

Emprego do Método VolSurf na Criação de Um Modelo Preditivo de Biodisponibilidade Oral

Tiago L. Moda (PG),^{1*} Carlos A. Montanari (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
(tiagomoda@ursa.ifsc.usp.br)

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

Palavras Chave: MIF, ADME, Farmacocinética.

Introdução

Por muitas décadas, o requisito principal para que um candidato a novo fármaco alcançasse as etapas de desenvolvimento clínico era a fase farmacodinâmica, ou seja, os compostos deveriam possuir propriedades otimizadas como potência e seletividade. Contudo, para que os efeitos farmacológicos observados resultem na ação terapêutica dos fármacos é necessário que os princípios ativos possam estar disponíveis por determinado período de tempo na periferia dos sítios alvos de ação. Os estudos acerca dos diversos caminhos que o fármaco deve percorrer no sistema biológico para atingir a biodisponibilidade, iniciam desde a sua administração por via oral até atingir a circulação sistêmica onde exercerá o efeito terapêutico desejado. É amplamente reconhecida pela indústria farmacêutica a importância dos estudos de propriedades de ADME, que se referem aos processos farmacocinéticos de absorção (A), distribuição (D), metabolismo (M) e excreção (E), nos estágios iniciais do processo de descoberta de fármacos.^{1,2} O presente trabalho apresenta a utilização do método VolSurf na criação de um modelo preditivo para a biodisponibilidade oral em humanos. Este modelo visa à triagem e avaliação *in silico* de candidatos a fármacos com perfil farmacocinético apropriado.

Resultados e Discussão

Através dos campos moleculares de interação (MIF, do inglês, *Molecular Interaction Fields*) foi possível o estudo de 302 compostos, a maioria fármacos, que apresentavam uma distribuição uniforme de biodisponibilidade por toda a faixa de valores possíveis desta propriedade.^{3,4} As moléculas foram criadas e otimizadas no programa SYBYL 7.2 (Tripos Inc., EUA). As sondas químicas virtuais que melhor representaram os MIF associados aos eventos farmacocinéticos que integram a propriedade de biodisponibilidade foram as que consideram interações: hidrofílicas (OH2), hidrofóbicas (DRY) e com o oxigênio carboxílico (O::). O conjunto treinamento usado para a criação do modelo contém 250 compostos. O modelo mais significativo obtido pelo método dos mínimos quadrados parciais (PLS) possui valores de $q^2 = 0,72$ e $r^2 = 0,75$, com 3

componentes (N). O processo de validação externa do modelo foi conduzido com um conjunto teste de 52 compostos, que não foram considerados na geração do modelo. A Figura 1 mostra o gráfico da relação entre os valores experimentais e preditos de biodisponibilidade para os compostos do conjunto treinamento e teste.

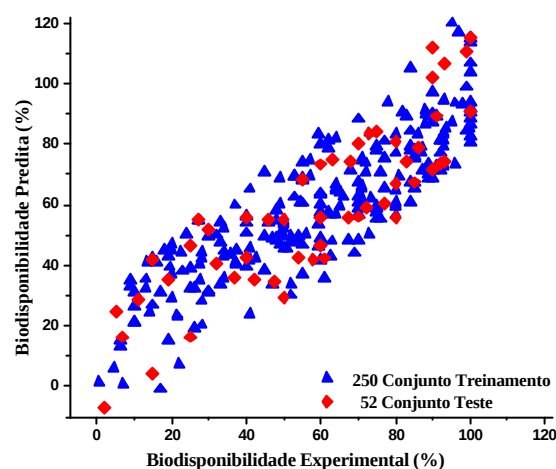


Figura 1. Relação entre os valores experimentais e preditos de biodisponibilidade para 302 compostos.

A boa concordância observada no conjunto de dados indica a consistência interna e externa do modelo gerado. O modelo tem habilidade para classificar novos compostos estruturalmente diversos em faixas de baixa, moderada e alta biodisponibilidade.

Conclusões

Os resultados mostram a importância dos MIF e do método VolSurf no processo de modelagem da biodisponibilidade oral humana. O modelo gerado pode ser empregado na identificação e seleção de novos candidatos a fármacos com propriedades farmacocinéticas otimizadas.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES

¹ McGee, P. *Drug Discov. Dev.* **2006**, 6, 16.

² Hoag, H. *Nature*, **2006**, 440, 1084.

³ Physician Desk Reference 59th ed.; **2005**

⁴ Goodman & Gilman's 10th ed.; **2001**