1, PD2, PD3 e as impurezas de síntese como IMP1, IMP2 e IMP3. A partir do *software* OPE, foram avaliados os parâmetros mutagênico, tumorigênico, irritante e toxicidade sob o efeito reprodutor. Os resultados demonstraram que a IMP1 e a IMP3 não apresentaram resultados positivos, enquanto a IMP2 apresentou risco médio de mutagenicidade e risco alto de tumorigenicidade e sob o sistema reprodutor. Já os PD, apenas o PD2 obteve um resultado positivo no parâmetro mutagênico, sendo apontado pelo *software* como risco alto. No *software* VEGA foram avaliados riscos de carcinogenicidade e hepatotoxicidade, a IMP1 obteve resultados de provável não-carcinogênico e positivo para hepatotoxicidade; a IMP2 apresentou risco positivo de carcinogenicidade e negativo para hepatotoxicidade, enquanto a IMP3 não apresentou risco nos dois parâmetros estudados. O PD1 apresentou risco de carcinogenicidade positivo e o PD2 foi apontado com risco de toxicidade hepática. O *software* ProTox-II avaliou riscos teóricos de hepatotoxicidade, citotoxicidade e imunotoxicidade, onde não foram evidenciados riscos positivos para a IMP2 e IMP3, contudo, a IMP1 apresentou risco positivo para hepatotoxicidade, como demonstrado no *software* VEGA, e negativo para os outros dois parâmetros. Assim no *software* OPE, somente o PD2 foi apontado com potencial risco de toxicidade pelo ProTox-II, no parâmetro hepatotóxico, como também demonstrado no *software* anterior. O PD3 não obteve resultado positivo de risco tóxico em nenhum dos parâmetros avaliados dos três *softwares*. Os resultados obtidos na avaliação da toxicidade dos PD do fármaco ficaram em concordância com a literatura. O PD1, identificado como *bilastine N-oxide*, que é formado na presença de H₂O₂ não apresentou risco de toxicidade. O PD2 identificado como 1[H]benzimidazol, é um farmacóforo muito presente nos fármacos da classe dos benzimidazóis. Estudos demonstraram que o benzimidazol,

apesar de apresentar características farmacológicas, pode ser considerado um alerta estrutural pois é capaz de induzir danos no cromossomo. Em relação as impurezas de síntese, a IMP2 apresentou os maiores riscos de causar toxicidade, sendo o fragmento cloreto de etila, presente na molécula, o responsável pelas características de toxicidade. Ao submeter as impurezas de sínteses e os produtos de degradação para avaliação *in silico*, podemos concluir e sugerir que apenas um dos três produtos apareceram risco, assim como uma das três impurezas investigadas apresentou maior risco toxicidade. A quantificação das impurezas nas formas farmacêuticas por metodologia analíticas se faz necessária uma vez que são produtos químicos indesejáveis e que podem alterar características farmacocinéticas/farmacodinâmicas dos fármacos. Todavia, são necessários mais estudos para que se entenda melhor as possíveis toxicidades que as impurezas farmacêuticas relacionadas a bilastina podem apresentar, garantindo assim, que o fármaco e medicamento sejam disponibilidades com devida segurança, qualidade e eficácia.

Agradecimentos: Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA) PDA 2021.

Palavras-chave: Bilastina; Impurezas farmacêuticas; Avaliação *in silico*; Predição de toxicidade.