

## Análise de metabólitos do sal sódico da 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona após injeção em camundongos

Gilvan Leonardo<sup>1\*</sup> (PG), Durvanei A. Maria (PQ)<sup>2</sup>, Rene M. Santos<sup>1</sup> (IC), Reginaldo P. Santos<sup>1</sup> (PG), Maria A. Santos<sup>1</sup> (IC), José A. Quincoces<sup>1</sup> (PQ), Claudete J. Valduga<sup>1</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN) - [gilvanleonardo@uol.com.br](mailto:gilvanleonardo@uol.com.br). <sup>2</sup>Instituto Butantã.

Palavras Chave: metabólitos, cromatografia líquida, espectrometria de massas.

### Introdução

A 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona é um composto fenólico que apresenta atividade antitumoral, antiinflamatória, antiparasitária, entre outras<sup>1</sup>. Possui estrutura similar à da curcumina, composto de origem natural com grande variedade de efeitos biológicos<sup>2</sup>. O composto **1** (Fig. 1) é um sal sódico obtido a partir da 1,5-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-penta-1,4-dien-3-ona, com a finalidade de tornar o composto solúvel em água para facilitar a realização dos testes biológicos, uma vez que a forma neutra apresentou boa atividade antitumoral e baixa toxicidade em estudos *in vivo*<sup>3,4</sup>. Porém, essa conversão fez com que houvesse uma grande redução do tempo de meia-vida da forma ionizada em relação à forma neutra,  $11 \pm 2$  minutos e de  $5,9 \pm 4,1$  horas<sup>5</sup>. Neste trabalho, foi investigada a presença de metabólitos do composto **1**, nos diferentes órgãos, durante o experimento de farmacocinética, para entender a metabolização rápida do composto em estudo.

### Resultados e Discussão

Nove grupos de quarto camundongos balb c, saudáveis, receberam por via endovenosa, em bolo, 50 mg/Kg do composto **1**; foram sacrificados em tempos pré-determinados e o sangue e órgãos foram coletados para análise. Estes experimentos foram realizados no Laboratório de Bioquímica e Biofísica, do Instituto Butantã, e aprovados pelo Comitê de Ética daquele Instituto sob protocolo n° 478/08.

Os órgãos (fígado, coração, rim, pulmão, cérebro, pulmão, linfonodo e intestino) foram macerados e submetidos à extração em metanol/clorofórmio, 2:1. Os extratos foram concentrados e analisados em HPLC/MS e GC/MS (Central Analítica IQ/USP), para estudo dos possíveis metabólitos provenientes do composto **1**.

As principais enzimas envolvidas no processo de metabolização de xenobióticos são as do citocromo P450, que promovem a biotransformação para facilitar sua eliminação, evitando o acúmulo no organismo e a produção de efeitos tóxicos indesejados.

A presença de metabólitos nos diferentes órgãos analisados, já nos primeiros 30 minutos após injeção do composto **1**, justifica a rápida

metabolização e, como consequência, a grande diminuição do seu tempo meia-vida. Foram identificados vários metabólitos de fase I, II e de ambas as fases na mesma molécula. A Figura a seguir mostra alguns dos metabólitos encontrados. Os compostos **4**, **5** e **6** sofreram reações de redução e desalquilação promovidas pelos citocromos P450 (fase I). Já, o composto **2**, sofreu redução (fase I) e conjugação com um grupo sulfato, pela ação das sulfotransferases (fase II). E, o composto **3**, sofreu apenas metabolismo de fase II, pela ação das glicuronidas, transformando-se no derivado glicuronizado, mais hidrossolúvel.

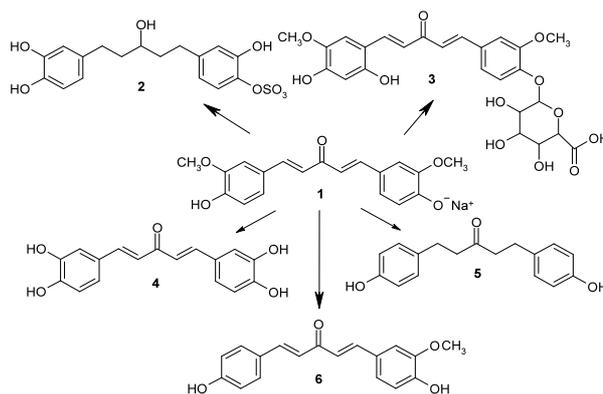


Figura 1. Metabólitos do composto **1**.

### Conclusões

A rápida metabolização do composto **1** justifica a redução do seu tempo de meia-vida, o que não necessariamente implica diminuição da eficácia antitumoral da substância em estudo, uma vez que alguns metabólitos podem possuir atividade biológica superior à composto original.

### Agradecimentos

FAPESP – Proc. N° 06/61533-2  
Universidade Bandeirante de São Paulo (UNIBAN)  
Instituto Butantã.

<sup>1</sup> Pisco, L.; Kordian, M.; Peseke, K.; et. al. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 401.

<sup>2</sup> Anand, P.; Thomas, S. G.; et. al. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1590.

<sup>3</sup> Suárez, J. A. P. Q.; Peseke, K.; et. al. **2002**, P10207141-0.

<sup>4</sup> Suárez, J. A. Q.; Maria, D. A.; **2008**, P10803375-7.

<sup>5</sup> Liang, G., Shao, L., et. al. *Bio. Med. Chem.* **2008**, *17*, 2623.