

## Estudo *in silico* da diferença de biodisponibilidade oral dos protótipos LASSBio-579 e LASSBio-581.

Thiago S. Sampaio (PG)<sup>1\*</sup>, Givanildo S. Silva (PG)<sup>1</sup>, Eliezer J. Barreiro (PQ)<sup>1</sup> Lidia M. Lima (PQ).<sup>1</sup>  
\*thi\_sampaio@yahoo.com.br.

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: biodisponibilidade, metabolismo, CLogP, pKa, LASSBio-579, LASSBio-581

### Introdução

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é um processo complexo cujo insucesso frequentemente está associado a limitações farmacocinéticas (ADME = absorção, distribuição, metabolismo e excreção). Recentemente foi descrita a descoberta de dois novos protótipos de fármacos antipsicóticos atípicos: LASSBio-579 e LASSBio-581, cujo perfil farmacocinético determinado em modelos *in vivo* indicou biodisponibilidade oral (F%) de 0,6% e 26%, respectivamente.<sup>1</sup>

Neste resumo serão descritos os estudos realizados *in silico*, utilizando os programas MOKA e MetaSite para compreensão das razões moleculares associadas à baixa biodisponibilidade oral (F%) dos protótipos LASSBio-581 e LASSBio-579.

### Resultados e Discussão

O protótipo pirazólico LASSBio-579 e seu bioisómero triazólico LASSBio-581 foram desenhados no programa MOKA (versão 1.0.1.) e os valores de pKa foram calculados. Posteriormente, foi analisado o perfil de ionização em pH = 0-14.

Com base nas informações geradas pelo programa MOKA, as espécies previstas em pH = 1 (gástrico), pH=5 (duodeno) e pH =7,4 (plasma) foram desenhadas no programa MetaSite (versão 3.0.4) e o perfil metabólico analisado frente ao conjunto de enzimas CYP450 contidas no *default* do Programa (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP3A5).

Os resultados obtidos foram comparados aos dados farmacocinéticos experimentais (Tabela 1).

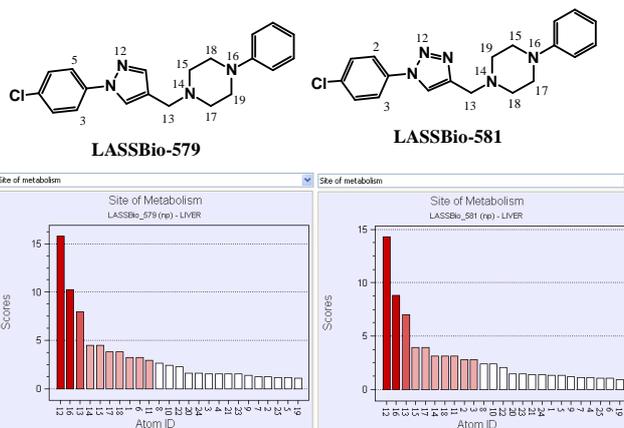
O coeficiente de participação calculado (cLogP) através do Programa ChemDraw (versão 8.0) evidenciou a maior lipofilicidade de LASSBio-579. A determinação do pKa e a distribuição das espécies protonadas em pH =1, pH=5 e pH=7,4 evidenciou perfil distinto de ionização para o anel pirazólico e triazólico. Maior particularidade foi encontrada em pH= 7,4, no qual o derivado LASSBio-579 encontra-se mono-protonado no nitrogênio piperazínico (N14, Tabela 1), enquanto LASSBio-581 é observado na forma de base livre. Estes resultados permitem sugerir a maior capacidade de ligação a albumina de LASSBio-581 versus LASSBio-579. Considerando que apenas a fração de "fármaco" não complexada (*i.e.* livre) a proteínas plasmáticas estará disponível para as etapas subsequentes de distribuição e depuração (*clearance*), os resultados obtidos podem

explicar o menor tempo de meia vida plasmático encontrado experimentalmente para LASSBio-579.

A análise do perfil de metabolização oxidativa de LASSBio-579 e LASSBio-581 e de suas espécies ionizadas, utilizando o Programa MetaSite, encontra-se ilustrado na Figura 1. Nenhuma diferença significativa foi encontrada para o perfil de metabolização de ambos protótipos.

**Tabela 1.** Dados farmacocinéticos experimentais e propriedades físico-químicas calculadas para LASSBio-579 e LASSBio-581.

Composto	F(%)	t <sub>1/2</sub> (h)	Penetração no tecido cerebral (%)	pKa	ClogP
LASSBio-579	0,6	1,1	6,3	1,11; 5,39; 7,85	4,17
LASSBio-581	26	5,2	39,2	-2,78; 5,41; 6,71	3,74



**Figura 1-** Estrutura dos protótipos LASSBio-579 e 581 e seus sítios de metabolismo previstos pelo Programa MetaSite®.

### Conclusões

Os estudos *in silico* sugerem pouca ou nenhuma contribuição do metabolismo oxidativo na diferença de biodisponibilidade oral dos protótipos estudados. A ionização dos protótipos em diferentes valores de pH da biofase parece contribuir para as diferenças farmacocinéticas encontradas, alterando de forma significativa as etapas de absorção e distribuição.

### Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPq, INCT-INOFAR.

<sup>1</sup> Conrado, D.J. *et al.* (2008) *J. Pharm. Pharmacol.* 60, 699-707.