

## Estudos *In Silico* de Propriedades Farmacocinéticas: Desenvolvimento de Um Modelo Preditivo para a Ligação Protéica Plasmática.

Tiago L. Moda (PG)<sup>1\*</sup>, Carlos A. Montanari (PQ),<sup>2</sup> Adriano D. Andricopulo (PQ)<sup>1</sup>  
(tiagomoda@ursa.ifsc.usp.br)

<sup>1</sup>Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP; <sup>2</sup>NEQUIMED-PN, Instituto de Química de São Carlos – USP

Palavras Chave: VolSurf, Farmacocinética, ADME

### Introdução

Métodos *in silico* vêm sendo alvo de grande atenção por parte da indústria farmacêutica na predição de propriedades de ADME/Tox (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxidez), que tem papel fundamental no sucesso de moléculas candidatas nas fases de desenvolvimento clínico. Uma das propriedades de extremo interesse na criação de modelos preditivos *in silico* de ADME é a ligação protéica plasmática (do inglês, *plasma protein binding*, PPB). A PPB indica a fração total do fármaco no plasma que está ligada às proteínas do plasma.<sup>1</sup> A força com qual um candidato a fármaco se liga às proteínas do plasma pode afetar sua distribuição, possuindo, portanto, efeito direto em sua biodisponibilidade e capacidade de exercer o efeito terapêutico desejado.<sup>2</sup> O presente trabalho descreve a criação de uma base de dados contendo as estruturas químicas de moléculas associadas ao valor da propriedade (ligação protéica, fração entre 0 e 99,9%), além do desenvolvimento de um modelo preditivo de PPB empregando o método VolSurf.

### Resultados e Discussão

A base de dados estudada consiste de 300 moléculas que foram coletadas da literatura,<sup>3</sup> sendo 208 destas fármacos, com distribuição apreciável por toda a faixa do espectro de valores de PPB. As moléculas, modeladas em sua forma neutra, foram otimizadas com o uso do programa SYBYL 7.1 (Tripos Inc., EUA). As sondas que proporcionaram os melhores resultados no campo de força GRID, gerando os campos moleculares de interação (MIF), foram: i. hidrofílica água (H<sub>2</sub>O); ii. hidrofóbica (DRY); e, iii. a que representa um nitrogênio de amida (N1), que não doa ou aceita ligação de hidrogênio. Usando estas três sondas o programa VolSurf gerou 94 descritores que analisados quimiometricamente deram origem as componentes principais (PCA) apresentadas na Figura 1. Como pode ser observado, as duas primeiras componentes principais (PC1 e PC2, respectivamente) descrevem 49,5% do modelo farmacocinético preditivo. As moléculas de média e alta ligação protéica plasmática foram agrupadas em valores negativos de PC2, enquanto que, as de média

e baixa, em valores positivos de PC2. A Figura 2 mostra os MIF gerados para as moléculas de baixa e alta ligação protéica plasmática.

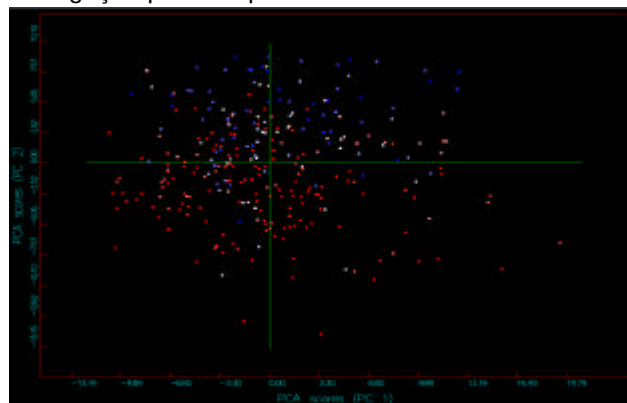


Figura 1. Análise de PC1 e PC2 para a classificação das moléculas em relação a PPB.

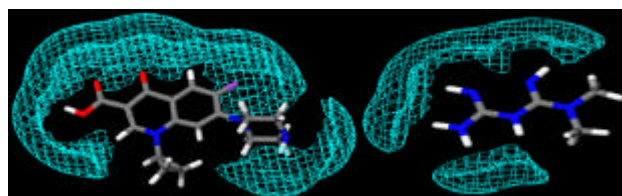


Figura 2. Ciprofloxacina, PPB = 30%, à esquerda. Metformina, PPB = 90%, à direita.

### Conclusões

A geração de modelos preditivos de propriedades farmacocinéticas importantes como a PPB, é de reconhecida importância nas fases iniciais de planejamento de moléculas bioativas candidatas a protótipos de novos fármacos. O modelo obtido oferece a capacidade de discriminar entre compostos estruturalmente diversos de elevada, média e baixa ligação protéica (pontos vermelhos, brancos e azuis, respectivamente, Figura 1). O modelo é útil para projetar em seu espaço químico moléculas externas e classificar o seu perfil qualitativo de ligação protéica plasmática.

### Agradecimentos

FAPESP, CAPES

<sup>1</sup> Waterbeemd, H. e Gifford, E. *Nature Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 192.

<sup>2</sup> Mandagere, A. K.; Thompson, T. N. e Hwang, K K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 304.

<sup>3</sup> Goodman & Gilman's 10th Edição, **2001**; Physician Desk Reference 59th Edition, **2005**