

Otimização das condições de análise enantiosseletiva da mirtazapina e seus dois principais metabólitos em plasma por LC-MS-MS e LPME

Fernando José Malagueño de Santana¹(PG), Pierina Sueli Bonato¹(PQ).

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, psbonato@fcfpr.usp.br
Avenida do Café, SN, Ribeirão Preto/SP.

Mirtazapina, metabólitos, LPME, análise enantiosseletiva, LC-MS-MS

Introdução

A necessidade de técnicas adequadas de preparação de amostras para análise de fármacos e seus metabólitos em matrizes biológicas complexas, levou a um crescente interesse no desenvolvimento de novas técnicas de microextração altamente seletivas, baseadas no consumo mínimo de solventes orgânicos¹. Aliado a esses avanços, o emprego de modernas e eficientes tecnologias analíticas, como a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (LC-MS-MS), tem resultado em um considerável avanço em qualidade nas metodologias analíticas disponíveis para bioanálises. Dentro desse cenário, destaca-se a utilização dessas técnicas para o desenvolvimento de metodologias enantiosseletivas, permitindo quantificar os enantiômeros de fármacos administrados como racematos.

A mirtazapina é um novo antidepressivo comercializado como mistura racêmica e apresentando propriedades farmacodinâmicas enantiosseletivas

Sendo assim, estamos propondo o desenvolvimento de uma metodologia enantiosseletiva para a análise dos enantiômeros da mirtazapina e de seus dois principais metabólitos em plasma humano, utilizando a LC-MS-MS com fases estacionárias quirais. Para a preparação das amostras será empregada a microextração em fase líquida com fibra oca (LPME).

Resultados e Discussão

A Figura 1 apresenta a melhor resolução dos enantiômeros da mirtazapina, *rac*-8-hidroxi-mirtazapina, *rac*-2-N-desmetil-mirtazapina e padrão interno alcançada na coluna Chiralpak ADH-R empregando a fase móvel polar orgânica constituída por metanol:etanol:acetonitrila (90:5:5, v/v/v) mais 0,1% de dietilamina. A vazão foi mantida em 1,0 mL min⁻¹ e a detecção foi feita em um espectrômetro de massas operando no modo MRM com ionização no modo “eletrospray” positivo (Figura 2). O *rac*-mianserin foi utilizado como padrão interno.

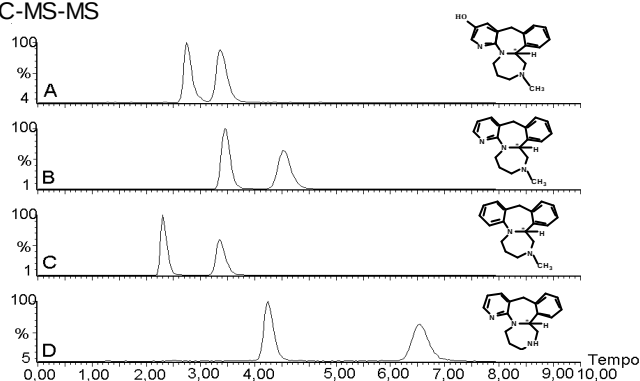


Figura 1. Separação da (A) *rac*-hidroximirtazapina, (B) *rac*-mirtazapina, (C) *rac*-mianserin, (D) *rac*-desmetilmirtazapina na coluna Chiralpak ADH-R.

Tabela 1. Condições empregadas nas análises da *rac*-mirtazapina, *rac*-desmetil e *rac*-hidroximirtazapina

C ^a	[M + H] ⁺	F ^b	VC ^c (V) ^e	EC ^d (eV) ^f
8-OH-MTZ	282,48	211,15	35	25
MTZ	265,89	195	30	25
MIA	264,94	207,93	25	20
DM-MTZ	252,07	194,94	30	25

^aC, Composto; ^bF, Fragmento; ^cVC, ^dEC, energia de colisão; ^eV, Volt; ^feV, elétron volt.

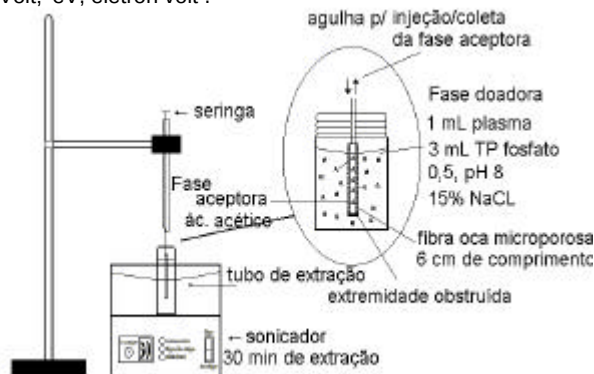


Figura 2. Condições otimizadas de LPME

Conclusões

A LC-MS-MS e a LPME mostraram ser adequados para a análise enantiosseletiva da mirtazapina e seus dois principais metabólitos em plasma

Agradecimentos

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Fapesp; CNPq

³Rasmussen, K. E.; Pedersen-Bjergaard, S. *Trends Anal. Chem.*, v. 23, p. 1-10, 2004.