



**Universidade:  
presente!**

**UFRGS**  
PROPEAQ



**XXXI SIC**

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2019
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	Avaliação de Métodos Bioanalíticos para Quantificação de Bussulfano por LC/UV
<b>Autor</b>	CAROLINA BACKES STREICH
<b>Orientador</b>	TERESA CRISTINA TAVARES DALLA COSTA

## Avaliação de Métodos Bioanalíticos para Quantificação de Bussulfano por LC/UV

Carolina Backes Streich; Teresa Dalla Costa

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS

**Introdução:** O bussulfano (BU) é um agente alquilante utilizado para o condicionamento terapêutico do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) halogênico e autólogo. O TCTH consiste na substituição da medula óssea doente por células funcionais, tendo como principal objetivo o reestabelecimento da hematopoese dos pacientes. Por ser um procedimento muito agressivo, o condicionamento é de grande importância e tem como principal objetivo preparar o paciente para recebimento das novas células<sup>[1]</sup>. O BU mostra grande variabilidade farmacocinética inter e intra-pacientes. Altas concentrações plasmáticas são associadas à toxicidade enquanto que em concentrações baixas tem-se a possibilidade de ocorrer falha do enxerto devido à rejeição. Nesse contexto, o monitoramento terapêutico das concentrações plasmáticas em pacientes que fazem condicionamento com BU é fundamental para o ajuste de dose<sup>[1]</sup>. Entre as metodologias bioanalíticas para quantificação de BU, a mais utilizada é a cromatografia líquida associada à detecção por ultravioleta (CL/UV), realizada após derivatização do fármaco, que não apresenta grupos cromóforos em sua estrutura química. O objetivo desta etapa do projeto foi avaliar metodologias CL/UV descritas na literatura buscando a mais adequada para implantação na rotina de monitoramento terapêutico do BU no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Métodos:** Foram testadas três metodologias bioanalíticas descritas na literatura para quantificação de BU em plasma humano: 1) derivatização do BU com dietilditiocarbamato de sódio (DDTC) 8,2% à temperatura ambiente, precipitação de proteínas com acetonitrila, extração líquido-líquido com acetato de etila seguida de secagem do sobrenadante a 50 °C com arraste de nitrogênio<sup>[1]</sup>; 2) precipitação de proteínas com metanol, seguida de derivatização do BU com DDTC 5% e acetato de amônio 10 µM/pH6,5 à temperatura ambiente, extração líquido-líquido com acetato de etila e evaporação a 50 °C com arraste de nitrogênio<sup>[2]</sup>; 3) precipitação de proteínas com acetonitrila seguida de derivatização com DDTC 2,2 M a 20 °C por 20 min, extração líquido-líquido com éter metil terc-butílico (MTBE) seguida de evaporação a 50 °C com a arraste de nitrogênio<sup>[3]</sup>. Em todos os métodos foi utilizado 1,6-bis-(metanosulfoniloxi)-hexano como padrão interno (PI). As amostras foram analisadas por CL/UV utilizando coluna de fase reversa C<sub>18</sub> (50 x 2,1 mm), fase móvel contendo metanol e/ou acetonitrila e água em diferentes proporções, num fluxo de 0,4 mL/min e detecção UV na faixa de 257 a 277 nm. **Resultados:** Para as metodologias 1 e 2 foram obtidas curvas de calibração com coeficientes de determinação (R<sup>2</sup>) de 0,75 e 0,93, respectivamente, sendo que ambos os métodos não apresentaram precisão e exatidão dentro dos limites estabelecidos pela RDC 27/2012<sup>[4]</sup>. Para os testes do método 3 foi obtido R<sup>2</sup> = 0,99 com valores de precisão e exatidão dentro dos limites aceitáveis (≤ 15%). **Conclusões:** A metodologia descrita por Backes et al. (2012) modificada foi a mais adequada para quantificação de BU nas nossas condições de laboratório, pois gerou curvas de calibração dentro dos limites preconizados para métodos bioanalítico. Como perspectiva, o método será validado para ser utilizado na rotina de monitoramento terapêutico do BU.

[1] EFFTING, C. Monitoração terapêutica do bussulfano oral, após uso de dose teste e durante condicionamento, em pacientes submetidos à transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas. Tese de doutorado em Ciências da Saúde – UFG, 137 f., 2012; [2] RIFAI, N. et al. *The Drug Monit.* v. 19, p. 169-174, 1997; [3] BACKES, C.F. et al. *Química Nova* v. 35, n. 7, p. 1468-1473, 2012; [4] BRASIL, MS/ANVISA, RDC 27, de 17 de maio de 2012.