

Desenvolvimento de método analítico por HPLC PDA/FD/MS para determinação de produtos de degradação do ativo Cloridrato de Doxorubicina

Mariah de A. Ultramari* (PG), Natália G. de Figueiredo (PG), Felipe Dörr (PG), Ernani Pinto (PQ).

*ultramari@usp.br

Programa de Pós Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

Palavras Chave: Doxorubicina, produtos de degradação, HPLC, LC-MS.

Introdução

O lançamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de uma nova versão da Resolução RE nº 1 de 29 de julho de 2005, Guia para realização de Estudos de Estabilidade, trará uma exigência maior quanto ao monitoramento dos produtos de degradação dos medicamentos e métodos analíticos correspondentes. Na lista de medicamentos que sofrerão tais exigências, estão incluídas diversas classes de medicamentos, dentre eles, os fitoterápicos, os radiofármacos e os antineoplásicos, etc. A nova resolução preconiza que os produtos de degradação, dependendo de um valor de concentração específico frente ao respectivo ativo, seja notificado, identificado e/ou quantificado. Por essa razão, torna-se necessário o desenvolvimento de métodos analíticos para determinação e quantificação dos produtos de degradação. Há métodos na literatura para alguns antineoplásicos¹. Portanto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um método analítico por HPLC com diferentes detectores (PDA, Fluorescência e MS) capazes de determinar os produtos de degradação do antineoplásico Cloridrato de Doxorubicina.

Resultados e Discussão

O método foi desenvolvido e os parâmetros a seguir resumem os principais dados cromatográficos encontrados: Tempo de corrida: 30 minutos; coluna Luna C18 (150 x 3,0 mm, diâmetro de partícula = 3 µm); tempo de retenção do ativo: 15 min. Tempo de retenção dos produtos de degradação: entre 4-13 minutos; método isocrático (ACN:H₂O 20:80), fluxo 0,5 mL.min⁻¹, λ = 235 nm (detector PDA); λ_{excitação} = 235 nm e λ_{emissão} = 550 nm (detector FD); ionização por ESI, modo positivo (detector IonTrap).

A Figura 1A-C, mostra os cromatograma e espectro do composto em análise.

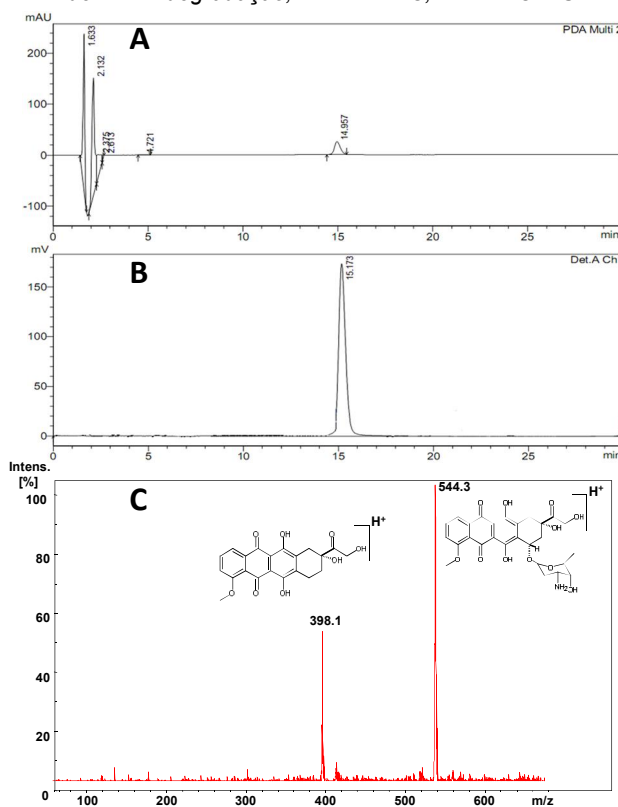


Figura 1. A) cromatograma do ativo doxorubicina e principais produtos de degradação por PDA ($t_r = 14,9$ min; UV - $\lambda = 235$ nm); B) cromatograma do ativo doxorubicina e principais produtos de degradação por FD ($t_r = 15$ min; $\lambda_{excitação} = 235$ nm e $\lambda_{emissão} = 550$ nm); C) espectro de massas do ativo e do seu principal produto de degradação ($[M+H]^+ = 544$ e $[M+H]^+ = 398$, respectivamente).

Conclusões

O método desenvolvido se mostrou eficiente e capaz de detectar os possíveis produtos de degradação do antineoplásico Cloridrato de Doxorubicina.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP

¹ Lachâtre, F, Marquet, P., Ragot, S. J. Chromatogr. B, 2000, 738, 281-291.