

RESUMO

Introdução e objetivos: O LQFM018 é um candidato a protótipo de fármaco anti-neoplásicos obtido por simplificação molecular de compostos antitumorais chamados nutlins, inibidores da interação p53-MDM2^{1,2,3}. O objetivo deste estudo foi determinar a farmacocinética do LQFM018 em ratos, usando uma dose única de 100 mg/kg, intraperitoneal e técnica analítica validada em LC-MS/MS. **Metodologia:** O método bioanalítico utilizou os seguintes parâmetros analíticos: coluna ACE® C18 (100 mm x 4,6 mm, 5 µm); fase móvel: tampão de acetato de amônio 2 mM, com 0,025% de ácido fórmico e metanol (50%:50% v/v); fluxo: 1,2 mL/min; padrão interno: domperidona (PI); extração líquido-líquido com éter metil terc-butílico (MTBE) e volume de injeção de 3,0 µL. O LQFM018 foi administrado a ratas Wistar numa dose de 100 mg/kg, i.p. Amostras sanguíneas foram coletadas por punção da veia jugular esquerda com seringa heparinizada, em 1 h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h e 9 h⁴. **Resultados e discussão:** O método foi linear de 10 a 15.000 ng/ml ($r=0,9997$), a precisão intracorrída variou de 0,6% a 5,5%, a intercorrída de 1,8% a 6,7% e a exatidão de 99,0% a 107,0%. A recuperação foi de $74,1\% \pm 4,9\%$. Os tempos de retenção foram 3,16 min (LQFM018) e 1,81 min (PI). Os parâmetros farmacocinéticos foram: $t_{1/2} = 2,89 \pm 2,0$ h; $CL_T/F = 22,01$ mL/min/kg $\pm 13,5$; $Vd/F = 5,48$ L/Kg $\pm 3,6$. **Conclusão:** Os valores, extrapolados para humanos, por meio de escala alométrica, revelou extensa meia-vida, alto volume de distribuição e extenso clearance, permitindo a compreensão de que o protótipo estudado mostrou bom perfil de distribuição de tecidos e foi amplamente eliminado. **Agradecimentos:** Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo apoio financeiro.

Palavras-Chave: Nutlins; LQFM018; farmacocinética pre-clínica; LC-MS/MS.

Vol. 4, Nº. 1, Ano 2015

Andryne R. Rodrigues^a
Caroline R. Rodrigues^a
Sandro Antônio Gomes^b
Alarisse F. Zoghaib^a
Iury V. Zoghaib^a
Flávia M. Oliveira^a
Luiz Carlos da Cunha^{a*}

^aUniversidade Federal de Goiás (UFG), Faculdade de Farmácia.

^bInstituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas S/A.

*Autor para correspondência: Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas-NEPET, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás, Praça Universitária, Avenida Universitária, esquina com a 1ª Avenida, segundo andar, Setor Universitário, CEP 74605-220, Goiânia-GO, Brasil E-mail: lucacunha@gmail.com. Telefone: +55 62 3209-6329.



II CONGRESSO DE CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS DO BRASIL
CENTRAL

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO
Endereço: BR-153 – Quadra Área
75.132-903 – Anápolis –
revista.prp@ueg.br

Coordenação:
GERÊNCIA DE PESQUISA
Coordenação de Projetos e Publicações

Publicação: 30 de Junho de 2015.

¹VASSILEV, L. T.; VU, B. T.; GRAVES, B.; CARNAVAL, D.; PODLASKI, F.; FILIPOVIC, Z.; KONG, N.; KAMMLOTT, U.; LUKACS, C.; KLEIN, C.; FOTOUHI, N.; LIU, E. A. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. *Science*, v. 303, n. 5659, p. 844-848, 2004.

²VAN MAERKEN, T.; SPELEMAN, F.; VERMEULEN, J.; LAMBERTZ, I.; DE CLERCQ, S.; DE SMET, E.; YIGIT, N.; COPPENS, V.; PHILIPPÉ, J.; DE PAEPE, A.; MARINE, J. C.; VANDESOMPELE, J. Small-molecule MDM2 antagonists as a new therapy concept for neuroblastoma. *Cancer Research*, v. 66, n. 19, p. 9646-9655, 2006.

³CARVALHO, F. S. Avaliação farmacológica e toxicológica de novos candidatos a protótipos de fármacos antitumorais. 2011. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

⁴FLECKNELL, P. *Laboratory Animal Anaesthesia*. 3ª ed. San Diego: Elsevier Inc, 274p., 2009.