



Priscila Mariana da Silva Maia

Fosforimetria na temperatura ambiente em substrato sólido para determinação do cloridrato de irinotecana, e traços do contaminante camptotecina em formulações farmacêuticas anticâncer.

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio.

Orientador: Ricardo Queiroz Aucélio

Co-Orientadora: Alessandra Licursi M. C. Cunha

Rio de Janeiro, Março de 2010



Priscila Mariana da Silva Maia

Fosforimetria na temperatura ambiente em substrato sólido para determinação do cloridrato de irinotecana, e traços do contaminante camptotecina em formulações farmacêuticas anticâncer.

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão Examinadora abaixo assinada.

Prof. Ricardo Queiroz Aucélio

Orientador
Departamento de Química - PUC-Rio

Prof^a. Alessandra Licursi M. C. Cunha

Co-Orientadora
Departamento de Química - PUC-Rio

Prof. Ricardo J. Cassella

Departamento de Química – UFF

Prof^a. Fátima Ventura Pereira Meirelles

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof^a. Tatiana Saint' Pierre

Departamento de Química – PUC-Rio

Prof. José Eugenio Leal

Coordenador Setorial de Pesquisa e Pós-Graduação
do Centro Técnico Científico - PUC-Rio

Rio de Janeiro, 19 de março de 2010

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da universidade, da autora e do orientador.

Priscila Mariana da Silva Maia

Graduou-se em Farmácia pela Universidade Estácio de Sá em 2007. Estagiou no Laboratório Químico Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA) no ano de 2007.

Ficha Catalográfica

Maia, Priscila Mariana da Silva

Fosforimetria na temperatura ambiente em substrato sólido para determinação do cloridrato de irinotecana, e traços do contaminante camptotecina em formulações farmacêuticas anticâncer / Priscila Mariana da Silva Maia ; orientador: Ricardo Queiroz Aucélio; co-orientador: Alessandra Licursi M. C. Cunha – 2010.

124 f. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Química)– Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2010.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Camptotecina. 3. Irinotecana. 4. Topotecana. 5. Fosforimetria a temperatura ambiente. 6. Incerteza da medição. I. Aucélio, Ricardo Queiroz. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD:540

Acima de tudo, a Deus,
por mais uma conquista.

Aos meus pais, Elvio e Ângela,
pela dedicação no meu crescimento e formação.

Em especial, ao meu marido Sandro,
pelo incentivo, paciência e companheirismo. Amo você!

Agradecimentos

Ao Professor e orientador Ricardo Queiroz Aucélio, pela oportunidade, confiança, incentivo, paciência e pela orientação durante a realização deste trabalho. Muito obrigada!

Em especial a Co-orientadora Alessandra Licursi pelo seu grande ensinamento, incentivo, apoio e companheirismo, que inúmeras vezes me encaminhou para tomadas de decisões importantes.

A todos os professores do Departamento de Química da PUC-Rio, os quais muito contribuíram para o aumento do meu conhecimento.

À equipe do LEEA, Eliane, Cabrini, Elaine, Flávia, Sônia, Paulo, Thiago pelo apoio durante esse trabalho.

Aos professores participantes da comissão examinadora.

Aos funcionários do Departamento de Química da PUC-Rio, em especial a Fátima pela ajuda durante todo o período de estudo.

À PUC-Rio pela organização e qualidade do curso oferecido.

Ao CNPq pela bolsa de estudo fornecida.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

Resumo

Maia, Priscila Mariana da Silva; Aucélio, Ricardo Queiroz. **Fosforimetria na temperatura ambiente em substrato sólido para determinação do cloridrato de irinotecana, princípio ativo do anticâncer injetável, e traços do contaminante camptotecina em formulações farmacêuticas anticâncer.** Rio de Janeiro, 2010. 124p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Os derivados da camptotecina (CPT), irinotecana (CPT-11) e topotecana (TPT) são usados para o tratamento do câncer, sendo a CPT um potencial contaminante em medicamentos anticâncer a base de CPT-11 ou TPT. Neste trabalho, a fosforimetria na temperatura ambiente em substrato sólido (SSRTP) foi proposta como técnica analítica para a determinação do princípio ativo do anticâncer injetável a base de CPT-11 e de traços do contaminante CPT em formulações farmacêuticas anticâncer. As características fosforescentes dos dois analitos foram estudadas de modo univariado em função de diversos parâmetros experimentais, como o tipo e a quantidade de sal de átomo pesado indutor de fosforescência, influência do valor do pH do tampão usado na solução do analito e quantidade de surfactante modificador de superfície da celulose. Uma vez definidos os fatores relevantes, o planejamento fatorial do tipo composto central foi realizado para a determinação de traços do contaminante (CPT) com o intuito de estudar os efeitos principais e as possíveis interações entre os fatores de resposta visando à escolha da melhor condição experimental. As melhores condições foram obtidas usando substratos de celulose contendo 332 μg de TINO_3 (indutor da fosforescência) em solução carreadora contendo tampão Britton-Robinson (pH 10,5). Para a CPT-11 a otimização foi realizada apenas pela abordagem univariada, com as seguintes condições escolhidas: 662 μg de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ em substratos de celulose contendo 577 μg de SDS. A CPT pôde ser determinada seletivamente em matrizes contendo 40 vezes mais TPT, em concentração, usando a determinação no ponto isodiferencial (367 nm) da derivada de 2ª ordem do espectro de excitação. Para matrizes contendo CPT-11, esse desempenho foi mais limitado, pois a CPT só foi determinada seletivamente em misturas contendo até 5 vezes mais CPT-11. Para cada uma das condições selecionadas foram realizados estudos para obtenção dos parâmetros de desempenho. Em ambos os casos, a resposta analítica teve comportamento linear (homocedático) em função da massa de CPT ou de CPT-11 presentes no substrato de celulose. Os limites de detecção e de quantificação absolutos

ficaram na ordem do ng. Um estudo detalhado da estimativa da incerteza de medição também foi realizado e a incerteza combinada associada à medição de fosforescência da CPT foi de até 16%. O método foi aplicado na quantificação de CPT-11 em soluções injetáveis com $97,5 \pm 5,5\%$ de recuperação e na determinação de CPT em medicamentos a base de TPT ($101,5 \pm 3,5\%$ de recuperação medindo em 367 nm do espectro de excitação após derivação de 2ª ordem) e nas matrizes urina ($102,5 \pm 3,5\%$ de recuperação) e saliva ($102,5 \pm 4,5\%$ de recuperação), ambas fortificadas com CPT e usando-se detecção em 570 nm do espectro de emissão de varredura normal. Testes comparativos entre a SSRTP e a HPLC-DF foram realizados e os resultados foram satisfatórios para um nível de 95% de confiança. Uma comparação entre diferentes substratos foi também realizada para avaliar requisitos práticos, variabilidade de sinal do analito e do branco, o que indicou vantagens do substrato de nylon sobre o de celulose.

Palavras-chave

Camptotecina; irinotecana; topotecana; fosforimetria na temperatura ambiente; incerteza da medição.

Abstract

Maia, Priscila Mariana da Silva; Aucélio, Ricardo Queiroz (Advisor). **Solid substrate room-temperature phosphorimetry for the irinotecan hydrochloride determination, active principle of injectable anti-cancer drugs, and traces of contaminants in pharmaceutical formulations camptothecin anti-cancer.** Rio de Janeiro, 2010. 124p. MSc. Dissertation – Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Irinotecan (CPT-11) and topotecan (TPT) are employed for cancer treatment and camptothecin (CPT) is a potential contaminant in anti-cancer drugs based on CPT-11 or TPT. In this work, solid substrate room-temperature phosphorimetry (SSRTP) was proposed as analytical technique for the quantification of CPT-11 in anti-cancer drugs and for the determination of traces of CPT in CPT-11 and TPT based anti-cancer pharmaceutical formulations. The phosphorescence characteristics of the analytes have been studied and experimental conditions (type and amount of the heavy atom salts used to induce phosphorescence, influence of the pH of the analyte carrier solution and the amount of surface modifier) were optimized in an univariate way. For the method aiming the determination of CPT, a further optimization using a central composite design was made in order to identify the main effects and possible interactions among factors. The best conditions had been achieved using cellulose substrate containing 332 μg of TINO_3 (phosphorescence inducer) and analyte carrier solution containing Britton-Robinson buffer (pH 10.5). For the CPT-11, best conditions were achieved in cellulose substrates containing 577 μg of SDS and 662 μg of $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$. The selective determination of CPT could be performed in samples containing a higher amount of TPT (40 times) if the signal measurement is made at the isodifferential wavelength (367 nm) of the 2nd derivative excitation spectra. For samples containing CPT-11, selective determination of CPT could be made in samples containing CPT-11/CPT molar proportion no higher than 5. Parameters of merit have been obtained for both methods. Analytical responses presented linear behavior in the in working range from the limit of quantification up to at least 348.0 ng of CPT or 440.2 ng of CPT-11 (deposited in the center of the substrate). Absolute limits of detection and quantification were 26.8 and 42.3 ng for CPT and 79.6 and 99.9 ng for CPT-11. A detailed metrological study was performed for the measurement of CPT and the combined uncertainty associated to the phosphorescence measurement was 16%. The method was applied for the quantification of CPT-11 in injectable solutions with recovery of $97.5 \pm 5.5\%$. For CPT, recovery in TPT based pharmaceutical formulation, previously fortified with

the analyte, was $101.5 \pm 3.5\%$ (measurement made at 367 nm of the 2nd derivative excitation spectra). In analyte fortified urine and saliva, recoveries were respectively $102.5 \pm 3.5\%$ and $102.5 \pm 4.5\%$ (using non-derived spectra and detection at 570 nm of the emission band). Comparative tests between the SS RTP and HPLC-DF have been made and the results agreed (at a 95% confidence level). A comparison using different substrates (nylon and cellulose) was also performed in order to evaluate practical aspects, analyte signal intensity and the variability of the analyte and blank signals. The result indicated advantages in using nylon substrates for the phosphorimetric determination of CPT.

Keywords

Camptothecin; irinotecan; topotecan; room-temperature phosphorimetry; measurement uncertainty.

Sumário

1	Introdução	20
1.1.	Câncer	20
1.2.	Medicamentos falsificados	21
1.3.	Camptotecina e seus derivados	23
1.4.	Métodos utilizados na determinação de CPT, CPT-11 e TPT	26
1.5.	Fosforescência na temperatura ambiente	29
1.5.1.	Fosforimetria em temperatura ambiente e em substrato sólido (SSRTP)	31
1.5.2.	Parâmetros que afetam a intensidade da fosforescência	33
1.5.2.1.	Influência do oxigênio e da umidade	33
1.5.2.2.	Efeito do átomo pesado	34
1.5.2.3.	Efeito do surfactante como modificador de superfície	35
1.5.2.4.	Influência do sistema de solventes	35
1.5.2.5.	Influência do pH	36
1.5.3.	Técnica para o aumento da seletividade	36
1.6.	Objetivos	38
1.6.1.	Objetivo geral	38
1.6.2.	Objetivos específicos	38
2	Instrumentação, materiais e métodos	39
2.1.	Instrumentação	39
2.1.1.	Sistema de lavagem e secagem dos substratos	39
2.1.2.	Reator fotoquímico	40
2.1.3.	Espectrofotômetro de luminescência	40
2.1.4.	Cromatógrafo em fase líquida de alta eficiência	42
2.1.5.	Outros equipamentos auxiliares	42
2.2.	Reagentes, soluções e materiais	43
2.3.	Procedimento geral	44
2.3.1.	Procedimento geral para medição da fosforescência	45
3	Resultados e discussão – características fosforescentes dos anticancerígenos e otimizações	47
3.1.	Estudos preliminares dos anticancerígenos	47

3.1.1. Efeito externo do átomo pesado	50
3.1.2. Efeito do SDS	51
3.1.3. Estudo da influência do tratamento fotoquímico (radiação UV)	52
3.1.4. Considerações sobre o estudo preliminar	52
3.2. Maximização da fosforescência	55
3.2.1. Estudos univariados com a CPT	55
3.2.1.1. Solubilidade	55
3.2.1.2. pH da solução carreadora de analito	56
3.2.1.3. Massa de sal de átomo pesado no substrato	57
3.2.1.4. Presença de SDS no substrato de celulose	58
3.2.2. Estudo multivariado (planejamento fatorial composto central) para a CPT	59
3.2.3. Estudos univariados com a CPT-11	63
3.2.4. Otimização de parâmetros instrumentais	65
3.2.4.1. Tempo de atraso - Delay	65
3.2.4.2. Banda espectral de passagem	67
3.2.5. Condições experimentais e instrumentais otimizadas	68
3.3. Comparação entre diferentes substratos (nylon e celulose)	71
4 Resultados e discussão – estudos de seletividade e validação	74
4.1. Seletividade	74
4.1.1. Avaliação da interferência dos alcalóides	74
4.1.2. Avaliação da interferência de fluidos biológicos na fosforescência da CPT	78
4.2. Validação dos métodos	80
4.2.1. Faixa de resposta linear	80
4.2.2. Detectabilidade	86
4.2.3. Robustez	88
4.2.4. Precisão	89
4.2.5. Incerteza de medição de fosforescência	91
4.3. Aplicação do método	101
4.3.1. Recuperação em amostras	101
4.3.2. Comparação com HPLC	103
5 Conclusão e trabalhos futuros	106
6 Referências	109

Lista de tabelas

Tabela 1: Métodos analíticos por HPLC para a determinação de camptotecina e seus derivados	27
Tabela 1 (continuação): Métodos analíticos por HPLC para a determinação de camptotecina e seus derivados	28
Tabela 2: Estudo do efeito de sais de átomos pesados no sinal fosforescente da irinotecana (CPT-11), camptotecina (CPT) e topotecana (TPT) em substrato de celulose ^a .	48
Tabela 3: Estudo do efeito de sais de átomos pesados no sinal fosforescente da irinotecana (CPT-11), camptotecina (CPT) e topotecana (TPT) em substrato de celulose na presença de SDS (360 µg) ^a .	49
Tabela 4: Resultados obtidos com os experimentos do planejamento fatorial composto central 2 ² usando TINO ₃ como sal indutor de sinal fosforescente para a CPT (111 ng).	61
Tabela 5: Condições experimentais e instrumentais escolhidas para determinação fosforimétrica da CPT e CPT-11.	69
Tabela 6: Avaliação da interferência do CPT-11 e do TPT na fosforescência do CPT com medições a 570 nm do espectro de emissão obtido por varredura normal.	75
Tabela 7: Estudo de interferência da fosforescência da CPT em misturas contendo CPT/TPT.	77
Tabela 8: Parâmetros analíticos para a CPT, CPT usando varredura de 2 ^a ordem, CPT depositada no substrato de nylon e para a CPT-11.	81
Tabela 9: Dados da capacidade de detecção da CPT depositada em substratos de celulose nos espectros de varredura normal (N) e derivada de 2 ^a ordem (D) e no substrato de nylon	87
Tabela 10: Dados da capacidade de detecção da CPT-11	87
Tabela 11: Avaliação da Robustez para o CPT e CPT-11.	88
Tabela 12: Valores do CV (%) nos três pontos da curva analítica da CPT depositada em substratos de celulose (espectros de varredura normal, N e varredura de 2 ^a derivada, D) e depositada em substratos de nylon.	90
Tabela 13: Valores do CV (%) nos três pontos da curva analítica da CPT-	

11 depositada em substratos de celulose.	90
Tabela 14: Resultados de incertezas da medição da fosforescência da CPT em substratos de celulose em diferentes concentrações: $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (41,8 ng); $4,8 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (83,6 ng) e $7,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (128,9 ng) nos espectros de varredura normal. Os valores da obtidos pela 2ª derivada encontram-se dentro dos parênteses.	94
Tabela 15: Resultados de incerteza da medição da fosforescência do CPT em substrato de nylon com diferentes concentrações: $9,0 \times 10^{-6} \text{ mol L}^{-1}$ (15,7 ng); $3,2 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (55,7 ng) e $5,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (95,8 ng).	95
Tabela 16: Resultados de incerteza da medição da fosforescência do CPT-11 em diferentes concentrações: $3,0 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (101,6 ng); $4,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (152,4 ng) e $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ (253,9 ng)	96
Tabela 17: Resultado do teste da comparação entre SSRTP e HPLC para a CPT.	104
Tabela 18: Resultado do teste da comparação entre SSRTP e HPLC para a CPT-11.	105
Tabela 19: Comparação entre os métodos de análise desenvolvidos. (+++) Melhor avaliação. (++) Avaliação intermediária. (+) Pior avaliação.	108

Lista de figuras

Figura 1: Mecanismo de ação da camptotecina.	24
Figura 2: Estrutura química da camptotecina, da irinotecana e da topotecana.	25
Figura 3: Esquema eletrônico para o estado fundamental e para as duas configurações do estado excitado de menor energia.	29
Figura 4: Diagrama modificado de Jablonskii.	31
Figura 5: Sistema usado para lavagem dos papéis.	39
Figura 6: Secagem do substrato de papel.	39
Figura 7: Reator fotoquímico com seis lâmpadas de mercúrio.	40
Figura 8: Esquema óptico do espectrofotômetro de luminescência LS 55 – Perkin Elmer.	41
Figura 9: Aparato de medição em superfície sólida.	41
Figura 10: Sistema de purga com nitrogênio, composta por unidade de desoxigenação e de desumidificação do gás.	44
Figura 11: Planilha para auxiliar na aplicação da amostra.	45
Figura 12: Dessecador sob efeito do vácuo e protegido da luz.	46
Figura 13: Espectros dos três alcalóides (4×10^{-4} mol L ⁻¹) na presença do AP de Tl(I) (332 µg).	54
Figura 14: Espectros dos três alcalóides (4×10^{-4} mol L ⁻¹) na presença Pb(II) (414 µg) em substratos contendo SDS(360 µg).	54
Figura 15: Influência da proporção de metanol no sistema de solventes da solução carreadora na fosforescência da CPT (111 ng) em substratos de celulose contendo nitrato de tálio (332 µg).	56
Figura 16: Influência da variação do pH na fosforescência o sinal fosforescente da CPT (111 ng) em substratos de celulose contendo nitrato de tálio (332 µg).	57
Figura 17: Estudo do efeito da massa de TlNO ₃ presente no substrato de celulose na fosforescência da CPT (111 ng).	58
Figura 18: Gráfico de Pareto para fosforescência da CPT (111 ng) induzida por TlNO ₃ .	62
Figura 19: Curva de nível obtida no planejamento fatorial da CPT (111 ng) na presença de Tl(I).	62
Figura 20: Curva univariada da variação de fosforescência da CPT (111	

ng) em função da massa de TINO_3 depositada no substrato.	63
Figura 21: Estudo do efeito da massa de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ presente no substrato de celulose contendo SDS (360 μg) na fosforescência da CPT-11(135 ng).	64
Figura 22: Estudo do efeito do SDS presente no substrato de celulose na fosforescência do CPT-11 (135 ng) na presença do $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (662 μg).	65
Figura 23: Influência do tempo de atraso de detecção na fosforescência da CPT (696 ng) em substrato de papel contendo 332 μg de TINO_3 .	66
Figura 24: Influência do tempo de atraso de detecção na fosforescência da CPT-11 (101 ng) em substrato de papel contendo 577 μg de SDS e 662 μg de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$.	67
Figura 25: Estudo da influência da banda espectral de passagem de emissão na fosforescência da CPT (696 ng) em substrato de celulose contendo 332 μg de TINO_3 .	68
Figura 26: Estudo da influência da banda espectral de passagem de emissão na fosforescência da CPT-11 (101 ng) em substrato de celulose contendo 577 μg de SDS e 662 μg de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$.	68
Figura 27: Espectro de fosforescência da CPT (348 ng) (a) antes da otimização e (b) depois da otimização experimental e instrumental.	70
Figura 28: Espectro de fosforescência da CPT-11 (135 ng) (a) antes da otimização e (b) depois da otimização experimental e instrumental.	71
Figura 29: Espectros de fosforescência da CPT (69 ng) em diferentes substratos (a) celulose (b) nylon (sal de AP: 332 μg de TINO_3).	73
Figura 30: Espectros dos ensaios em branco do substrato de celulose e nylon	73
Figura 31: Estudo de interferência da CPT-11 no sinal fosforescente da CPT.	76
Figura 32: Espectros da derivada de 2ª ordem da CPT em soluções contendo concentrações de TPT 40 vezes maior.	77
Figura 33: Brancos da excitação (a) antes e (b) depois da derivação.	78
Figura 34: Espectros de emissão da recuperação da CPT ($4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em urina.	79
Figura 35: Espectros de emissão da recuperação da CPT ($4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em saliva.	79
Figura 36: Curvas analíticas da CPT (a) varredura normal e (b) varredura derivada de 2ª ordem.	82

Figura 37: Gráficos de resíduos da CPT (a) varredura normal e (b) varredura derivada de 2ª ordem.	83
Figura 38: Curva analítica da CPT depositada no substrato de nylon.	84
Figura 39: Gráfico de resíduo da CPT depositada no substrato de nylon.	84
Figura 40: Curva analítica da CPT-11 em substrato de celulose.	85
Figura 41: Gráfico de resíduo da CPT-11.	85
Figura 42: Diagrama de causa e efeito para medição de fosforescência por SSRTP ⁷⁸ .	91
Figura 43: Gráficos de contribuição das fontes de incerteza da CPT em diferentes concentrações no substrato de celulose: (a) $2,4 \times 10^{-5}$, (b) $4,8 \times 10^{-5}$ e (c) $7,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	98
Figura 44: Gráficos de contribuição das fontes de incerteza da CPT em diferentes concentrações no substrato de nylon: (a) $9,0 \times 10^{-6}$ (b) $3,2 \times 10^{-5}$ (c) $5,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	99
Figura 45: Gráficos de contribuição das fontes de incerteza da CPT-11 em diferentes concentrações: (a) $3,0 \times 10^{-5}$ (b) $4,5 \times 10^{-5}$ (c) $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$	100
Figura 46: Espectros de emissão da recuperação da CPT ($4 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$) em formulações farmacêuticas (CPT-11 e TPT).	102
Figura 47: Espectros de emissão da recuperação da CPT-11 em medicamento.	103

Siglas e abreviações

ABNT – Associação brasileira de normas técnicas

ANOVA – Análise de variância

ANVISA - Agência nacional de vigilância sanitária

AP – Átomo pesado

CI - Cruzamento interno

CIS - Cruzamento intersistemas

CPT - Camptotecina

CPT-11 - Irinotecana

CV – Coeficiente(s) de variação

Em - Emissão

ESI-MS - Eletrospray- espectrometria de massas

ETCO - Instituto Brasileiro de Ética Concorrencial

Ex - Excitação

HPLC - Cromatografia líquida de alta eficiência

I_A – Intensidade fosforescente do analito

I_A-I_B – Sinal fosforescente líquido

I_B – Intensidade fosforescente do branco

I_{CPT} - Intensidade de sinal fosforescente da CPT

I_{CPT-11} - Intensidade de sinal fosforescente de misturas contendo CPT + CPT-11

INMETRO – Instituto nacional de metrologia

ISP-MS - íon spray espectrometria de massas

I_{TPT} - Intensidade de sinal fosforescente de misturas contendo CPT + TPT

LC - cromatografia líquida

LD – Limite de detecção

LDA – Limite de detecção absoluto

LEEA – Laboratório de Espectroanalítica e Eletroanalítica Aplicada

LQ – Limite de quantificação

LQA – Limite de quantificação absoluto

MEKC - Eletroforese capilar com uso de meio micelar

MS - Espectrometria de massa

OMS - Organização Mundial de Saúde

PF- Planejamento fatorial
RSD – Desvio(s) padrão relativo(s)
RV - Relaxamento vibracional
 S_0 - Estado fundamental singleto
 S_1 - Estado excitado singleto
SDS - Dodecil sulfato de sódio
SPE- Solid phase extraction
 S_n - Estado excitado singleto de maior energia
SSRTP - Fosforimetria em temperatura ambiente suportada em substrato sólido
 T_0 - Estado fundamental tripleto
 T_1 - Estado excitado tripleto
 T_n - Estado excitado tripleto de maior energia
TPT - Topotecana
u.a. - Unidades arbitrárias
US FDA - United States Food e Drug Administration
UV - ultravioleta
 λ_{em} - Comprimento de onda de emissão expresso em nm
 λ_{exc} - Comprimento de onda de excitação expresso em nm
 λ_{iso} - Comprimento de onda isodiferencial