

PESQUISA MOVIMENTA INOVAÇÃO. INOVAÇÃO MOVIMENTA O FUTURO.

XXVIII ENCONTRO DE JOVENS PESQUISADORES E
X MOSTRA ACADÊMICA DE INOVAÇÃO E TECNOLOGIA

07 e 08 de OUTUBRO de 2020
UCS CAMPUS-SEDE - CAXIAS DO SUL



UCS
UNIVERSIDADE
DE CAXIAS DO SUL
PESSOAS EM
MOVIMENTO

PIBIC - CNPq

DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PLASMÁTICOS DE CLINDAMICINA EM RATOS WISTAR APÓS DOSE ÚNICA DE 80 mg/kg MDPROSTCLINDA

Autores: Eduarda Possa¹, Larissa Bergoza¹, Lisiani Ritter², Leandro Tasso^{1,2}

1 - Curso de Farmácia - Universidade de Caxias do Sul, 2 - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia.

INTRODUÇÃO

A clindamicina é um antimicrobiano utilizado para tratar diferentes tipos de infecções, como por exemplo, as causadas pelo *Propionibacterium acnes*.¹ Para sua quantificação no plasma, a metodologia analítica utilizada deve ser validada, a fim de garantir que seja eficaz, gerando resultados confiáveis. Os dados de concentração plasmática obtidos são importantes para avaliar a exposição ao fármaco.

OBJETIVOS

- Validar metodologia analítica para determinação da clindamicina em plasma de ratos.
- Determinar os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos de clindamicina após dose única em ratos Wistar.

METODOLOGIA

Validação da metodologia analítica (guia FDA)

Curva de calibração: 0,5 a 10 µg/mL
Controles de qualidade: QC (LLOQ 0,5 µg/mL, LQC 1,5 µg/mL, MQC 5,0 µg/mL e HQC 7,5 µg/mL)
Padrão interno: cimetidina

Parâmetros avaliados: linearidade, precisão, exatidão e estabilidade

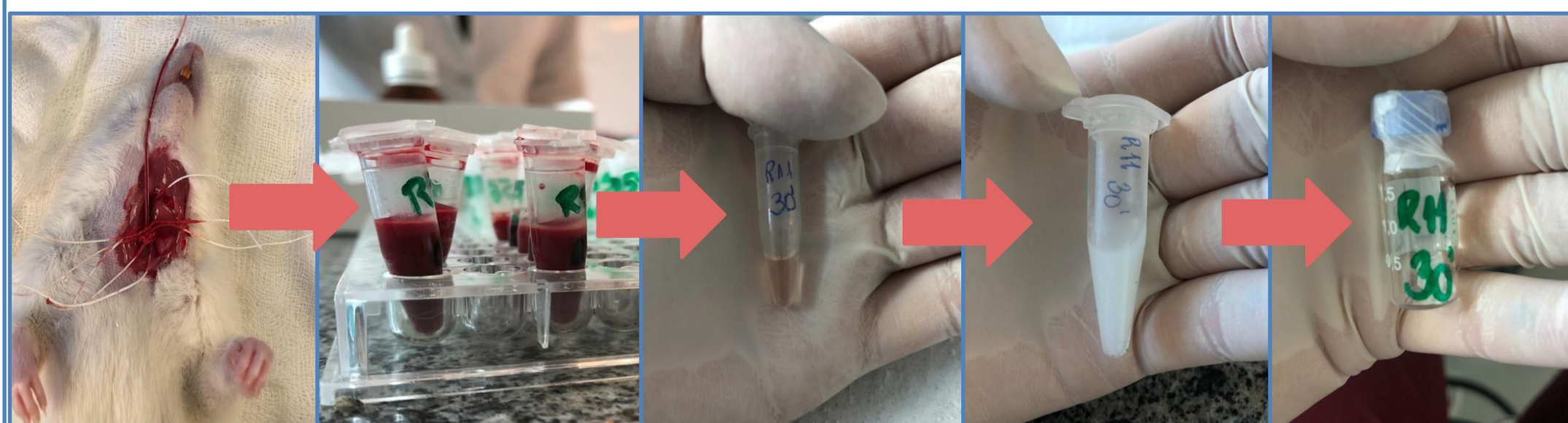
CONDIÇÕES DO MÉTODO:

- C18 4mm, 5µm
- Fluxo de 0,5mL/min;
- Volume de injeção de 10 µL
- Fase móvel foi estabelecida com uma eluição gradiente das soluções de A (ácido fórmico a 0,1% em água ultrapura) e B (metanol);
- Modo de ionização por eletropulverização positiva para monitorar os íons 425.1784 e 253.1152 para clindamicina e PI, respectivamente;
- A varredura em massa foi ajustada de 100 a 1000 m/z;
- A energia de ionização foi de 5,0 eV;

Experimento Animal

N = 11 animais

- Anestesia: Uretano (1,25 g/kg, i.p.)
- Via de administração: veia caudal
- Dose: 80 mg/kg, dose única
- Coleta: artéria carótida
- Volume coletado: aprox. 200 µL de sangue
- Agente precipitante: Acetonitrila
- Centrifugação: 12000rpm, 10 min



Determinação dos parâmetros farmacocinéticos:
software Phoenix (WinNonlin) – modelo de 2 compartimentos

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

CONCLUSÕES

A metodologia analítica empregada para a quantificação de clindamicina no plasma de ratos foi validada. Todas as amostras utilizadas se mantiveram dentro dos parâmetros de estabilidade previstos. As concentrações plasmáticas da clindamicina foram modeladas empregando-se modelo farmacocinético de 2 compartimentos.

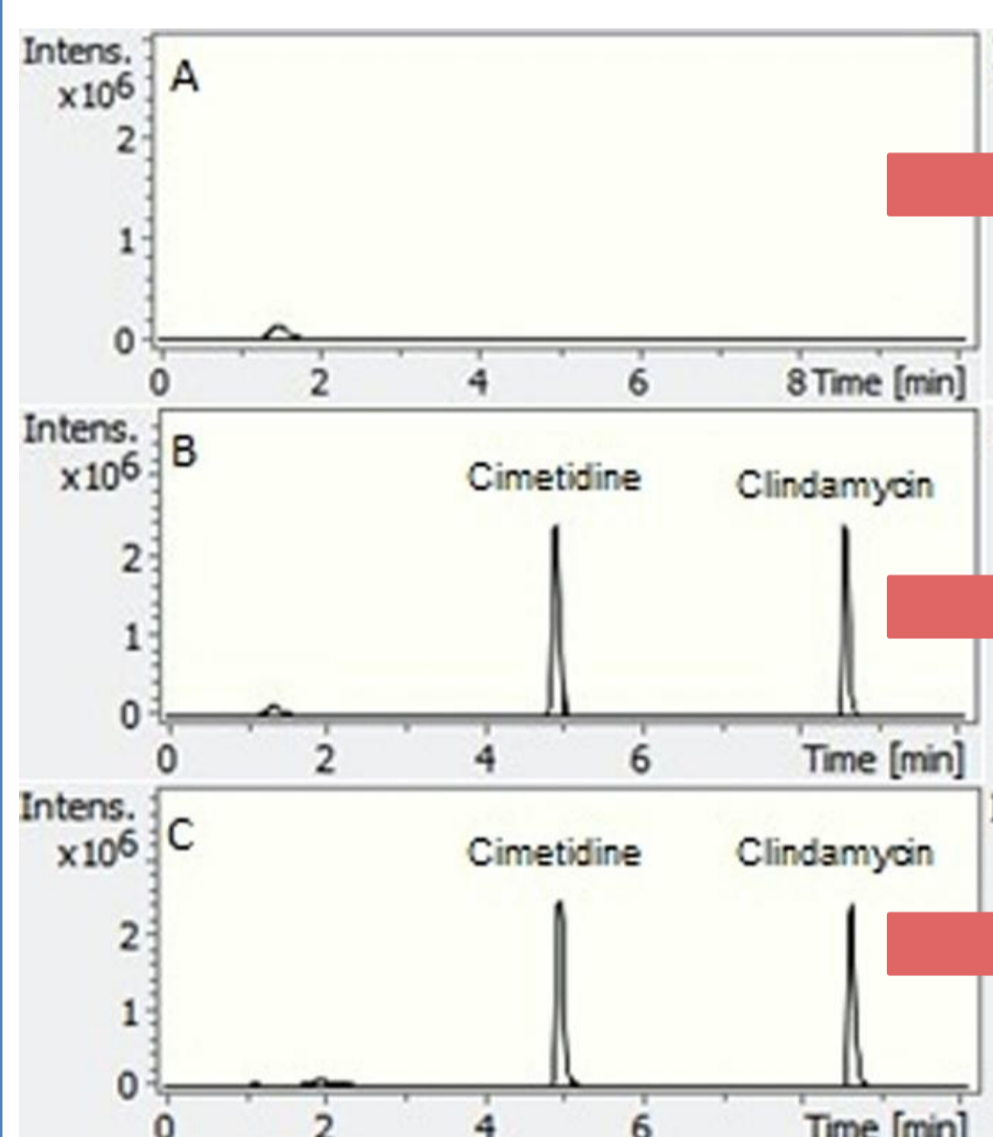
RESULTADOS

- Linearidade:** Entre 0,5 e 10,0 µg/mL, com $r = 0,999$.

Tabela 1. Análise de regressão de curvas de calibração para clindamicina no plasma e microdialisado de ratos na faixa de concentração especificada.

Matriz	Faixa de calibração (µg/mL)	Inclinação ^a	Intercepto ^a	Coefficiente de correlação (r)
Plasma	0,5 – 10,0	0,11734 ± 0,01337	0,07016 ± 0,00865	0,9990

- Seletividade:** O tempo de retenção do PI foi de 4,9 min e da clindamicina foi de 8,5 min.



Plasma branco de rato

Plasma de rato enriquecido com padrão interno (8 µg/mL) e clindamicina (1,5 µg/mL)

Amostra de plasma coletada 2 horas após a administração de clindamicina

- Precisão:** os valores de precisão intra e inter-dias (CV%) foram ≤ 13,83 e 12,51%, respectivamente.
- Exatidão:** obtida entre 90,82 e 108,25%.
- Estabilidade**

Tabela 2. Estabilidade da clindamicina em diferentes condições de análise.

Clindamicina (µg/mL)	Estabilidade da Amostra		Estabilidade a Curto Prazo Temperatura Ambiente t = 4 h		Estabilidade a Longo Prazo -80 °C, t = 3 meses		Estabilidade do Congelamento/Degelo 3 ciclos	
	Acurácia	CV% ^a	Acurácia	CV% ^a	Acurácia	CV% ^a	Acurácia	CV% ^a
Plasma								
LQC ^b	94.68	5.05	96.13	3.65	97.68	2.47	92.08	2.70
HQC ^c	93.93	4.77	95.58	3.12	96.03	4.92	96.83	4.41

Parâmetros farmacocinéticos (análise bicompartmental):

- Área sob a curva (ASC_{0-inf}): 66,5 ± 19,1 h*mg/kg
- Tempo de meia vida (T_{1/2}): 3,3 ± 0,5 h
- Concentração máxima (C_{max}): 35,2 ± 11,0 µg/mL
- Clearance (CL): 1,3 ± 0,4 L/h/kg e
- Volume de Distribuição (VD): 6,1 ± 2,1 L/kg

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ BRATZLER, DW, et. al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. v. 70, n. 3, p. 195-283, 2013.

Parâmetros avaliados

Linearidade

Precisão

Exatidão

Estabilidade