Base de Dados de Propriedades Farmacocinéticas: uma Contribuição Fundamental na Pesquisa de Novos Fármacos

Tiago L. Moda e Adriano D. Andricopulo

Os desafios enfrentados pela indústria farmacêutica são enormes em todas as etapas do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Um medicamento para uso em humanos deve apresentar um balanço ideal de eficácia e segurança, bem como de suas propriedades farmacocinéticas. A primeira base de dados brasileira para o estudo de propriedades farmacocinéticas foi lançada recentemente na Universidade de São Paulo, sendo batizada de PK/DB. As informações sobre mais de 1,2 mil fármacos são disponíveis na base PK/DB, incluindo mais de 2,9 mil medidas de várias propriedades farmacocinéticas. PK/DB possui acesso livre e rápido, incluindo também uma ferramenta integrada de predição *in silico* de propriedades farmacocinéticas e físico-químicas. PK/DB é uma contribuição 100% nacional, representando notável inovação tecnológica na área de P&D de fármacos.

Palavras-chave: *propriedades farmacocinéticas; base de dados; fármaco.*

The challenges facing the pharmaceutical industry are tremendous at every step of the drug discovery and development process. A drug intended for use in humans should have an ideal balance of efficacy and safety, as well as good pharmacokinetic properties. PK/DB, a comprehensive, web-based and freely available database incorporates high quality data of drug-like and lead-like molecules for a variety of pharmacokinetic and physicochemical properties, including five models for *in silico* ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) prediction. PK/DB is a major Brazilian initiative in the drug discovery area.

Keywords: *pharmacokinetic properties; database; drug discovery.*

Introdução

A indústria farmacêutica vem passando por importantes transformações decorrentes sobretudo dos notáveis avanços científicos e tecnológicos fundamentados em novos paradigmas de natureza intrinsecamente multidisciplinar. A descoberta de novos fármacos de diversas classes terapêuticas tem proporcionado melhorias significativas na qualidade de vida das diversas populações no mundo.^{1,2} O papel relevante da química medicinal nos processos inovativos da gênese planejada de fármacos é preservado ao longo dos anos nas várias interfaces e conexões entre a química e a biologia. Em particular, os métodos em quimio- e bioinformática têm sido amplamente empregados no processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos fármacos, encontrando grande aplicação em suas etapas iniciais, incluindo a identificação, seleção e otimização de moléculas bioativas candidatas a novas entidades químicas (NCEs, do inglês, *New Chemical Entities*).³ A integração de métodos computacionais avançados ao trabalho químico e biológico experimental é essencial para a geração de novas moléculas bioativas qualificadas acerca de uma série complexa de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.^{4,5}

O processo de descoberta e desenvolvimento de NCEs é longo, complexo e envolve altos investimentos.⁶ Desde a concepção até a introdução de um único fármaco no mercado farmacêutico, são estimados entre 12 e 15 anos em P&D, com investimentos totais da ordem de US\$ 500-880 milhões, podendo alcançar, em alguns casos, cifras superiores a US\$ 1 bilhão.⁷⁻¹²

Embora a indústria farmacêutica ocupe um lugar de destaque nos segmentos mais rentáveis do mercado mundial, o número de novos fármacos lançados no mercado diminuiu sensivelmente na última década.¹³⁻¹⁶ Para alcançar as exigências de produtividade impostas pelos elevados níveis de investimentos em P&D de fármacos, as maiores companhias farmacêuticas do mundo têm adotado como uma de suas estratégias principais o investimento em novas tecnologias para a descoberta de fármacos.

A química combinatória e as triagens biológicas automatizadas em larga escala (HTS, do inglês, *High-Throughput Screening*) têm proporcionado grandes

oportunidades para a descoberta de moléculas bioativas com excelentes propriedades farmacodinâmicas.^{17,18} Entretanto, um dos maiores problemas enfrentados nas fases de pesquisa clínica está associado à falta de propriedades farmacocinéticas apropriadas destas moléculas para o desenvolvimento de um novo medicamento. É importante salientar que a fase farmacodinâmica se refere às interações fármaco-receptor responsáveis pelos efeitos farmacológicos dos fármacos, ao passo que a fase farmacocinética se refere ao caminho que um fármaco faz no organismo, englobando processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (do acrônimo ADME). A ação terapêutica dos medicamentos somente é possível pela associação efetiva das fases farmacodinâmica e farmacocinética.

No esquema moderno de P&D de fármacos apresentado na Figura 1, os métodos computacionais avançados têm surgido como ferramentas de notável importância no estudo de propriedades farmacocinéticas. Diversos modelos *in silico* (desenvolvidos em computador), com diferentes níveis de complexidade e capacidade de processamento, têm sido gerados como alternativas úteis frente aos procedimentos experimentais tradicionais (e.g. PAMPA, Caco-2, MDCK, IAM, HDM).^{19,20} A automação, rapidez e menor custo são algumas das vantagens dos métodos *in silico*. Estima-se que os investimentos em tecnologias *in silico* crescerão em torno de 20% até o ano de 2016 e a farmacocinética faz parte destas estimativas.^{21,22}

Embora os estudos de propriedades farmacocinéticas sejam essenciais em P&D de fármacos, os pesquisadores que se dedicam a essas atividades, tanto na academia quanto nas indústrias farmacêuticas, encontram grande dificuldade, pois há pouca disponibilidade de dados padronizados. Com o objetivo de disponibilizar informações farmacocinéticas a comunidade científica brasileira e mundial, a primeira base de dados brasileira para o estudo de propriedades farmacocinéticas, batizada de PK/DB (*Database for Pharmacokinetic Properties*), foi lançada recentemente por nosso grupo no Laboratório de Química Medicinal e Computacional (LQMC) do Instituto de Física de São Carlos (IFSC) da Universidade de São Paulo (USP). A base PK/DB (<http://www.pkdb.ifsc.usp.br>) incorpora dados de alta qualidade de

propriedades farmacocinéticas e físico-químicas de fármacos com elevada diversidade química, pertencendo a várias classes terapêuticas distintas.

Base de Dados PK/DB

CARACTERIZAÇÃO

Os dados de propriedades farmacocinéticas e físico-químicas foram coletados da literatura e de base de dados públicas (http://www.pkdb.ifsc.usp.br/pkdb/literature_src.php), resultando em mais de 1,2 mil fármacos e 2,9 mil valores de propriedades. Os compostos da base são identificados por sua estrutura, fórmula molecular, peso molecular, SMILES, ação farmacológica e propriedades farmacocinéticas. PK/DB também possui um módulo de predição de propriedades de ADME, o qual permite aos usuários submeter seus compostos de interesse para avaliação de propriedades como absorção intestinal humana, biodisponibilidade oral humana, ligação às proteínas plasmáticas, permeabilidade da barreira hemato-encefálica e solubilidade em água.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DA BASE PK/DB

Absorção Intestinal Humana. A absorção intestinal humana (HIA, do inglês, *Human Intestinal Absorption*) é uma propriedade fundamental para que os medicamentos administrados por via oral possam atingir a corrente sanguínea (via sistêmica) dos pacientes em concentrações necessárias para exercer o seu efeito farmacológico.²³ Os valores de HIA presentes na base PK/DB são referentes à percentagem da dose administrada por via oral que alcança a veia porta (Tabela 1).

Biodisponibilidade Oral Humana. A biodisponibilidade oral (F) é uma das propriedades farmacocinéticas mais importantes dos fármacos administrados por via oral. É expressa como o valor percentual da dose administrada por via oral que atinge a circulação sistêmica e torna-se disponível na periferia do sítio alvo de ação.¹⁹ A indústria farmacêutica tem como foco absoluto o desenvolvimento de NCEs que possam ser administradas por via oral.²⁴ PK/DB apresenta centenas de valores de biodisponibilidade associados às estruturas químicas dos fármacos correspondentes (Tabela 1).

Figura 1: Esquema da transição do processo de pesquisa tradicional para o processo moderno de P&D de fármacos. A introdução de métodos *in silico* para o estudo de propriedades farmacocinéticas é uma etapa marcante desta transição.

Tabela 1: Números de valores de propriedades presentes na base PK/DB

Sigla	Propriedade	Valores
HIA	Absorção Intestinal Humana	677
F	Biodisponibilidade Oral Humana	660
PPB	Ligação às Proteínas Plasmáticas	440
BBB	Permeabilidade da Barreira Hemato-Encefálica	200
Vd	Volume de Distribuição	291
Cl	Eliminação Renal	360
T1/2	Meia-Vida	355

Ligação às Proteínas Plasmáticas. Após serem absorvidos, os fármacos alcançam a circulação sistêmica e são rapidamente distribuídos em função da alta diferença de concentração entre sítio de absorção, sangue e tecidos. Porém, a distribuição ocorre de forma desuniforme nos diferentes tecidos. A ligação às proteínas plasmáticas (PPP, do inglês, *Plasma Protein Binding*) exerce um papel central na ação dos medicamentos, afetando diretamente a distribuição dos fármacos livres nos vários tecidos do corpo humano.²⁰ Os valores presentes na base PK/DB (Tabela 1) são relacionados à percentagem de fármaco ligado às proteínas do plasma humano.

Barreira Hemato-Encefálica. Outra propriedade importante em P&D de fármacos é a permeabilidade da barreira hemato-encefálica (BBB, do inglês, *Blood Brain Barrier*), onde células endoteliais firmemente unidas formam uma barreira de transporte para certas substâncias químicas entre os capilares cerebrais e o tecido cerebral.²² Essa propriedade tem fundamental importância para os fármacos que atuam no tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC), como epilepsia, mal de Alzheimer, esquizofrenia e tumores cerebrais. Por outro lado, fármacos que não atuam no SNC devem apresentar limitada capacidade de transpor a BBB, minimizando assim, possíveis efeitos adversos.²⁵ A Tabela 1 apresenta o número de compostos presentes na base PK/DB com valores disponíveis de logBB (logaritmo do valor de BBB).

Volume de Distribuição, Eliminação Renal e Meia-Vida. O volume de distribuição (Vd), a eliminação renal (Cl) e a meia-vida (T1/2) são importantes propriedades

que afetam sensivelmente a ação farmacológica das substâncias bioativas e estão diretamente relacionadas com forma de administração dos medicamentos.²¹ Vd é usado para quantificar a distribuição do fármaco no corpo humano. PK/DB possui 291 valores de Vd (Tabela 1). A Cl é expressa como a percentagem de fármaco absorvido que é eliminada através dos rins e excretada pela urina. PK/DB contém diversos valores de Cl associados a diferentes estruturas químicas (Tabela 1). A meia-vida (T1/2) se refere ao tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade. PK/DB apresenta mais de 300 valores de T1/2 (Tabela 1).

ESTRUTURA E APLICAÇÕES

PK/DB permite a busca de compostos por estrutura química, subestrutura, nome e fórmula molecular, bem como a busca por valor da propriedade farmacocinética específica ou por faixas de valores de propriedades. A informação sobre a isoforma CYP responsável pelo metabolismo de diversos fármacos também é disponível. Os usuários podem ainda empregar uma combinação de diversos critérios (<http://www.pkdb.ifsc.usp.br/manual.pdf>) na busca de informações específicas. Para facilitar a análise, os resultados são mostrados em duas fases distintas. Na primeira fase, o usuário pode escolher o número de compostos a ser exibido no cabeçalho da seção Search e o resultado inicial pode ser organizado de acordo com vários parâmetros da base. A coluna de resultados da primeira fase apresenta a identificação PK/DB (MID), estrutura 2D, nome padrão dos

compostos, SMILES, peso molecular e propriedades farmacocinéticas como mostrado na Figura 2. A segunda fase possibilita ao usuário, através de uma ligação (do inglês, *link*) direta no nome dos compostos, acesso a informações detalhadas da base como estrutura 3D, propriedades farmacocinéticas, propriedades físico-químicas e ação farmacológica.

PREDIÇÃO DE PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A base PK/DB integra cinco modelos *in silico* para a avaliação de propriedades farmacocinéticas e físico-químicas, incluindo biodisponibilidade oral humana, ligação às proteínas plasmáticas, absorção intestinal humana, permeabilidade da barreira hemato-encefálica e solubilidade em água. Os modelos apresentam elevada consistência interna e externa e foram desenvolvidos em nossos laboratórios empregando uma técnica de fragmentos moleculares especializados.^{19,20} Pesquisadores do Brasil e de todo mundo podem

testar suas moléculas em fase de desenvolvimento nos modelos da base PK/DB.

Conclusões

As propriedades farmacocinéticas têm recebido grande atenção da indústria farmacêutica mundial, especialmente nas duas últimas décadas. Devido à importância dos processos de ADME durante os estágios iniciais de P&D de fármacos, avanços significativos vêm sendo realizados no desenvolvimento de novas metodologias nos campos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. A base de dados PK/DB representa notável inovação tecnológica, uma contribuição de grande importância para a ciência brasileira na área de P&D de fármacos. PD/DB é uma base de dados de acesso livre, contando com uma série de funcionalidades que podem ser acessadas em tempo real, de forma simples, rápida e eficaz, basta que o usuário tenha um computador comum e acesso a internet.

Figura 2: PK/DB é a primeira base de dados de propriedades farmacocinéticas brasileira. (a) Uma visão geral da arquitetura do sistema da base PK/DB. (b) Esquema ilustrativo das etapas de busca e análise de resultados.

REFERÊNCIAS

1. Caprino, L.; Russo, P.; *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 999.
2. Yago, G.; Amram, M.; Magula, T.; *Drug Discov. Dev.* **2006**, *12*, 22.
3. Guido, R. V. C.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D.; *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 37.
4. Jónsdóttir, S. Ó.; Jorgensen, F. S.; Brunak, S.; *Bioinformatics* **2005**, *21*, 2145.
5. Andricopulo, A. D.; Montanari, C. A.; *Mini Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 585.
6. Berndt, E. R.; Gottschalk, A. H. B.; Philipson, T. J.; Strobeck, M. W.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 545.
7. DiMasi, J. A.; Hansen, R. W.; Grabowski, H. G.; *J. Health Econ.* **2003**, *22*, 151.
8. Lombardino, J. G.; Lowe III, J. A.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 853.
9. Boston Consulting Group. A revolution in R&D: how genomics and genetics are transforming the biopharmaceutical industry. (Boston, Massachusetts, **2001**, http://www.bcg.com/publications/files/eng_genomicsgenetics_rep_11_01.pdf)
10. Netterwald, J.; *Drug. Discov. Dev.* **2006**, *12*, 17.
11. Couzin, J.; *Science* **2005**, *309*, 728.
12. Fee, R.; *Drug Discov. Dev.* **2007**, *3*, 32.
13. Avorn, J.; *Science* **2005**, *309*, 669.
14. McGee, P.; *Drug Discov. Dev.* **2006**, *9*, 16.
15. Hoag, H.; *Nature* **2006**, *440*, 1084.
16. Mervis, J.; *Science* **2005**, *309*, 721.
17. Emilsson, V.; *Nature* **2008**, *452*, 423.
18. Shaffer, C.; *Drug Discov. Dev.* **2008**, *5*, 36.
19. Moda, T. L.; Montanari, C. A.; Andricopulo, A. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7738.
20. Moda, T. L.; Montanari, C. A.; Andricopulo, A. D.; *Lett. Drug. Des. Discov.* **2007**, *4*, 502.
21. van de Waterbeemd, H.; Gifford, E.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 192.
22. Cecchelli, R.; Berezowski, V.; Lundquist, S.; Culot, M.; Renftel, M.; Dehouck, M. P.; Fenart, L.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 650.
23. Linnankoski, J.; Ranta, V. P.; Yliperttula, M.; Urtt, A.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, *34*, 129.
24. Leeson, P. D.; Springthorpe, B.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 881.
25. Bryan, J.; *Pharm. J.* **2004**, *273*, 475.

Tiago L. Moda¹ e Adriano D. Andricopulo^{*1}

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional. Grupo de Cristalografia. Instituto de Física de São Carlos - IFSC/USP, Caixa Postal 369 – Av. Trabalhador São Carlense, 400, CEP: 13560-590 - São Carlos/SP

*E-mail: aandrico@ifsc.usp.br