

## Estudo comparativo da Atividade Citotóxica de Complexos de Platina(II) livres e incorporados em lipossomas.

Heveline Silva<sup>1</sup> (PG), Frederic Jean Georges Frezard<sup>2</sup> (PQ), Miriam Teresa Paez Lopes<sup>2</sup> (PQ), Ana Paula Soares Fontes<sup>1\*</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Departamento de Química, ICE, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora – MG, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Fisiologia e Farmacologia, ICB, Universidade Federal de Minas Gerais – MG, Brasil.

e-mail: ana.fontes@ufjf.edu.br

Palavras Chave: complexos de platina (II), atividade citotóxica, lipossomas.

### Introdução

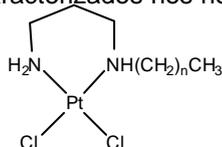
Compostos de platina são utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer, mas apresentam algumas limitações. Nosso grupo investe na busca de novos compostos de platina mais ativos e menos tóxicos<sup>1</sup>.

Lipossomas são estruturas esféricas fechadas formadas por uma ou mais bicamadas lipídicas contendo compartimentos de caráter lipofílico ou hidrofílico. A solubilidade é um dos fatores limitantes no uso dos complexos de platina. Os lipossomas podem ser uma alternativa interessante na incorporação destes compostos como excelentes transportadores no meio biológico<sup>2</sup>.

Formulações lipossomais contendo cisplatina e carboplatina têm sido continuamente desenvolvidas e os resultados são bastante promissores já que estas apresentam boa estabilidade e diminuem os efeitos colaterais em comparação com a droga livre<sup>2</sup>.

### Resultados e Discussão

Os complexos utilizados foram preparados e caracterizados nos nossos laboratórios<sup>3</sup>.



- 1 n = 7
- 2 n = 9
- 3 n = 11
- 4 n = 13

Figura 1. Complexos de Platina(II) estudados.

Os lipossomas foram preparados usando DSPC, DSPE-PEG2000, colesterol e os complexos na razão 5:0,3:3:1. Foi utilizado o método de hidratação do filme lipídico e os tamanhos foram determinados por espectroscopia de correlação de fótons que mostrou a homogeneidade da solução de lipossomas com diâmetro em torno de 158 nm. A incorporação (40%) foi determinada usando absorção atômica por forno de grafite.

No estudo de atividade citotóxica foram investigadas a IC<sub>50</sub> dos quatro complexos livres e incorporados contra células de tumores como pulmão, ovário e melanoma metastático e não-metastático, respectivamente, A549, MDA, B16-F10 e B16-F1. Foi investigada também a toxicidade contra células

normais como células de rim e ovário, respectivamente, BHK-21 e CHO.

As células foram cultivadas em RPMI a 5% de FBS, 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Após exposição aos compostos em questão por 120 h, as células foram incubadas com MTT por 4 h. A determinação foi feita por método colorimétrico. Os resultados obtidos constam nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Atividade citotóxica contra células tumorais. IC<sub>50</sub>= μM

	A <sub>549</sub>	MDA	B16-F1	B16-F10
1	10,9	20,8	7,24	19,1
2	16,5 (14,4)	16,5 (25,1)	16,5 (14,4)	15,8 (6,3)
3	15,8 (4,2)	4,2 (3,9)	4,1 (2,7)	6,3 (4,2)
4	4,6 (19,1)	8,5 (15,9)	5,2 (14,5)	8,3 (9,7)
Cis-Pt	2,70	1,4	3,6	4,2
Carbo-Pt	20,89	8,32	6,31	33,11

\* Os valores entre parênteses representam IC<sub>50</sub> para o composto incorporado em lipossomas.

Tabela 2. Atividade citotóxica contra células normais. (IC<sub>50</sub> = μM)

	BHK-21	CHO
1	4,2	1,8
2	12,5 (22,9)	9,5 (3,6)
3	7,6 (7,2)	6,3 (3,8)
4	5,5 (19,0)	5,2 (6,2)
Cis-Pt	3,63	5,49
Carbo-Pt	50,6	9,77

\* Os valores entre parênteses representam IC<sub>50</sub> para o composto incorporado em lipossomas.

### Conclusões

Para o complexo 3 podemos observar uma melhor atividade contra células tumorais em relação à carboplatina e resultados ainda melhores para a forma incorporada em lipossomas assim como menor toxicidade em células normais. Os demais complexos apresentam melhor atividade que a carboplatina contra células A<sub>549</sub> e B16-F10. Os lipossomas mostraram melhora nos resultados *in vitro*, portanto, estudos *in vivo* são promissores e estão em andamento.

### Agradecimentos

FAPEMIG, CAPES, CNPq, UFJF.

*Sociedade Brasileira de Química (SBQ)*

<sup>1</sup> Fontes, A. P.; Gama, S. e Nader, L. *Química Nova* **1997**, *20*, 398.

<sup>2</sup> Moreira, J.N.; Almeida, L.M.; Galdes, C.F.; Madeira, V.M.; Costa, M. L.; *Int. J. Pharmaceut.*, **1997**, *147*, 153.

<sup>3</sup> Silva H., Barra, C.V., França, C., de Almeida, M.V., Pereira-Maia, E., Fontes, A.P.S.; *J. Inor. Biochem.*, no prelo.