Estimativas do coeficiente de partição de fármacos e sua comparação com resultados experimentais.

Tatiana Y. Kajitani (IC)[1,*], Gustavo H. Trossini (PQ)[2], Elizabeth I. Ferreira (PQ)[2], Mauro A. La-Scalea (PQ)[1] *email: tati_kajitani@hotmail.com

1 – Universidade Federal de São Paulo, campus Diadema; 2 – Lapen, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP.

Palavras Chave: *Coeficiente de partição, log P, fármacos, cálculo teórico*

Introdução

Os processos de absorção e distribuição de fármacos são regulados basicamente por sua lipofilicidade, representados pelo coeficiente de partição (logP), sendo P = [orgânica]/[aquosa] [1]. Assim, a criação e o aperfeiçoamento de abordagens para a determinação (ou cálculo) do logP são importantes para o planejamento de novos fármacos [1]. Com o advento da informática e consolidação da *internet* diversos programas de acesso livre podem ser encontrados na grande rede mundial para estimar valores de logP [2,3]. O principal objetivo deste trabalho foi correlacionar estatisticamente os valores de logP calculados teoricamente para uma série de fármacos por programas computacionais e seus respectivos valores experimentais, determinando também seus valores de erros absolutos.

Resultados e Discussão

A partir de 102 fármacos pré-selecionados, efetuou-se pesquisa no Merck Index [4] dos números CAS, fórmulas moleculares e categorias terapêuticas dos mesmos. Na ausência do número CAS utilizaram-se sistemas de busca da *internet*. Tomou-se como base de dados para valores de logP experimentais o livro de Hansch *et al.* [5].

O número CAS foi utilizado como dado de entrada nos programas avaliados, quando necessário o código SMILES ou as fórmulas estruturais foram aplicadas. KOWWIN (www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm), ACD/LogP (www.acdlabs.com/products/phys_chem_lab/logp/) e SPARC (ibmlc2.chem.uga.edu/sparc/) foram os programas estudados até o momento. A base de dados do KOWWIN gerou as estruturas moleculares e o programa SPARC os códigos SMILES.

A Fig. 1 apresenta as curvas de correlação entre os valores de logP calculados e os respectivos valores experimentais. Como pode ser observado os resultados gerados pelo programa KOWWIN apresentou a melhor correlação linear e o menor desvio padrão da reta, seguido pelos programas ACD/LogP e SPARC. Com relação a esses programas, os dados circundados apresentaram erros absolutos (valor de logP estimado menos valor logP experimental) que variaram entre -4,0<unidade logP<2,3; 1,2<unidade logP<4,4; -6,8<unidade logP<1,6; respectivamente.

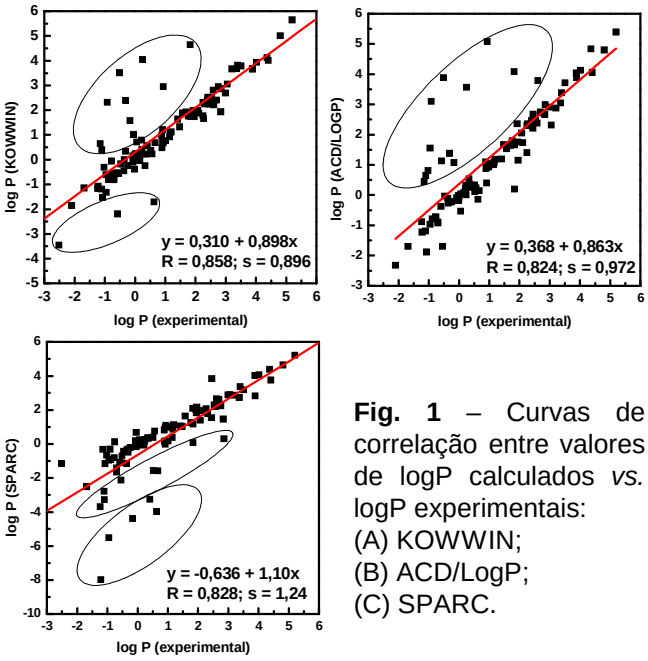

Fig. 1 – Curvas de correlação entre valores de logP calculados *vs.* logP experimentais:
(A) KOWWIN;
(B) ACD/LogP;
(C) SPARC.

De modo geral, os erros encontrados para esses compostos podem ser explicados pela formação de espécies ionizáveis e os programas KOWWIN e ACD/LogP calculam o valor de logP considerando a molécula em sua forma neutra. Já as diferenças encontradas com o programa SPARC podem ser atribuídas ao critério de escolha dos valores de logP, pois sem indicação [5] do estado da molécula (neutra ou iônica) ou do valor de pH durante a medida experimental, optou-se pelo valor de logP calculado sempre em pH 7,5.

Conclusões

Entre os programas avaliados o KOWWIN apresentou a melhor correlação, porém a existência de partes ionizáveis em algumas moléculas estudadas provocou grande variação entre o valor estimado e o experimental. Em geral, os métodos utilizados foram suficientes para estimar logP.

Agradecimentos

CNPq

Kubyni, H.; *QSAR: Hansch analysis and related approaches*, New York, VCH, **1993**; [2]Sakuratani, Y.; Kasai, K.; Noguchi, Y.; Yamada, J.; *QSAR Comb. Sci.*, **2007**, *26*, 109; [3]Benfenati, E.; Gini, G.; Piclin, N.; Roncaglioni, A.; Varì, M.R.; *Chemosphere*, **2003**, *53*, 1155; [4]O'Neil, M.J. (Ed.). *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 14th ed. Whitehouse Station: Merck, **2006**; [5]Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D.; *Exploring QSAR hydrophobic, electronic and steric constants*, Washington, DC, ACS, **1995**.