

(SAÚDE)

**DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO PROTÓTIPO
ANTITUMORAL LQFM018 EM MODELO EXPERIMENTAL POR LC-MS/MS****¹Caroline Rego Rodrigues; ²Andryne Rego Rodrigues; ²Iury Zoghaib; ²Alarisse Zoghaib;
²Sandro Antônio Gomes; ³Luiz Carlos Da Cunha.**

^{1,2,3}Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas; Faculdade de Farmácia; Universidade Federal de Goiás; Goiânia. ¹Doutoranda; Programa de Ciências da Saúde. rodrigues.caroline.r@gmail.com; ²Mestrandos; Programa de Ciências Farmacêuticas; ³Professor Adjunto da Universidade Federal de Goiás. Orientador.

RESUMO

Introdução: A procura por novos fármacos com ação antitumoral e propriedades menos agressivas aos pacientes é de suma importância e se justifica pela necessidade de drogas mais seletivas para a quimioterapia antineoplásica (PAGNO, 2004, BUSKÜHL, 2007). O LQFM018 é um composto que foi obtido por simplificação molecular a partir de compostos antitumorais denominados nutlins, inibidores da interação MDM2-p53. O composto demonstrou atividade antineoplásica *in vitro* (citotoxicidade contra a linhagem celular K-562 com $IC_{50} = 0,07652$ mM) (CARVALHO, 2011, COSTA, 2011). **Objetivo:** Determinar os parâmetros farmacocinéticos do candidato a protótipo de fármaco antitumoral LQFM018 em ratos, via intraperitoneal. **Métodos:** Empregou-se método analítico em LC-MS/MS validado em colaboração com o Instituto de Ciências Farmacêuticas – ICF. Os parâmetros analíticos utilizados em LC-MS/MS foram: coluna ACE® C18 (100 mm × 4,6 mm, tamanho de partícula 5µm), fase móvel tampão 2 mM acetato de amônio com ácido fórmico 0,025% e metanol (50%:50% v/v), fluxo de 1,2mL/min, com temperatura da coluna de 40°C, padrão interno domperidona e extração líquido-líquido com éter metil-terc-butil (MTBE). O volume de injeção utilizado foi de 3,0µL. Para a realização da etapa experimental, o LQFM018 foi administrado a 3 ratas Wistar em dose de 100mg/kg, i.p. Após a administração, foram coletadas amostras de 0,5mL de sangue, por canulação da veia jugular esquerda, com seringa heparinizada, nos intervalos de tempo de 1 a 9h, totalizando 9 coletas de cada animal no final. As amostras sanguíneas foram identificadas e imediatamente centrifugadas para obtenção do plasma, que foi congelado a -20°C até o momento da análise. **Resultados e Discussão:** O método apresentou linearidade de 10 a 15000ng/mL ($r=0,9997$). A precisão intracorrída variou de 0,6% a 5,5% e a intercorrída de 1,8% a 6,7%. A exatidão encontrada foi de 99,0% a 107,0% e a recuperação média dos controles foi de $74,1\% \pm 4,9\%$. Os tempos de retenção obtidos foram de 3,16 min para o LQFM018 e 1,81 min para a domperidona (padrão interno). A validação bioanalítica para quantificação do protótipo de fármaco LQFM018 em plasma de ratos encontrou-se dentro dos limites estabelecidos pela RDC nº 27/2012. Os parâmetros farmacocinéticos (média±DPR), demonstrados na tabela 1, foram: $K_{el}=0,32\pm0,19h^{-1}$; $t_{1/2}=2,89\pm2,0h$; $Cl_{T/F}=22,01\pm13,5mL/min/kg$; $Vd/F=5,48\pm3,6L/kg$. Mediante resultados encontrados, entende-se que o composto LQFM018 alcança sua máxima concentração plasmática rapidamente, sendo eliminado também de forma rápida do organismo. O elevado volume de distribuição sugere uma potencial utilidade do composto no tratamento de tumores profundos, como o de medula óssea (ZHANG et al., 2011). **Conclusões:** O LQFM018 demonstrou um bom perfil de distribuição tecidual e/ou foi extensivamente eliminado.

Palavras Chave: LQFM018; Farmacocinética pré-clínica; LC-MS/MS.

Apoio Financeiro: CNPq e FAPEG.