

Simpósio de Integração Acadêmica

"Ciências Básicas para o Desenvolvimento Sustentável"

SIA UFV 2023



Avaliação farmacocinética do fígado via intraperitoneal de um medicamento antitumoral

Caio de Castro Mello¹(caio.c.mello@ufv.br); Marisa Alves Nogueira Diaz¹(marisanogueira@ufv.br); Matheus Brum Felício¹(felicio.brum@gmail.com); Giovanna Viana Barros¹(giovanna.barros@ufv.br); Humberto Josué de Oliveira Ramos¹(humramos@ufv.br) / 1 - Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular (DBB), Universidade Federal de Viçosa

Grande área e área temática: Ciências Biológicas e da Saúde - Bioquímica / Categoria: Pesquisa
Palavras-chave: Farmacocinética, Fígado, Antitumoral

Introdução

O melanoma é um tipo de câncer de pele de origem mesenquimal de baixa incidência e alta mortalidade associada, constituindo a primeira causa de morte por doenças de pele. O melanoma cutâneo pode surgir a partir da pele normal ou de uma lesão pigmentada pré-existente. No Brasil, estima-se que 4.000 novos casos sejam diagnosticados todos os anos.¹ Ademais, o melanoma chama atenção por sua agressividade, devido a seu grande potencial de produzir metástase². Antes de 2011, nem a administração de citocina IL-2 nem a Dacarbazina poderia trazer uma melhora na taxa de sobrevivência de pacientes com melanoma³. A partir de 2011 várias drogas anti-melanoma foram aprovadas pelo FDA (Food and Drugs Administration), incluindo vemurafenib com alvo na mutação de BRAFV600E; ipilimumab⁴. Apesar dessa evolução no tratamento do melanoma, uma complexa rede de vias alternativas promoveu uma resistência aos novos tratamentos e se faz necessária a busca por substâncias mais eficazes.⁵ Nesse contexto o nosso composto pode ser uma alternativa de baixo custo no tratamento do melanoma. Por isso, a necessidade do estudo de farmacocinética para se determinar a concentração necessária para o efeito medicamentoso.

Objetivos

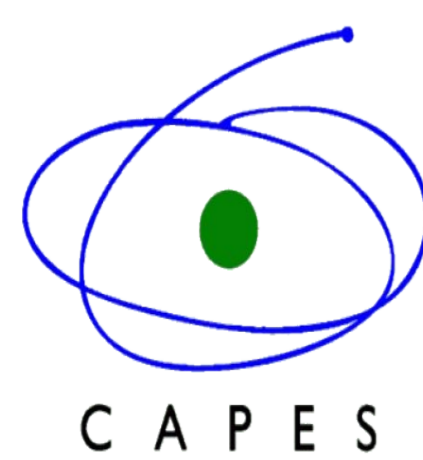
Avaliação farmacocinética dos órgão fígado, rim e plasma via intraperitoneal.

Materiais e Métodos

As análises foram feitas no sistema LC-MS/MS utilizando o equipamento Agilent 1200 Infinity Series acoplado ao espectrômetro de massas tipo triplo quadrupolo (QqQ), modelo 6430 utilizando-se a coluna Zorbax Eclipse Plus C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) e coluna guarda Zorbax SB - C18, 1,8 µm. Fase móvel (A) ácido acético 0,02% em água e (B) ácido acético 0,02% em acetonitrila, em gradiente de tempo %B de: 0/5; 11/60; 13/95; 17/95; 19/5; 20/5. Fluxo de 0,3 mL/min e temperatura da coluna de 23 °C. Espectrômetro de massas ESI (Electrospray Ionisation) gás 300 graus, fluxo de nitrogênio de 10 L/min, pressão de nebulização de 35 psi e voltagem capilar de 4.000 V.

Uma alíquota de 200µL do soro foi adicionada a 800µL da solução de acetato de etila/metanol (95:5 v/v), agitada em vórtex e centrifugada a 10.000 G durante 15 minutos. O sobrenadante foi filtrado em filtro de nylon 0,22µm e as amostras foram injetadas automaticamente no sistema UPLC-MS/MS. Uma porção de 100 mg do fígado e rim foram pesadas, foi adicionado 1000 µL da solução de acetato de etila/metanol (95:5 v/v) e processadas em homogeneizador. O homogenato de fígado e do rim foram centrifugado a 10.000 G durante 30 minutos. Em seguida, o sobrenadante da primeira centrifugação foi coletado, transferido para outro eppendorf e centrifugado mais uma vez por 30 minutos. Por fim, os sobrenadantes foram filtrados em filtro de nylon 0,22 µm e as amostras foram injetadas automaticamente no sistema UPLC-MS/MS.

Apoio financeiro e Agradecimentos



Resultados e Discussão

Farmacocinética da 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona

Os resultados das análises realizadas por UPLC-MS/MS confirmaram a pureza e presença do composto 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona no soro dos animais e a **Figura 1** apresenta as concentrações séricas deste composto, após sua administração por via intraperitoneal e transdérmica.

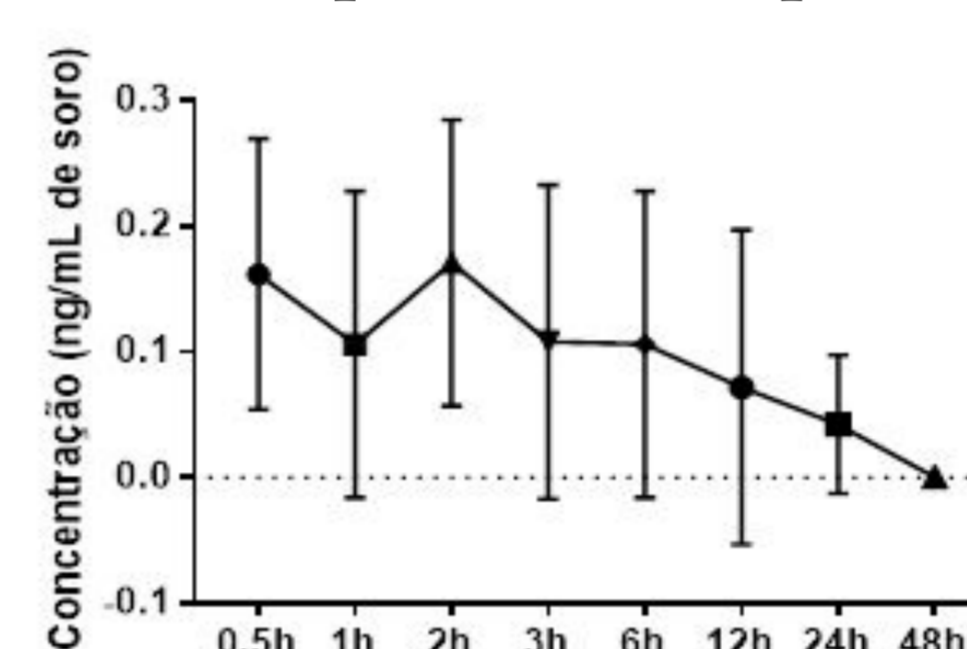


Figura 1. Concentração sérica do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona após sua administração por via intraperitoneal.

Em relação às concentrações hepáticas (**Figura 2**), no tempo de 6h foi possível encontrar um aumento estatisticamente significativo na quantidade do composto no tecido. Porém, 6h depois (tempo de 12h após a administração) as concentrações voltam a serem baixas até que não são mais detectáveis [F (7, 24) = 189,8; p < 0,0001].

Ao avaliar a concentração renal do DPBP após administração por via intraperitoneal, (**figura 3**), percebe-se que as concentrações permanecem estáveis pela maior parte do tempo, sendo encontrada maior concentração 48h após injeção [F (7, 24) = 4,155; p < 0,01]. Avaliando-se as concentrações séricas e renais observamos que nas duas vias as concentrações permanecem estáveis até 6h após administração.

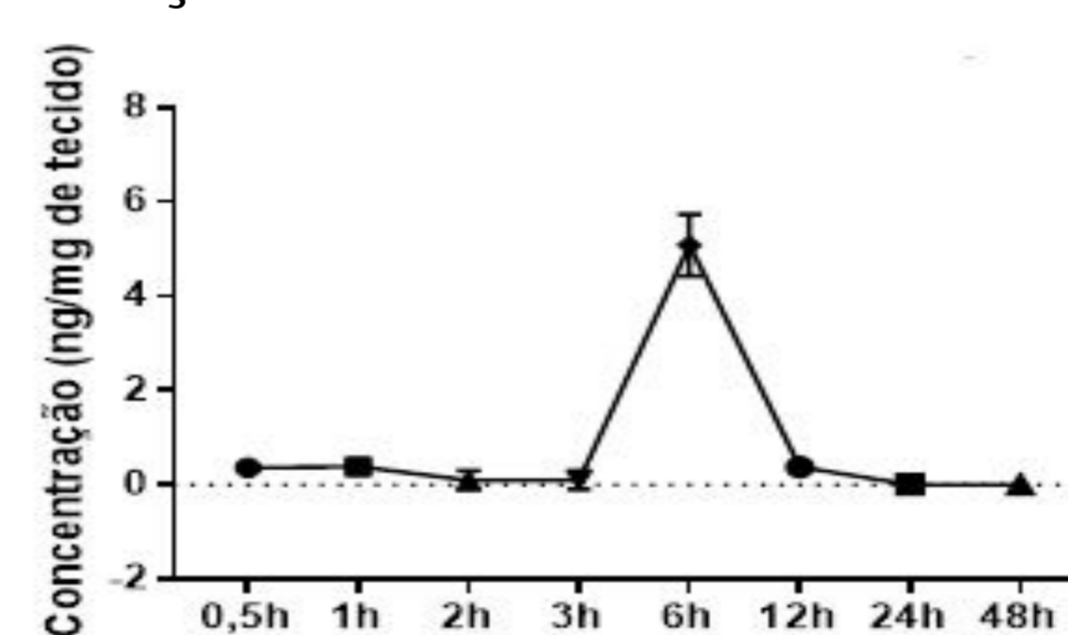


Figura 2. Concentração hepática do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona após sua administração por via intraperitoneal.

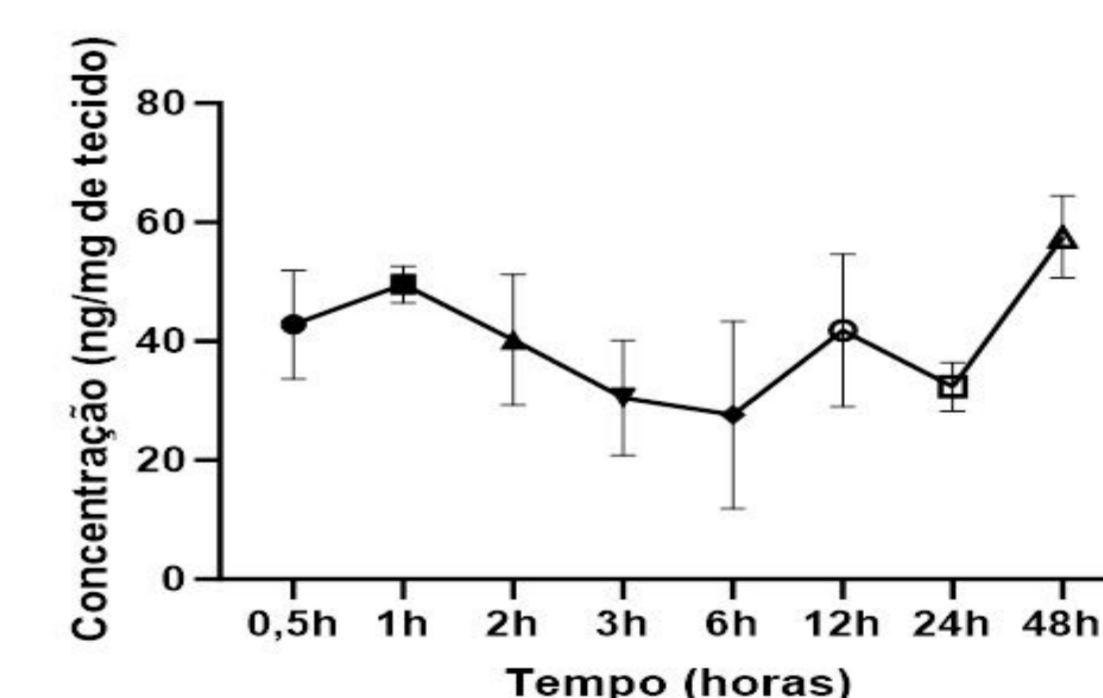


Figura 3. Concentração renal do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona após sua administração por via intraperitoneal.

Conclusões

Dessa forma, podemos concluir até o momento que a via de administração intraperitoneal do composto do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona foi eficaz para sua absorção até a corrente sanguínea e seu transporte até o fígado e o rim. Independentemente da rota utilizada, a concentração sérica do DPBP se manteve estável por 12 horas ou mais. No entanto, inesperadamente, as concentrações hepáticas do DPBP foram maiores no momento tardio quando administrado por via intraperitoneal.

Bibliografia

1. Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. Neoplasia. In: *Robbins- Pathologic Basis of Disease* Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2004.
2. Carvalho, C.G., Bakos, Ashton-Prolla.. *Anais Bras. Dermat.* 79: 53, 2004.
3. E. Faghfuri, M.A. et al. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.*, 15: 981, 2015.
4. A.M. Eggermont, et al., *Lancet* 372: 117, 2008.
5. D. Hanahan, R.A. Weinberg, *Cell*, 144: 646, 2011.