



# 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 Mello<sup>1</sup>(caio.c.mello@ufv.br); Marisa Alves Nogueira Diaz<sup>1</sup>(marisanogueira@ufv.br); Matheus Brum Felício<sup>1</sup>(felicio.brum@gmail.com); Giovanna Viana Barros<sup>1</sup>(giovanna.barros@ufv.br); Humberto Josué de Oliveira Ramos<sup>1</sup>(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.<sup>1</sup> Ademais, o melanoma chama atenção por sua agressividade, devido a seu grande potencial de produzir metástase<sup>2</sup>. Antes de 2011, nem a administração de citocina IL-2 nem a Dacarbazina poderia trazer uma melhora na taxa de sobrevivência de pacientes com melanoma<sup>3</sup>. A partir de 2011 várias drogas anti-melanoma foram aprovadas pelo FDA (Food and Drugs Administration), incluindo vemurafenib com alvo na mutação de BRAFV600E; ipilimumab<sup>4</sup>. 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.<sup>5</sup> 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.

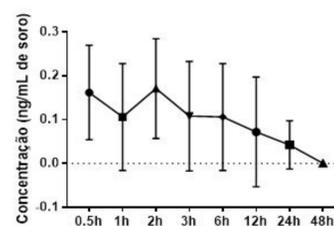


Figura 1. Concentração sérica do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona após sua administração por via intraperitoneal.

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.

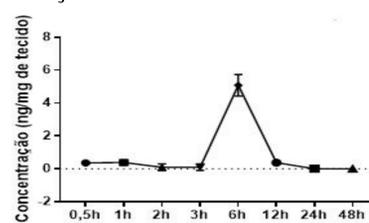


Figura 2. Concentração hepática do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona após sua administração por via intraperitoneal.

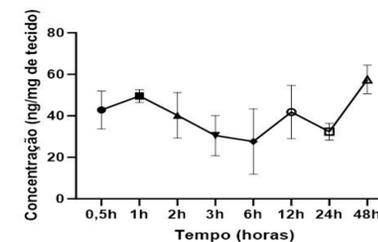


Figura 3. Concentração renal do 1,3-difenil-2-benzil-1,3-propanodiona após sua administração por via intraperitoneal.

### 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.