

# Modelagem *In Silico* da Solubilidade Aquosa para Avaliação de Substâncias Bioativas Candidatas a Fármacos

Tiago L. Moda (PG)\*, Andre C. da Silva (IC), Adriano D. Andricopulo (PQ)  
(\*tiagomoda@ursa.ifsc.usp.br)

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo

Palavras Chave: ADME, Farmacocinética, Modelagem Molecular, Solubilidade Aquosa, VolSurf.

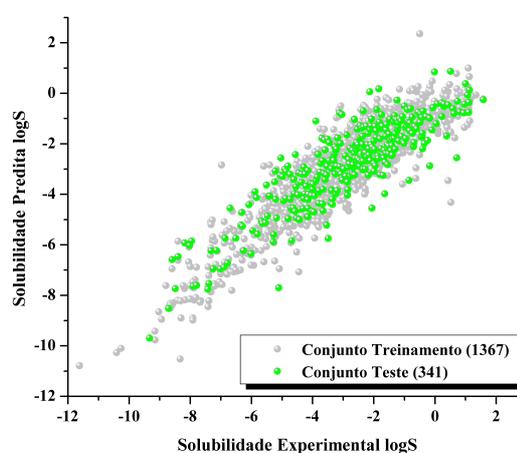
## Introdução

Solubilidade em água é uma das propriedades físico-químicas mais importantes a ser considerada nos estágios iniciais do processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos. O primeiro passo para que um fármaco seja absorvido no intestino humano e se torne biodisponível na via sistêmica é a sua dissolução no meio aquoso (solubilização) do lúmen intestinal humano. Entretanto, muitos compostos que apresentam atividade biológica *in vitro* não apresentam solubilidade adequada para terem o mesmo desempenho *in vivo*.<sup>1</sup> O emprego de modelos *in silico* vem aumentando na última década devido as suas aplicações na avaliação de substâncias bioativas quanto as suas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e também farmacodinâmicas.<sup>2</sup> No presente trabalho são descritos modelos *in silico* preditivos para a relação quantitativa entre estrutura e solubilidade aquosa usando uma série de 1708 moléculas com solubilidade definida em mol/L (S).

## Resultados e Discussão

O conjunto de dados para a modelagem *in silico* da solubilidade aquosa é formado por 1708 compostos coletados da literatura e organizados com seus respectivos valores padrões.<sup>3,4</sup> As estruturas foram otimizadas e normalizadas no programa SYBYL 8.0 (Tripos Inc., USA). Os Campos moleculares de interação (MIF, do inglês, *Molecular Interaction Fields*) foram calculados no programa GRID e convertidos em descritores 2D pela programa VolSurf (Molecular Discovery Inc., Itália). As sondas químicas virtuais que melhor representaram os MIF relacionados à solubilidade foram as que consideram as interações hidrofílicas (OH2) hidrofóbicas (DRY), oxigênio carboxílico (O::), nitrogênio de amina secundária (N1) e anfílicas (BOTH). O conjunto treinamento que forma o modelo contém 1367 compostos enquanto o conjunto teste contém 341. Foram obtidos diferentes modelos de considerável robustez estatística, sendo o mais significativo o que percorre as sondas OH2 e DRY como responsáveis pelo mapeamento dos MIF. Este modelo analisado pelo método dos mínimos quadrados parciais (PLS) possui valores de  $q^2 = 0,75$  e  $r^2 = 0,81$ , com 10 componentes principais. O modelo foi validado

através da predição do conjunto teste de 341 compostos que não foram incluídos na concepção do modelo. A figura 1 apresenta a relação entre os valores experimentais e preditos de solubilidade para o conjunto de dados empregado na criação e validação do modelo de relação quantitativa entre a



estrutura e solubilidade.

**Figura 1.** Relação entre os valores experimentais e preditos de solubilidade para 1708 compostos.

O modelo final apresenta elevada consistência interna (predição do conjunto treinamento) e externa (predição do conjunto teste), tendo alta capacidade preditiva para novas substâncias bioativas.

## Conclusões

O modelo final apresentado caracteriza-se como uma ferramenta útil nos estágios iniciais do processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos. A sua aplicação possibilita vantagens estratégicas ao se conhecer o provável perfil de solubilidade aquosa de substâncias bioativas de interesse antes que estas sejam testadas *in vivo*.

## Agradecimentos

FAPESP, CNPq

Moda, T. L.; Torres, L. G.; Carrara, A. E.; Andricopulo, A. D. *Bioinformatics* **2008**, *24*, 2270.

<sup>2</sup>Moda, T. L.; Montanari, C. A.; Andricopulo, A. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7738.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

<sup>3</sup>Wang, J.; Krudy, G.; Hou, T.; Holland, G.; Xu, X. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1395.

<sup>4</sup>Hou, T.; Xia, K.; Zhang, W.; Xu, X. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 266-275.