

IDENTIFICAÇÃO DOS METABOLITOS DA SIBUTRAMINA COMO DERIVADOS N-TFA/O-TMS E O-TMS

Vinicius F. Sardela¹(IC)*, Roberto E. A. Luz(IC), Mariana R. T. Motta(TC), Monica C. Padilha(PQ), Henrique M. G. Pereira(PQ), Fransico R. Aquino Neto(PQ),

LAB DOP – LADETEC, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

1-viniciussardela@iq.ufrj.br

Palavras Chave: Sibutramina, Cromatografia Gasosa, Espectrometria de massas, Doping.

Introdução

O fármaco sibutramina (SIB) (1- (4(clorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil) ciclobutanometanamin a) foi desenvolvido como moderador de apetite [1], entretanto devido a seu potencial abuso em esportes, foi banida em 2006 pela Agência Mundial Antidopagem (AMA), classificada como um estimulante. O Brasil é o líder mundial em vendas de medicamentos sem prescrição. No último ano, 13 resultados analíticos adversos encontrados como supressores de apetite foram reportados, onde onze foram para SIB. Strano Rossi *et al.* [2] reportou a caracterização de seis metabólitos derivados O-TMS em fluidos biológicos. Entretanto a maioria desses derivados possuem um espectro de massas pouco diagnóstico, que não atende os critérios de identificação estipulados pela AMA [3].

Resultados e Discussão

A proposta do presente trabalho foi: 1) Caracterizar os derivados N-TFA/O-TMS, para os metabólitos da SIB, através da dupla derivatização com N-metil-N-(trimetilsilil)-trifluoroacetamida (MSTFA) e N-metil-bis-(trifluoroacetamida) (MBTFA); aplicada na rotina de monitoramento de estimulantes do laboratório de controle de dopagem do Brasil; 2) Comparar o espectro de massas desses derivados com os metabólitos derivados O-TMS; 3) Avaliar a janela de detecção dos metabólitos da SIB em urina, através da ingestão de dose única da droga por um voluntário do sexo masculino.

Metabólitos da Sib.	Íons diagnósticos [m/z](%) EI		
Bis-nor-sib.	165 (100%)	137 (38%)	263 (2%)
Nor-sib.	196 (100%)	140 (55%)	165 (48%)
OH-(ciclo)-bis-nor-sib	116 (100%)	163 (49%)	263 (40%)
OH-(ciclo)-nor-sib	196 (100%)	140 (39%)	154 (33%)
OH-(isopropil)-bis-nor-sib	180 (100%)	165 (35%)	137 (29%)
OH-(isopropil)-nor-sib	194 (100%)	110 (35%)	140 (16%)

Tabela: Intensidade relativa dos principais íons característicos, para os metabólitos da sibutramina.

As amostras foram preparadas em dois métodos distintos: Extração em fase sólida seguida de derivatização com MSTFA/MBTFA e extração em fase líquida derivatizados apenas com MSTFA. Seguida de análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (Agilent 5973), em modos de Impacto de Elétrons e Ionização Química.

A identificação dos seis metabólitos derivados N-TFA / O-TMS foi possível. Todos esses derivados mostraram um espectro de massas com 3

ou mais íons em abundância superior a 15%; ao contrário dos derivados O-TMS, onde somente um íon é significativo, e os outros são menores que 5% do espectro.

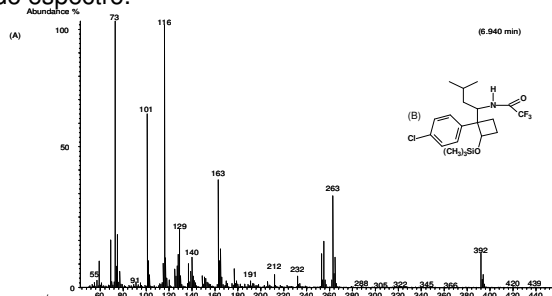


Figura 1. Espectro de massas (A) e estrutura molecular (B) do metabólito hidróxi-(ciclobutano)-bis-nor-sibutramina N-TFA/O-TMS derivado.

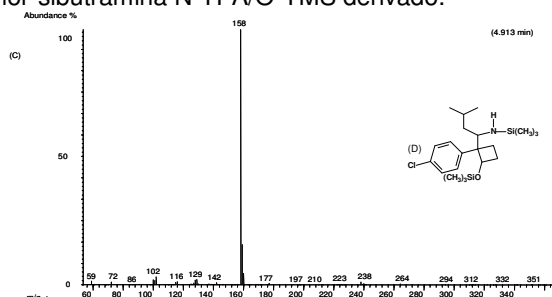


Figura 2. Espectro de massas (C) e estrutura molecular (D) do hidróxi-(ciclobutano)-bis-nor-sibutramina bis-O-TMS derivado.

Conclusões

As duas metodologias aplicadas permitiram a observação dos seis metabólitos nas primeiras 5 horas. O metabólito hidróxi-ciclobutano-bis-nor-sibutramina foi mais abundante nas primeiras 10 horas. Depois de 40 horas o metabólito hidróxi-isopropil-bis-nor-sibutramina apresentou-se mais abundante do que o anterior. Ambos podem ser identificados até 90 horas após a ingestão do medicamento.

Agradecimentos

LADETEC, UFRJ, FUJB

¹ Foltin RW. Effects of sibutramine on the appetitive and consummatory aspects of feeding in non-human primates. *Physiology e behavior* 2006;87:280-286

² Botrè F, Colamonici C, Strano-Rossi S. *Rapid commun. Mass spectrom.* 2007;21:79-88

³ WADA Technical Document – TD2003IDCR, The world Anti-Doping Code, World Anti-Doping Agency.