

Metabolismo *in vitro* do Lapachol usando o modelo de oxidação com o catalisador de Jacobsen

Michael Niehues¹ (PQ)*, Valéria P. Barros¹ (PQ), Marilda D. Assis¹ (PQ) Norberto P. Lopes¹ (PQ).

e-mail: m_niehues@hotmail.com

¹ FCFRP/USP - Departamento de Física e Química, Av. do Café s/nº, CEP 14040-903, Ribeirão Preto-SP.

Palavras Chave: lapachol, metabolismo *in vitro*, catalisador de Jacobsen, modelo biomimético

Introdução

O Lapachol é uma naftoquinona que tem demonstrado um grande número de propriedades anti-inflamatória, analgésica, antineoplásica e potencial terapêutico contra enterovírus, doença de Chagas e como antimalárico.^{1,2} Para uma aplicação terapêutica é necessário observar suas propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas. Neste contexto o principal objetivo deste trabalho é o desenvolvimento e a validação de um método analítico em HPLC-UV/DAD para o lapachol e seus possíveis derivados seguido do estudo do metabolismo realizado através de um modelo biomimético com o catalisador de Jacobsen e a oxidação *in vitro* desta naftoquinona³. Essas etapas são essenciais para um futuro isolamento e elucidação estrutural de potenciais metabólitos, tal como para posteriores estudos de farmacocinética e farmacodinâmica do lapachol.

Resultados e Discussão

Para a análise e quantificação do lapachol, figura 1, e a verificação de formação de metabólitos foi desenvolvido e validado um método em HPLC-UV/DAD.

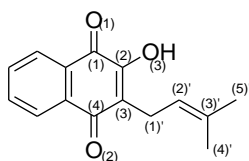


Figura 1. Estrutura da naftoquinona lapachol.

A análise mostrou ser linear entre as concentrações de 2-200 µg/mL de lapachol, com um coeficiente de determinação de $R^2=0.999$. A repetibilidade testada para uma concentração de 100 µg/mL é de $\pm 1.75\%$ ($n=10$).

O estudo do metabolismo *in vitro* com o lapachol foi realizado em meio de CH₃CN e mCPBA como oxidante, à temperatura ambiente, utilizando uma proporção catalisador:substrato:oxidante 1:30:150 ($5,0 \times 10^{-7}$ mol de catalisador). O cromatograma otimizado do meio reacional, figura 2, mostrou a formação de oito metabólitos (M1-M8) como resultado da catálise de aproximadamente 95% do lapachol. O pico O1 é derivado da oxidação não catalizada do lapachol com o mCPBA.

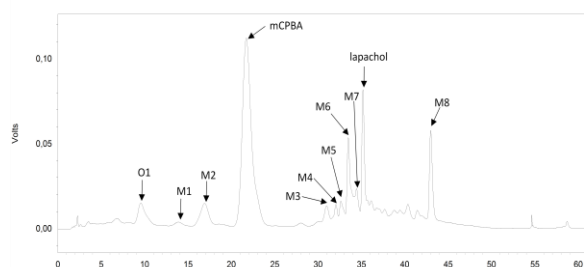


Figura 2 Cromatograma do meio reacional da catálise de Jacobsen no comprimento de 280 nm após 24h de reação.

Os resultados obtidos com este modelo biomimético, demonstram que se administrado o lapachol poderá ser induzido a alterações oxidativas no metabolismo de fase I⁴. Para um uso terapêutico os potenciais metabólitos terão que ser estruturalmente elucidados e toxicologicamente avaliados.

Conclusões

Este estudo inicial do metabolismo *in vitro* do lapachol demonstrou que são formados vários metabólitos de oxidação. Foi desenvolvido e validado um método analítico HPLC-UV/DAD preciso, robusto, reprodutível e linear dentro das concentrações de 2-200 µg/mL que serve de base para os futuros estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos além de possibilitar a elucidação estrutural dos possíveis metabólitos.

Agradecimentos

À FAPESP, CAPES e CNPq pelo fomento e ao Prof. Flávio da Silva Emery da FCFRP-USP pela generosa disponibilização do lapachol.

¹ Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T.P.; Soares, A.Z.; Da Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13(1)*,193-196.

² Silva, R. S. F.; Costa, E. M.; Trindade, U. L.; Teixeira, D. V.; Pinto, Mde. C.; Santos, G. L.; Malta, V. R.; De Simone, C. A.; Pinto, A. V.; De Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41(4)*, 526-530.

³ Mac Leod, T.C.O., Faria, A.L., Barros, V.P., Queiroz, Assis, M.D., *J. Mol. Chem. Catal. A: Chemical*, **2008**, 54-60.

⁴ Derelanko, M. J.; Hollinger, M. A.; *Handbook of toxicology*, **2006**, 539-579.