

# Estudo dos produtos de degradação de ranitidina usando planejamento experimental

Jorge A. Ardila (PG)<sup>1\*</sup>, Bruno Perlatti (PG)<sup>1</sup>, Moacir R. Forim (PQ)<sup>1</sup>, Renato L. Carneiro (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Carlos-Departamento de Química, Rod. Washington Luís, Km 235, CEP-13.565-905-São-Carlos-SP-Brazil. \*joarqui\_21@hotmail.com

Palavras Chave: Degradação química, Teste de estresse, Desenho experimental.

## Introdução

Os produtos de degradação de um fármaco são substâncias geradas por reações de hidrólise, oxidação, redução e polimerização, entre outras, que ocorrem durante o armazenamento do princípio ativo ou do medicamento embalado<sup>1</sup>.

Estas reações ocorrem lentamente no medicamento embalado, mas podem ser obtidas de forma acelerada usando os testes de estresse (altas temperaturas, variações de pH, irradiação ou presença de agentes oxidantes) que permitem prever a estabilidade do princípio ativo. Estas variáveis são estudadas de forma univariada e os produtos de degradação são estudados para cada condição de degradação sem prever os possíveis produtos gerados pela interação entre duas ou mais variáveis<sup>2</sup>. Assim neste estudo se apresentam os diferentes produtos de degradação de ranitidina submetida a testes de estresse mediante planejamento experimental.

## Resultados e Discussão

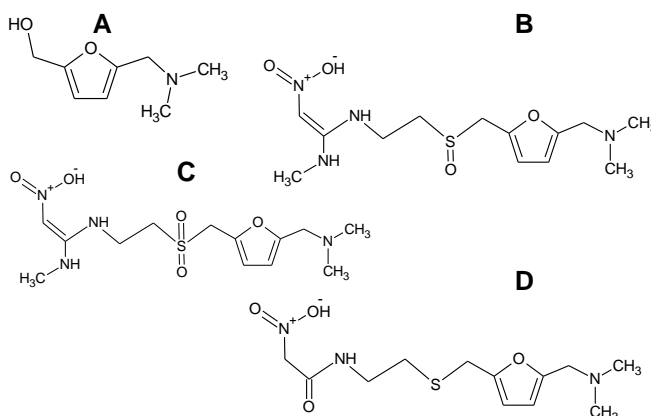
Testes de degradação forçada da ranitidina foram realizados usando um planejamento central composto modificando envolvendo 5 níveis (-1; -0,5; 0; 0,5; 1) para: pH com faixa de estudo entre 1 e 13, concentração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> entre 0,0 e 1,0% v/v, e temperatura entre 30 e 60 °C, em dois blocos: um com radiação UV (luz negra) e outro sem. Ao final de cada experimento foi realizado um estudo por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção UV e com detecção de massas com o intuito de identificar os produtos de degradação gerados em cada condição. Na tabela 1 são apresentadas as condições de degradação que apresentaram produtos de degradação diferentes.

**Tabela 1.** Condições de degradação escolhidas do planejamento experimental que apresentaram os diversos produtos de degradação.

Ponto	Parâmetros			Produtos predominantes
	pH	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (%v/v)	T(°C)	
1	1,0	0,00	30,0	A
2	1,0	1,00	60,0	A, B
3	7,0	0,00	30,0	ND
4	7,0	1,00	60,0	B
5	13,0	0,00	30,0	B, C
6	13,0	1,00	60,0	B, C, D

ND=Não detectado

Os produtos de degradação são apresentados na Figura 1. Podem-se observar produtos da oxidação e hidrólise da ranitidina.



**Figura 1.** Produtos de degradação da ranitidina identificados por espectrometria de massas nos experimentos da tabela 1.

A identificação por espectrometria de massas permitiu verificar as massas moleculares dos produtos gerados e esclarecer as possíveis rotas de degradação da ranitidina.

Foi observado que o efeito da irradiação UV nos experimentos só aumentou a porcentagem de ranitidina, degradada, mas não gerou novos compostos. A hidrólise básica em presença de agente oxidante foi a condição que gerou mais produtos de degradação.

## Conclusões

Foi possível determinar que condições de pH ácido e altas temperaturas favorecem a formação do produto de degradação A. Em pH básico e com o aumento da temperatura aumenta também a formação dos produtos B e C. Em presença de agente oxidante são formados vários produtos de degradação, principalmente os denominados B, C, e D na Figura 1. A irradiação UV favorece a degradação da ranitidina em qualquer condição de degradação.

## Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP (proc. 2010/16520-5).

<sup>1</sup>K.M. Alsante, L. Martin, S.W. Baertschi, Pharm. Technol. **2003**, 27, 60

<sup>2</sup> D.W. Reynol, Pharm. Technol. **2002**, 26, 48