

Relações entre estrutura e partição de flavonóides por RPLC utilizando como fases estacionárias Membranas de Fosfatidilcolina Imobilizadas Artificialmente.

Adriana Leandra Santoro* (PG)¹, Emanuel Carrilho (PQ)² Carlos A. Montanari (PQ)^{1*}

¹Grupo de Química Medicinal de Produtos Naturais, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.

²Grupo de Cromatografia, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo.

(adriana@santoro@iqsc.usp.br)

Palavras Chave: Colunas biomiméticas, IAM.PC.DD, IAM.PC.DD2, QSPR..

Introdução

As propriedades moleculares de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) são essenciais no planejamento de fármacos. Uma etapa crítica da descoberta de fármacos é o entendimento da partição em membranas biológicas, pois os processos de ADME na fase farmacocinética dependem da afinidade do fármaco pela membrana biológica. O transporte de pequenas moléculas através das membranas pode ser estudado através do coeficiente de partição em membranas imobilizadas artificialmente (k_{IAM}) pois estas membranas são eficientes em mimetizar as interações com as membranas biológicas já que o mecanismo de retenção é uma combinação de interações lipofílicas, pareamento de íons e ligação hidrogênio. O objetivo deste trabalho é descrever o comportamento de partição de 12 flavonóides através de seus fatores de retenção cromatográfica (k), obtidos por meio de duas colunas de fosfatidilcolina imobilizadas artificialmente e dos campos de interação molecular 3D.

Resultados e Discussão

A determinação do fator de retenção, k , da série de flavonóides em questão, foi feita empregando a técnica cromatográfica e as colunas IAM.PC.DD e IAM.PC.DD2 (PC indica que a fase estacionária é a fosfatidilcolina; DD representa *Drug Discovery*; e DD2 é uma fase estacionária muito semelhante a da IAM.PC.DD, apresentando um maior efeito hidrófobo como diferencial.)

O $\log P$ foi calculado para cada molécula (utilizando o programa XlogP). A estrutura molecular 3D foi usada para gerar os campos de interação molecular (pelo programa GRID) entre essas moléculas e as sondas OH2, DRY e C=O no programa VolSurf. Destes campos de interação foram gerados uma série de descritores. Esses descritores foram correlacionados com os valores calculados de $\log P$ e

posteriormente com as medidas experimentais de $\log k_w$ obtidos na coluna IAM.PC.DD ($\log k_w^{IAM.PC.DD}$) e $\log k_w$ obtidos na coluna IAM.PC.DD2 ($\log k_w^{IAM.PC.DD2}$) através da técnica de regressão dos mínimos quadrados múltiplos (PLS). Os campos de interação de cada flavonóide foram projetados em um sistema modelo, o qual é capaz de prever a permeabilidade em células Caco-2.

A dimensionalidade do modelo de PLS, o qual correlacionou $\log P$ calculado com os descritores, foi 3; os valores da variância explicada pelo modelo e da validação cruzada, foram respectivamente, 0,98 e 0,91. O modelo de PLS que correlacionou os valores de $\log k_w^{IAM.PC.DD}$ com os descritores obtidos pelo campo de força GRID, apresentou dimensionalidade 5 e a variância explicada pelo modelo foi de 0,92. Já os valores de $\log k_w^{IAM.PC.DD2}$, ao serem correlacionados com os descritores, geraram um modelo de dimensionalidade 5 e variância explicada de 0,96.

Conclusões

Os descritores moleculares obtidos pelo programa VolSurf foram capazes de descrever o fenômeno de partição quando os valores de $\log P$ calculados foram usados. Entretanto, quando utilizaram-se os valores de $\log k_w$ (obtidos na IAM.PC.DD2 e na IAM.PC.DD), o modelo apresentou baixa capacidade preditiva. Talvez isso tenha acontecido porque as sondas utilizadas não foram capazes de simular as interações que estão ocorrendo nas membranas imobilizadas. Além disso, a diversidade molecular poderia causar a baixa predição. De acordo com o modelo Caco-2 as moléculas estudadas apresentam alta permeabilidade em células Caco-2.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP.