

Emprego de Fragmentos Moleculares Especializados na Criação de Modelos de Solubilidade para Avaliação de Substâncias Bioativas

Alexandre E. Carrara (IC),* Tiago L. Moda (PG), Adriano D. Andricopulo (PQ)
(*acarrara@iqsc.usp.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional - LQMC, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP

Palavras Chave: ADME, Farmacocinética, Solubilidade, Metabolismo, Fármaco.

Introdução

O uso de métodos *in silico* nos estágios iniciais do processo de planejamento de fármacos vem crescendo consideravelmente na última década, devido em parte a disponibilidade de hardware de alto desempenho, mas principalmente como consequência dos avanços significativos de software especializado para uma série de atividades nos campos de farmacodinâmica e farmacocinética. Uma das estratégias amplamente exploradas pela indústria farmacêutica é o desenvolvimento de modelos de propriedades de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) de substâncias bioativas candidatas a novos fármacos. A otimização destas propriedades tem importância fundamental para que os candidatos possam alcançar o seu sítio-alvo e assim, exercer o efeito terapêutico esperado. O impacto das propriedades de ADME é grande no insucesso de muitos candidatos em fases clínicas avançadas.¹ Propriedades físico-químicas que influenciam fortemente os processos de ADME, devem também ser analisadas nas fases pré-clínicas de planejamento. Uma das propriedades mais importantes é a solubilidade em meio aquoso, que possui papel fundamental nos processos de desintegração, solubilização e absorção intestinal.² O presente trabalho descreve a aplicação da modelagem *in silico* de um amplo conjunto de dados, constituído de compostos estruturalmente diversos associados aos respectivos valores de solubilidade em água. A técnica de fragmentos moleculares especializados (holograma QSAR, HQSAR) foi empregada na criação dos modelos.

Resultados e Discussão

Um conjunto de dados robusto para solubilidade foi criado neste trabalho a partir de dados padrões coletados da literatura,^{2,3} incorporando-se 1311 compostos associados ao correspondente valor da propriedade-alvo. O módulo de HQSAR disponível na plataforma SYBYL 7.3 (Tripos Inc., USA) foi empregado na criação de fragmentos moleculares especializados e na avaliação de vários parâmetros de distinção de fragmento e tamanho de fragmento, bem como comprimento de holograma molecular. Após inúmeros processos explorando todas as combinações dos parâmetros moleculares, o melhor modelo foi obtido usando átomo (A), ligação (B) e hidrogênio (H) como distinção de fragmento, com tamanho de fragmento 2-5 e comprimento do

holograma de 353. Os resultados estatísticos ($q^2 = 0,82$ e $r^2 = 0,85$) são de alta qualidade para este modelo gerado a partir de um conjunto treinamento contendo 1053 compostos. O processo de validação externa do modelo, ou seja, a avaliação da sua capacidade predita para novos compostos, foi conduzida com um conjunto teste constituído por 258 compostos, que não foram considerados na criação do modelo. A Figura 1 apresenta de forma clara a relação entre os valores experimentais e preditos de solubilidade para o conjunto de dados completo (conjuntos treinamento e teste).

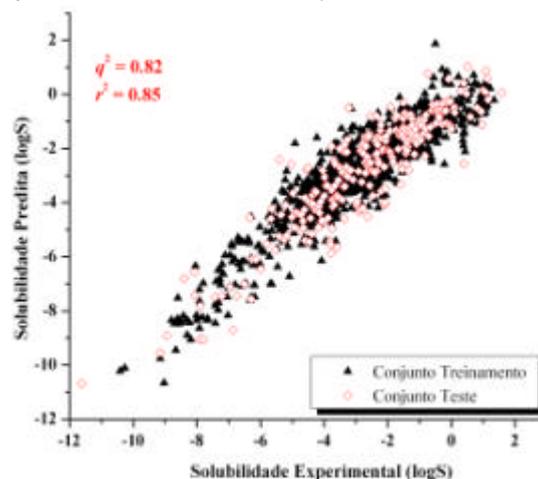


Figura 1. Relação entre os valores experimentais e preditos de solubilidade para 1311 compostos.

A boa relação entre os valores preditos e experimentais do conjunto de dados indica a elevada consistência interna do modelo e sua alta capacidade preditiva.

Conclusões

Os resultados obtidos em nosso estudo demonstram a grande utilidade do método de fragmentos moleculares especializados na modelagem de propriedades físico-químicas, sendo o modelo de solubilidade de grande importância nos estágios iniciais do planejamento de fármacos. O modelo é útil tanto na identificação quanto na otimização de candidatos a fármacos com propriedades de ADME otimizadas e vem sendo muito empregado nos programas de planejamento de fármacos de nosso laboratório no Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹ Canavan, N. *Drug Discov. Dev.* **2007**, *10*, 34.

² Wang, J.; *et. al.* *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1395.

³ Hou, T.; *et. al.* *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 266.

⁴ Moda, T.L; *et al.* *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7738.