

# Utilização do Método Holograma QSAR no Desenvolvimento de Um Modelo Preditivo Para a Biodisponibilidade Absoluta.

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: HQSAR, Farmacocinética, Modelo

## Introdução

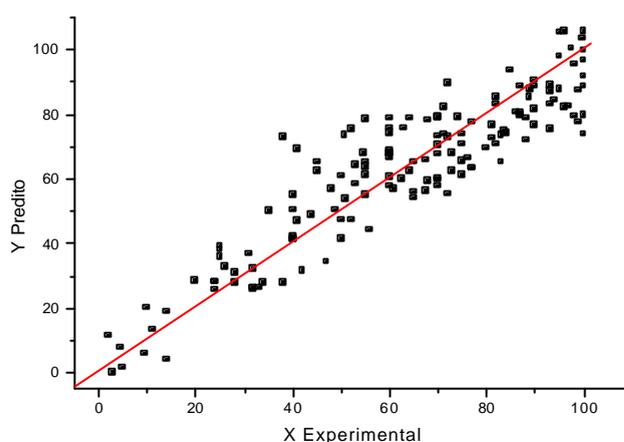
O sucesso no planejamento de moléculas bioativas candidatas a novos fármacos depende da otimização de uma combinação complexa de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. A indústria farmacêutica tem dado atenção especial ao desenvolvimento de modelos preditivos *in silico* de propriedades farmacocinéticas, em particular, nas fases iniciais da gênese planejada de fármacos. A geração de modelos de propriedades de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção) é fundamental na avaliação de um número elevado de substâncias candidatas a protótipos de fármacos. Uma das propriedades de grande interesse na criação de modelos preditivos de ADME é a biodisponibilidade absoluta (BA). BA é a medida da disponibilidade do fármaco na circulação sistêmica, obtida em comparação com a dose administrada por via oral. É uma propriedade que depende de uma série de eventos derivados dos processos de absorção, distribuição e metabolismo.<sup>1,2</sup> O presente trabalho apresenta a utilização pioneira do método holograma QSAR (HQSAR, Tripos, Inc., EUA) na criação de modelos preditivos de BA que visam a sua aplicação no processo de seleção de moléculas bioativas com perfil farmacocinético apropriado em nossos programas de Química Medicinal. HQSAR emprega hologramas moleculares originados da fragmentação molecular 2D e têm demonstrado a aplicabilidade na criação de diversos modelos com elevada consistência interna e externa.

## Resultados e Discussão

A base de dados criada para o processo de modelagem consiste de 150 moléculas com elevada diversidade estrutural associadas aos respectivos valores de BA.<sup>3</sup> Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.1/Linux (Tripos Inc., USA). Várias combinações foram testadas no processo de avaliação e otimização dos modelos de HQSAR através da escolha de parâmetros de distinção e tamanho de fragmento, além do comprimento do holograma. O melhor modelo de HQSAR foi gerado usando átomo (A), ligação (B) e conectividade (C) como distinção de fragmento e tamanho de fragmento

de 6-9, com  $q^2 = 0,708$  e  $r^2 = 0,822$ , e o número de 6 componentes (PC). A Figura 1 mostra a relação entre os valores experimentais e preditos de BA para o melhor modelo obtido.

Figura 1. Relação entre os valores experimentais e



preditos.

A boa concordância observada no conjunto de dados indica a utilidade do modelo gerado para prever o valor da propriedade de novos compostos estruturalmente diversos. Um conjunto teste foi empregado no processo de validação externa do modelo e os resultados indicam a robustez preditiva do modelo.

## Conclusões

Os resultados obtidos mostram a importância do método HQSAR no processo de modelagem de propriedades farmacocinéticas, como por exemplo, a BA. A disponibilidade de modelos preditivos de propriedades de ADME é de extremo interesse no processo de identificação e otimização de protótipos candidatos a novos fármacos.

## Agradecimentos

FAPESP, CAPES

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

<sup>2</sup> Martin, C. Y. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3164.

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