

Estudo de propriedades farmacocinéticas de β -bloqueadores utilizando o método semi-empírico RM1

Vinícius G. Maltarollo (PG)^{1,*}, Kátia M. Honório (PQ)^{1,2}

¹Universidade Federal do ABC, Centro de Ciências Naturais e Humanas

²Universidade de São Paulo - USP, Escola de Artes Ciências e Humanidades.

* viniciusmaltarollo@gmail.com

Palavras Chave: β -bloqueadores, Farmacocinética, RM1, Semi-Empírico

Introdução

As propriedades farmacocinéticas de fármacos dependem de interações com inúmeras enzimas, passando por diversos órgãos e membranas. Desta forma, diversas interações podem ocorrer até que a substância bioativa alcance seu alvo biológico. Diversas propriedades físico-químicas são utilizadas para entender algumas propriedades farmacocinéticas. Sendo assim, neste trabalho avaliou-se o perfil de propriedades moleculares calculadas por meio de método teóricos em função das propriedades experimentais de alguns fármacos da classe dos β -bloqueadores.

Materiais e Métodos

A partir da estrutura de 17 β -bloqueadores conhecidos e descritos por Reiter¹, foi realizada uma prévia seleção de metodologias para otimização das geometrias. A seleção de métodos consistiu em calcular o valor de RMSD entre uma estrutura de referência (propranolol otimizado com o método de perturbação MP2) e outras estruturas do propranolol otimizadas por diversos métodos (AM1, PM3, RM1 e ZINDO).

O método que apresentou menor valor de RMSD com relação à estrutura de referência foi o método RM1. Portanto, a otimização de geometrias e o cálculo das propriedades eletrônicas e estereoquímicas foram realizados empregando o método semi-empírico RM1 implementado no pacote computacional Spartan 08.

As propriedades de solubilidade (logP e logS) foram calculadas no pacote computacional ALOGPS (<http://www.vcclab.org/lab/alogps/>).

Resultados e Discussão

As propriedades farmacocinéticas avaliadas foram a biodisponibilidade (%bd), absorção (%ab) e ligação às proteínas plasmáticas (%pp). Dentre os 17 fármacos analisados, foram selecionados apenas 3 para compor a tabela, devido as variações mais

significativas para cada propriedade farmacocinética estudada.

A Tabela 1 apresenta as propriedades calculadas que se mostraram mais relevantes quando relacionadas com as propriedades farmacocinéticas.

Tabela 1. Propriedades físico-químicas calculadas e propriedades farmacocinéticas

	carvedilol	pindolol	atenolol
%bd	25-30	90-100	40-50
%ab	>80-90	>90	45-60
%pp	98	98	<5-15
μ (D)	3,27	2,74	5,21
PSA (Å ²)	63,38	48,97	74,93
logS	-4,96	-2,46	-2,79
E _{total} (kcal/mol)	-82,45	-58,79	-127,25

A partir dos valores observados na Tabela 1, pode-se observar que: (i) em geral, as moléculas mais polares (> dipolo [μ] e área da superfície polar [PSA]) possuem menor biodisponibilidade e absorção; (ii) as moléculas menos estáveis possuem um índice de ligação às proteínas plasmáticas mais elevado que as outras indicando que as proteínas plasmáticas podem estabilizar a conformação dos fármacos.

Conclusões

Foi possível observar algumas correlações entre as propriedades calculadas, a partir do método semi-empírico RM1, e as propriedades farmacocinéticas de fármacos bem conhecidos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPESP e UFABC.

¹ Reiter, M. J. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2004, 47, 11-33.