

## Modelos *In Silico* Integrados para a Caracterização de Candidatos a Novos Fármacos Administrados por Via Oral

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

Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos – USP

Palavras Chave: ADME, farmacocinética, modelagem *in silico*, fármaco.

### Introdução

Por questões de mercado, conveniência e segurança, os fármacos administrados por via oral são sempre os preferidos.<sup>1</sup> Nesse âmbito diversos fatores devem ser extensivamente estudados elucidando a possibilidade dessa rota de entrada dos fármacos. Após a administração, o fármaco deve ser dissolvido e solubilizado no trato gastrointestinal para que possa ser absorvido no estômago ou através do intestino. Para isso no mínimo quatro processos (Fig. 1) devem ser considerados: solubilidade aquosa, transporte mediado pela glicoproteína-P (do inglês, *P-glycoprotein* - P-gp), absorção intestinal humana (do inglês, *Human Intestinal Absorption* - HIA) e metabolismo de primeira passagem. 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.<sup>2</sup> No presente trabalho são descritos modelos *in silico* preditivos integrados para completa investigação dos parâmetros que definem a administração de um fármaco por via oral.

### Resultados e Discussão

Quatro conjuntos de dados foram coletados da literatura e organizados com seus respectivos valores padrões para a investigação da solubilidade aquosa (1311 compostos),<sup>2</sup> transporte mediado pela P-gp (185 compostos),<sup>3</sup> absorção intestinal (678 compostos)<sup>2</sup> e metabolismo de primeira passagem (391 compostos).<sup>4</sup> As estruturas foram otimizadas e normalizadas nos programas SYBYL 8.0 (Tripos Inc., USA) e Standardizer 5.4.0.1 (ChemAxon Ltd., Hungria). Os modelos qualitativos utilizando a base de dados de substratos transportados pela pg-P (Tabela 1) foram desenvolvidos com o emprego da técnica de modelagem molecular *Support Vector Machine* (SVM) e descritores moleculares calculados no programa Dragon. Enquanto os modelos para as propriedades solubilidade aquosa, absorção intestinal e metabolismo de primeira passagem (Tabela 2) foram desenvolvidos através do método de fragmentos moleculares (holograma QSAR, HQSAR).

**Tabela 1.** Resultados estatísticos para os modelos de transporte mediado pela P-gp

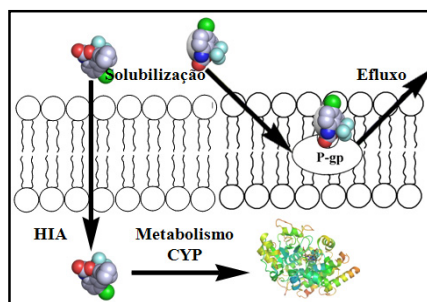
Método	Prop	Nº de Modelos	Se	Sp	CCR
SVM	P-gp	89	85	76	0,81

\*Prop, propriedade. Se, sensibilidade. Sp, especificidade. CCR, classificações corretas.

**Tabela 2.** Resultados estatísticos para os modelos HQSAR

Método	Prop	Parâmetros Estatísticos			
		$q^2$	$r^2$	SEE	N
HQSAR	Sol	0,82	0,85	10,23	6
	HIA	0,73	0,86	9,43	5
	Met	0,70	0,85	11,44	8

\*Prop, propriedade. Sol, solubilidade. Met, metabolismo.  $q^2$ , coeficiente de correlação com validação cruzada.  $r^2$ , coeficiente de correlação sem validação cruzada. SEE, erro padrão sem validação cruzada. N, número ótimo de componentes.



**Figura 1.** Processos que caracterizam a administração de fármacos por via oral.

### Conclusões

A estratégia de modelagem integrada abordando modelos preditivos para diferentes fatores que influenciam a administração de fármacos por via oral caracteriza-se como ferramenta útil no planejamento de compostos bioativos com propriedades farmacocinéticas otimizadas. A boa concordância entre os valores experimentais e preditos encontrados nos modelos indica a robustez e valor dos modelos gerados para investigação dessa via de administração tão requerida.

### Agradecimentos

FAPESP, CNPq

<sup>1</sup>Leeson, P. D. e Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 881.

<sup>2</sup>Moda, T. L.; Torres, L. G.; Carrara, A. E. e Andricopulo, A. D. *Bioinformatics* **2008**, *24*, 2270.

<sup>3</sup>Penzotti, J. E.; Lamb, M. L.; Evensen, E. e Grootenhuis, P. D. *J. J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1737.

*Sociedade Brasileira de Química (SBQ)*

<sup>4</sup>Hou, T.; Wang, J.; Zhang, W. e Xu, X. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 208.