

Modelagem *In Silico* de Propriedades Farmacocinéticas: Absorção, Metabolismo e Biodisponibilidade Oral

Tiago L. Moda (PG),* Adriano D. Andricopulo (PQ)
(*tiagomoda@ursa.ifsc.usp.br)

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

Palavras Chave: ADME, farmacocinética, metabolismo, modelagem molecular, fármaco.

Introdução

Tipicamente, as propriedades farmacocinéticas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), eram consideradas em estágios mais avançados do processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de fármacos. Contudo, mais recentemente, esse panorama tem se modificado com a grande evolução no campo de farmacocinética e no entendimento de que uma das principais causas de insucesso de candidatos a fármacos nas fases de desenvolvimento clínico era o perfil inadequado de ADME. Portanto, é essencial a avaliação destas propriedades nos estágios iniciais (fase pré-clínica), ainda no processo de identificação e otimização de substâncias bioativas.¹ Neste contexto, estudos de propriedades-alvo como absorção intestinal (HIA, do inglês, *Human Intestinal Absorption*), metabolismo e biodisponibilidade são fundamentais para que candidatos a fármacos potentes e seletivos possam ser administrados por via oral e atingir seus sítios de interação para exercer o efeito terapêutico esperado. O presente trabalho descreve um modelo *in silico* da propriedade HIA usando um método de fragmentos moleculares (holograma QSAR, HQSAR), além de apresentar importante avanço na modelagem do metabolismo, isoforma-seletiva, através de estudos das interações intermoleculares dos princípios ativos com enzima citocromo P450 3A4 (P450 3A4). As etapas individuais de absorção e metabolismo são ainda comparadas com o modelo de biodisponibilidade absoluta disponível em nosso laboratório.²

Resultados e Discussão

O conjunto de dados para o processo de modelagem da propriedade HIA consiste de 678 compostos, cujos valores padrões da propriedade foram coletados da literatura.³ Para o processo de modelagem foi utilizada a plataforma computacional SYBYL 7.3 (Tripos Inc., USA). Várias combinações foram testadas no processo de avaliação e otimização dos modelos de HQSAR através da escolha de parâmetros de distinção de fragmentos e do tamanho de fragmentos, além do comprimento do holograma. O melhor modelo estatístico ($q^2 = 0,73$ e $r^2 = 0,86$) para o amplo conjunto de dados de HIA foi gerado usando átomo (A), ligação (B), conectividade (C), quiralidade (Ch) e doador aceitor (D-A) como

distinção de fragmento, com tamanho do fragmento 2-5. O modelo gerado a partir do conjunto treinamento de 545 moléculas foi submetido a um processo de validação externa com o emprego de um conjunto teste de 133 compostos, incluindo, por exemplo, o midazolam (Tabela 1). O Modelo que prediz o valor de biodisponibilidade da Tabela 1 foi anteriormente descrito na literatura.²

Tabela 1. Relação entre os valores experimentais e preditos para o princípio ativo Midazolam.

Propriedade	Experimental	Predito
Valor (%)		
HIA	100	89
Biodisponibilidade	44	55

A Figura 1 mostra o modelo otimizado de acoplamento do midazolam com o grupo heme na cavidade de interação do P450 3A4 (PDB: 2J0D), confirmando complementaridade apropriada para o seu metabolismo.

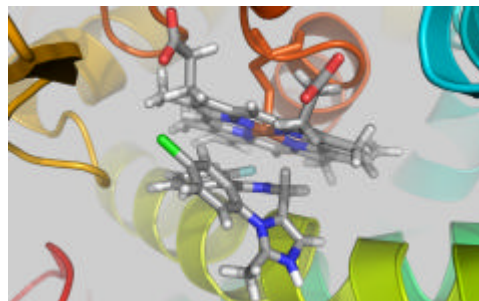


Figura 1. Modelagem do midazolam na isoforma P450 3A4 usando o programa GOLD 3.0.1.

Conclusões

A estratégia de modelagem multidimensional incorporando modelos preditivos de HIA e biodisponibilidade oral, integrados aos estudos de modelagem molecular e metabolismo, caracteriza-se como ferramenta útil no planejamento de novos candidatos a fármacos com propriedades farmacocinéticas otimizadas. A boa concordância entre os valores experimentais e preditos (como no exemplo do midazolam) indica a robustez e valor do modelo de QSAR gerado para HIA.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

- ¹ Leeson, D. P.; Springthorpe, B. *Nat Rev Drug Discov.* **2007**, 6, 881.
- ² Moda, T. L.; Montanari, C. A.; Andricopulo, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7738.
- ³ Hou, T.; Wang, J.; Zhang, W.; Xu, X. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47, 208.