

Análise dos produtos da degradação forçada de Rosuvastatina via RMN

Ana C. Isler¹ (PG), Alviclér Magalhães¹ (PQ)*

alvicler@iqm.unicamp.br

¹ Universidade Estadual de Campinas.

Palavras Chave: Rosuvastatina, Produtos de Degradação, RMN.

Introdução

Alterações químicas de um medicamento são causadas por agentes ambientais como exposição à luz e ao ar, calor, umidade; culminando em produtos de degradação possivelmente tóxicos e/ou perda da eficácia terapêutica.

A degradação forçada ou teste de estresse é uma boa estratégia para demonstrar as rotas de degradação e os produtos formados durante a estocagem do API (*“active pharmaceutical ingredient”*). O principal objetivo desse teste é demonstrar a especificidade dos métodos indicativos de estabilidade.

Optou-se neste trabalho pela utilização da técnica de RMN para traçar o perfil da degradação no medicamento Rosuvastatina já que em sua molécula, bem como em produtos de degradação há um único átomo de ¹⁹F o que facilita a pesquisa dessas estruturas, pois RMN de ¹⁹F é uma técnica que oferece vantagens como extrema sensibilidade e ampla dispersão de deslocamentos químicos o que possibilita a análise de misturas complexas, como é o caso de amostras API com os produtos de degradação.

Resultados e Discussão

Os testes de degradação forçada foram realizados com solventes e reagentes deuterados (com exceção do peróxido de hidrogênio) em diferentes concentrações e tempos de reação até que se chegasse às seguintes condições: D₂O sob refluxo/72 h, H₂O₂ 30% T.A./24 h, DCI 0,1 M sob refluxo/12 h e NaOD 1 M sob refluxo/12 h.

Os sinais de todos os espectros de ¹⁹F foram integrados para gerar os dados da Tabela 1.

Tabela 1. Porcentagem dos produtos de degradação (PD) em relação à Rosuvastatina remanescente (RV) após os testes de estresse.

Condição	RV	Degradação*
D ₂ O	99,4 %	PD todos inferiores a 0,5 %
H ₂ O ₂	94,0 %	PD com no máximo 2 %
DCI	33,7 %	45,5%; 11,3% e 8,5 %
NaOD	53,1 %	15,8% e 14,3 %

* As condições ácida e básica também resultaram em vários PD de menor intensidade, como nos tratamentos, porém com os PD de proporções importantes descritas. As integrações foram realizadas em todos os casos como na figura 1 que

representa a Rosuvastatina antes de qualquer teste de estresse.

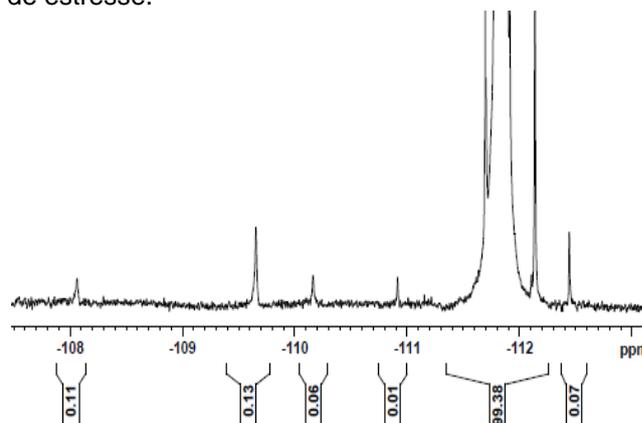


Figura 1. RV 99,38% antes dos testes de estresse.

A figura 2 apresenta os espectros de todas as condições de degradação.

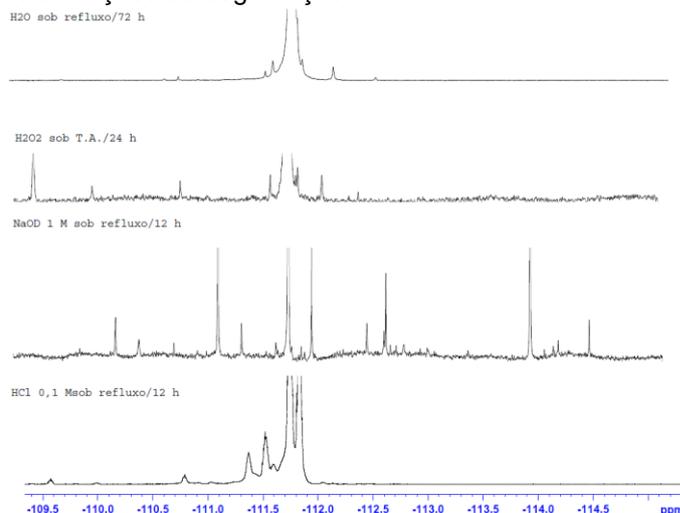


Figura 2. RV (deslocamento químico de aproximadamente -111,83 ppm) e PD após os testes de estresse.

Conclusões

A Rosuvastatina se apresentou bastante estável sob refluxo em água e no tratamento com peróxido de hidrogênio. Deve-se, portanto investir em outras técnicas de RMN para determinação estrutural dos produtos de degradação gerados dos testes com DCI e NaOD.

¹ BRASIL. ANVISA. Informe técnico n° 01, de 15 de julho de 2008 – Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da resolução RE n° 01 de 29/07/05, que trata do Guia para Realização dos Estudos de Estabilidade.

² Vulpetti, A.; Landrum, G.; Rudisser, S.; Erbel, P.; Dalvit, C.; J. Fluorine Chem. 2010, 131, 570.