



SEI-SICITE

2023

Propriedades farmacocinéticas de ácidos cinâmicos e de seus zincatos correspondentes visando fármacos anti-*Helicobacter pylori*

Pharmacokinetic properties of cinnamic acids and their corresponding zincates for anti-*Helicobacter pylori* drug development

Patrik Y. Aoyague¹, Isaac F. Machado², Stefhanie M. Oliveira³, Adriano L. Romero⁴,
Rafaelle B. Romero⁵

RESUMO

A pesquisa e desenvolvimento de fármacos tem dedicado esforços na busca por novas substâncias bioativas capazes de erradicar a bactéria *Helicobacter pylori*. Entre as opções pesquisadas estão o uso de fenilpropanóides, tais como cinamatos, e de zincatos derivados de substâncias bioativas, tais como fármacos comerciais. Nesse contexto, no presente trabalho avaliou-se, por meio de estudos computacionais, a potencialidade farmacêutica dos ácidos cinâmico (1), 4-metoxicinâmico (2), 3,4-dimetoxicinâmico (3) e 3,4,5-trimetoxicinâmico (4) e de seus zincatos correspondentes (5-8). O uso da ferramenta ADMETlab permitiu calcular muitas propriedades relacionadas aos processos de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade dos ácidos cinâmicos (1-4) e de seus zincatos correspondentes (5-8). No total foram calculadas 13 propriedades físico-químicas e 28 modelos relacionados aos processos ADMET, que precisam ser melhor explorados. Os dados de metabolização, por exemplo, sugerem que o zincatos são mais metabolizados do que os ácidos cinâmicos de partida, fato que alerta para possibilidades de efeitos indesejáveis decorrentes dos metabólitos produzidos.

PALAVRAS-CHAVE: Estudos computacionais; propriedades ADMET; Química Farmacêutica.

ABSTRACT

The research and development of pharmaceuticals have dedicated efforts to the search for new bioactive substances capable of eradicating the *Helicobacter pylori* bacterium. Among the researched options are phenylpropanoids, such as cinnamates, and zincates derived from bioactive substances, such as commercial drugs. In this context, the present study evaluated, through computational studies, the pharmaceutical potential of cinnamic acids (1), 4-methoxycinnamic acid (2), 3,4-dimethoxycinnamic acid (3), and 3,4,5-trimethoxycinnamic acid (4), and their corresponding zincates (5-8). The ADMETlab tool allowed the calculation of various properties related to the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity of cinnamic acids (1-4) and their corresponding zincates (5-8). In total, 13 physicochemical properties and 28 models related to ADMET processes were calculated, which need to be further explored. For instance, the metabolism data suggest that zincates are more metabolized than the starting cinnamic acids, which raises concerns about potential undesirable effects resulting from the produced metabolites.

KEYWORDS: Computational studies; ADMET properties; Pharmaceutical Chemistry.

INTRODUÇÃO

Os fenilpropanóides, como os ácidos cinâmico e 4-metoxicinâmico, podem atuar no tratamento de patologias gastroduodenais causadas pela bactéria *Helicobacter pylori*

¹ Bolsista do CNPq. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: aoyague@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 3028350725143047.

² Bolsista do CNPq. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: isaacfelipe99@gmail.com. ID Lattes: 0000914906135387.

³ Bolsista do CNPq. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: stefhaniemondini@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 7110038198975065.

⁴ Docente do Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: adrianoromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 9305249774964216.

⁵ Docente Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: rbromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 4304428333843056.



(SAAD et al., 2016). Uma dessas patologias é o câncer gástrico e o maior fator de risco para o surgimento desse carcinoma é a infecção crônica causada pela bactéria *H. pylori*. (CUNHA et al., 2021). Esse é um tema de grande importância no contexto da saúde pública, tendo extrema relevância estudar os esquemas terapêuticos da erradicação da infecção por essa bactéria (ALIPOUR, 2020). De acordo com Robinson e Atherton (2021), após décadas de colonização persistente e inflamação crônica da mucosa, a *H. pylori* causa ulceração gástrica e duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfoma do Tecido Linfóide Associado à Mucosa (MALT, do inglês *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*).

Além do uso dos ácidos cinâmico e 4-metoxicinâmico, pode-se destacar a aplicação de íons de zinco no tratamento de patologias gastroduodenais causadas por *H. pylori*. Em estudos feitos sobre complexos de zinco com diversos fármacos, como acexamato (RODRÍGUEZ; DÍAZ, 1994) e naproxeno (JAROSZ et al., 2017), observou-se que a utilização de zinco tornou possível a redução das lesões gástricas sem alterar a atividade anti-inflamatória dos fármacos. Além disso, foi capaz de limitar reações adversas, aumentar a seletividade para certas doenças, acelerar a cicatrização de feridas e reduzir a dose do fármaco para desempenhar a mesma ação farmacológica. Sendo assim, sínteses de complexos de zinco a fim de se obter novos candidatos a fármacos com efeitos terapêuticos otimizados têm sido realizadas.

No que diz respeito ao processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de novos fármacos, as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e possibilidade de forma farmacêutica são importantes e devem ser consideradas para estudos em Química Medicinal. Em relação aos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, ferramentas computacionais aliadas a testes *in vitro* permitem evidenciar a potencialidade farmacêutica e limitações de uso da substância em desenvolvimento. Nesse contexto, no presente trabalho avaliou-se, por meio de estudos computacionais, a potencialidade farmacêutica dos ácidos cinâmico, 4-metoxicinâmico, 3,4-dimetoxicinâmico e 3,4,5-trimetoxicinâmico e de seus zínatos correspondentes.

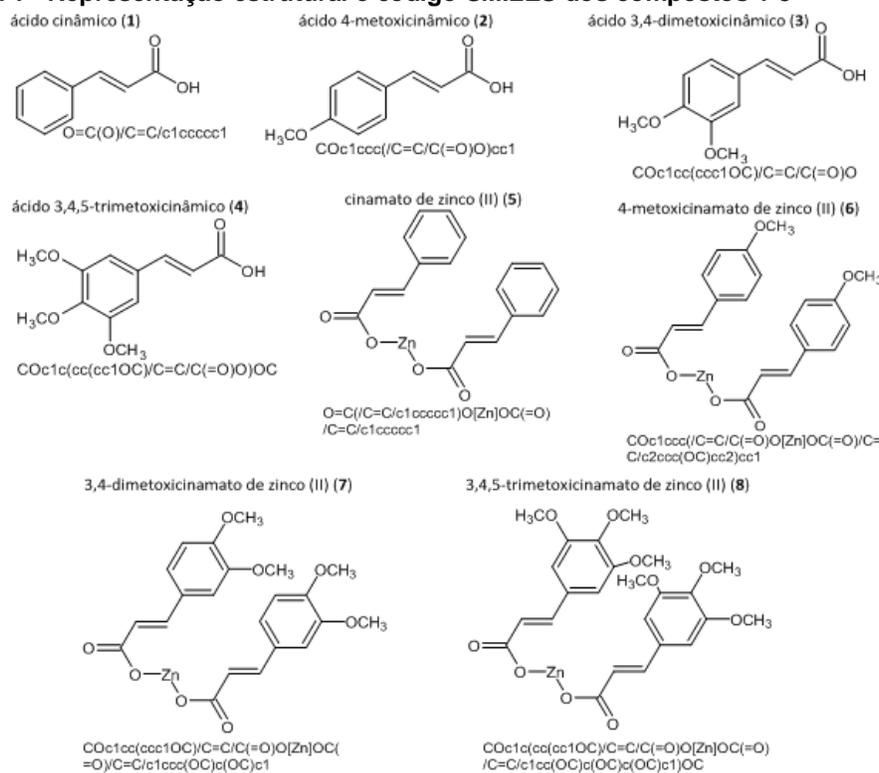
METODOLOGIA

No presente trabalho as propriedades farmacocinéticas dos compostos dos ácidos cinâmicos **1-4** e dos seus zínatos correspondentes **5-8** foram estudados utilizando os dados estruturais e código SMILES indicados na Figura 1. As propriedades ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade) dos compostos **1-8** foram determinadas utilizando a ferramenta ADMETlab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com>). Essa ferramenta determina também 13 propriedades físico-químicas importantes a serem consideradas no processo de P&D de novos fármacos: (i) **nHA**: Número de aceitadores de ligações de hidrogênio. Soma de todos os O e N. Ótimo: 0~12; (ii) **nHD**: Número de doadores de ligações de hidrogênio. Soma de todos os OHs e NHs. Ótimo: 0~7; (iii) **nRot**: Número de ligações rotativas. Ótimo: 0~11; (iv) **nRing**: Número de anéis. Conjunto mais pequeno de anéis mais pequenos. Ótimo: 0~6; (v) **MaxRing**: Número de átomos no maior anel. Número de átomos envolvidos no maior anel do sistema. Ótimo: 0~18; (vi) **nHet**: Número de heteroátomos. Número de átomos que não são de carbono (incluindo hidrogênios). Ótimo: 1~15; (vii) **fChar**: Carga formal. Ótimo: -4 ~4; (viii) **nRig**: Número de ligações rígidas. Número de ligações não flexíveis, em oposição às ligações rotativas. Ótimo: 0~30; (ix) **Flexibilidade**: Flexibilidade = nRot / nRig; (x) **Centros estéreo**: Número de estereocentros. Ótimo: ≤ 2; (xi) **TPSA**: Área de superfície polar topológica. Ótimo: 0~140; (xii) **logS**: O



logaritmo do valor da solubilidade aquosa. O primeiro passo no processo de absorção do fármaco é a desintegração do comprimido ou da cápsula, seguida da dissolução do fármaco ativo. A baixa solubilidade é prejudicial a uma boa e completa absorção oral, pelo que a medição precoce desta propriedade é de grande importância na descoberta de medicamentos. Interpretação dos resultados: A solubilidade prevista de um composto é dada como o logaritmo da concentração molar (log mol/L). Os compostos no intervalo de -4 a 0,5 log mol/L serão considerados adequados; (xiii) **logP**: O logaritmo do coeficiente de distribuição n-octanol/água. O log P possui uma posição de liderança com um impacto considerável na permeabilidade da membrana e na ligação hidrofóbica a macromoléculas, incluindo o receptor-alvo, bem como outras proteínas como proteínas plasmáticas, transportadores ou enzimas metabolizadoras. Interpretação dos resultados: O logP previsto de um composto é dado como o logaritmo da concentração molar (log mol/L). Os compostos no intervalo de 0 a 3 log mol/L serão considerados adequados; (xiv) **logD7.4**: O logaritmo dos coeficientes de distribuição n-octanol/água a pH = 7,4. Para exercer um efeito terapêutico, um fármaco tem de entrar na circulação sanguínea e depois chegar ao local de ação. Assim, um fármaco elegível necessita normalmente de manter um equilíbrio entre a lipofilicidade e a hidrofilicidade para se dissolver no fluido corporal e penetrar eficazmente na biomembrana. Por conseguinte, é importante estimar os coeficientes de distribuição n-octanol/água a valores de pH fisiológico (logD7,4) para compostos candidatos na fase inicial da descoberta de fármacos. Interpretação dos resultados: O logD7.4 previsto de um composto é dado como o logaritmo da concentração molar (log mol/L). Os compostos na gama de 1 a 3 log mol/L serão considerados adequados.

Figura 1 - Representação estrutural e código SMILES dos compostos 1-8



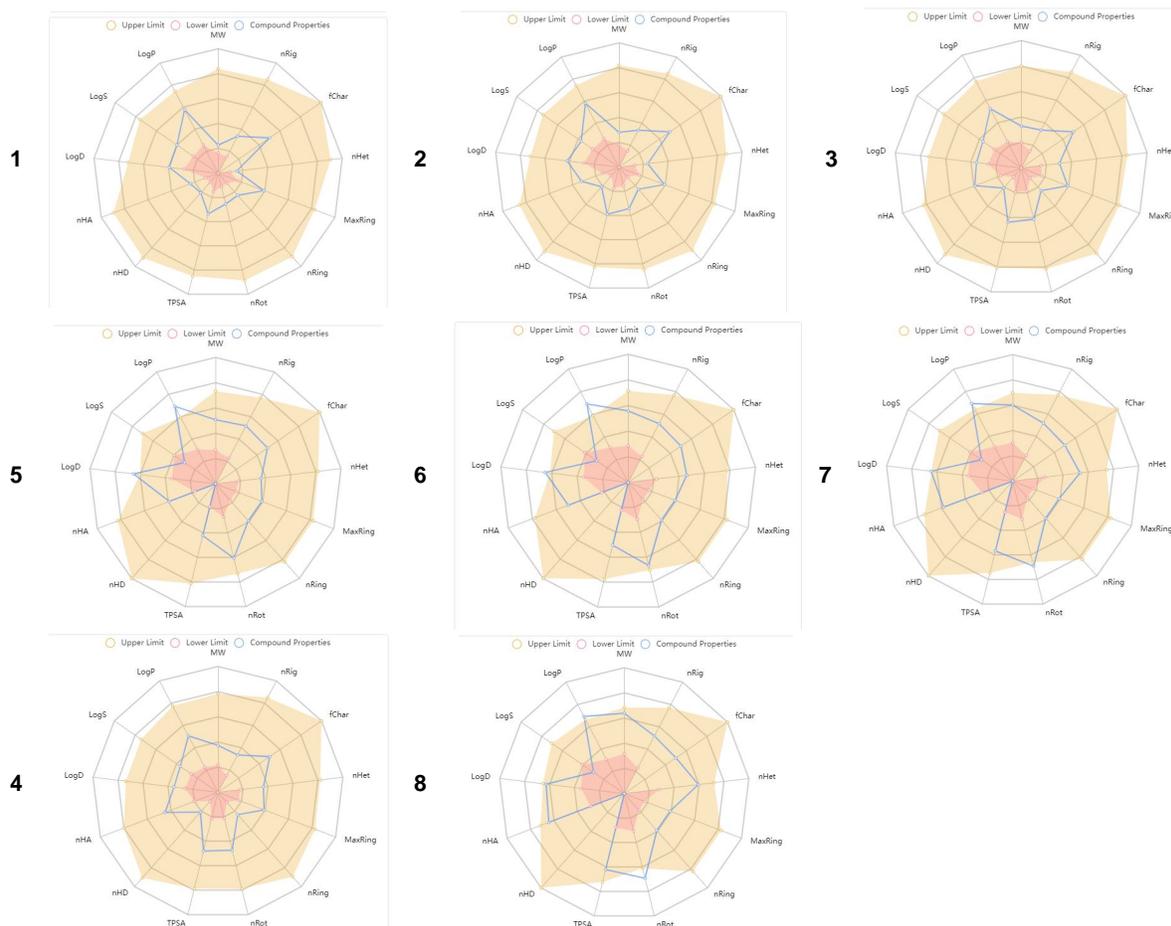
Fonte: Elaborado pelos autores (2023).



RESULTADOS E DISCUSSÕES

As propriedades moleculares dos ácidos **1-4** e dos zincatos **5-8** correspondentes foram calculadas na ferramenta ADMETlab 2.0. A ferramenta calcula 13 propriedades físico-químicas importantes para a atuação de substâncias bioativas. Na Figura 1, utilizando um gráfico de radar, são apresentados os limites superiores (rosa escuro) e inferiores (rosa claro) para cada uma das propriedades avaliadas, assim como as propriedades calculadas para a substância de interesse (linha azul).

Figura 2 - Propriedades moleculares, calculadas na ferramenta ADMETlab, dos compostos 1-8



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Entre as propriedades calculadas estão as relacionadas à biodisponibilidade oral, propriedade de suma importância para o contexto de fármacos de administração oral (LIPINSKI et al., 2001). É possível observar que, nenhuma das substâncias avaliadas violam às regras dos cinco de Lipinski, o que sugere que ambas terão boa biodisponibilidade oral. Algumas propriedades farmacocinéticas relacionadas aos processos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade das substâncias **1-8** são apresentadas na Tabela 1. Em relação à capacidade de absorção, apenas os compostos **4** e **8** demonstraram desempenho favorável em todos os parâmetros avaliados, sugerindo que exibem uma



absorção superior quando comparados aos demais compostos mencionados. Vale destacar que todos os compostos obtiveram resultados positivos no que concerne à permeabilidade em células Caco2, à permeabilidade em células do rim canino de MadinDarby (MDCK) e à absorção intestinal humana (HIA).

Tabela 1 - Propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) dos compostos 1-8

Parâmetros	1	2	3	4	5	6	7	8
Absorção								
Caco-2 permeabilidade	-4,65	-4,62	-4,61	-4,62	-4,76	-4,70	-4,75	-4,72
MDCK permeabilidade	1,40 E ⁻⁰⁵	1,10 E ⁻⁰⁵	1,00 E ⁻⁰⁵	1,10 E ⁻⁰⁵	1,80 E ⁻⁰⁵	2,80 E ⁻⁰⁵	3,80 E ⁻⁰⁵	3,70 E ⁻⁰⁵
HIA	---	---	---	---	---	---	---	---
F _{20%}	---	---	---	---	---	---	---	---
F _{30%}	-	++	+	---	+++	+++	++	--
Distribuição								
PPB	79,7 %	80,8 %	74,5 %	61,3 %	91,9 %	91,5 %	82,7 %	60,1 %
VD	0,25	0,22	0,25	0,33	0,74	0,57	0,50	0,60
Fu	9,46 %	8,53 %	14,13 %	19,01 %	2,54 %	2,72 %	8,28 %	25,6 %
Metabolização								
Inibidor CYP1A2	--	--	--	---	+++	+++	+++	++
Substrato CYP1A2	---	---	++	+++	---	--	++	+++
Inibidor CYP2C19	---	---	---	---	+++	+++	+++	+++
Substrato CYP2C19	---	---	---	---	---	---	+	++
Inibidor CYP2C9	---	---	---	---	+++	+++	+++	+++
Substrato CYP2C9	++	++	++	+	+++	+++	+++	+++
Inibidor CYP2D6	---	--	---	---	-	-	-	--
Substrato CYP2D6	--	-	-	--	---	++	++	++
Inibidor CYP3A4	---	---	---	---	++	++	+++	++
Substrato CYP3A4	---	---	---	---	--	-	+	++
Excreção								
CL	2,795	4,341	7,898	7,440	6,024	6,872	9,185	7,926
T _{1/2}	0,855	0,835	0,904	0,904	0,396	0,205	0,746	0,758
Toxicidade								
Toxicidade AMES	---	-	---	---	-	+++	-	---
Toxicidade oral aguda em ratos	---	---	---	---	---	---	-	+
Sensibilização cutânea	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
Carcinogenicidade	---	--	++	-	--	-	--	---
Corrosão ocular	+++	+++	+	+	+++	++	--	---
Irritação ocular	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+
Toxicidade respiratória	--	++	--	--	++	+	++	++

Nota: Caco-2 permeabilidade: pobre (vermelho) < - 5,15 log cm/s > excelente (verde); MDCK permeabilidade = pobre (vermelho) < 2 x 10⁻⁶ cm/s > excelente (verde). HIA = absorção intestinal humana; PPB = Ligação de proteínas plasmáticas = excelente (verde) ≤ 90% > pobre (vermelho); VD = volume de distribuição = 0,04-20 L/kg excelente (verde); Fu = fração do fármaco não ligada no plasma = pobre (vermelho) < 5% ≥ excelente (verde); CL = depuração de um fármaco = baixo (vermelho) < 5 ml/min/kg ≥ excelente (verde); T_{1/2} = é a meia-vida de um fármaco = 0-0,3: excelente; 0,3-0,7: médio e 0,7-1,0 baixo.

Para os pontos de classificação, os valores de probabilidade de predição são transformados em seis símbolos: 0-0,1 (---) baixa (verde); 0,1-0,3 (--) baixa (verde); 0,3-0,5 (-) média (amarelo); 0,5-0,7 (+) média (amarelo); 0,7- 0,9 (++) alta (vermelho); e 0,9-1,0 (+++) alta (vermelho).

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).



CONCLUSÃO

O uso da ferramenta ADMETlab permitiu calcular muitas propriedades relacionadas aos processos de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade dos ácidos cinâmicos (1-4) e de seus zínatos correspondentes (5-8). No total foram calculadas 13 propriedades físico-químicas e 28 modelos relacionados aos processos ADMET, que precisam ser melhor explorados. Os dados de metabolização, por exemplo, sugerem que o zínatos são mais metabolizados do que os ácidos cinâmicos de partida, fato que alerta para possibilidades de efeitos indesejáveis decorrentes dos metabólitos produzidos.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa e a UTFPR pelo auxílio financeiro.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- ALIPOUR, M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-induced gastric cancer. **Journal of Gastrointestinal Cancer**, v. 52, n. 1, p. 23-30, 2020.
- CUNHA, E. S.; CHEN; X.; SANZ-GAITERO, M.; MILLS, D. J.; LUECKE, H. Cryo-EM structure of Helicobacter pylori urease with an inhibitor in the active site at 2.0 Å resolution. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2021.
- JAROSZ, M.; SZKARADEK, N.; MARONA, H.; NOWAK, G.; MLYNIEC, K.; LIBROWSKI, T. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. **Inflammopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 653-663, 2017.
- LIPINSKI, C. A. LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1, p. 3-25, 2001.
- ROBINSON, K.; ATHERTON, J. C. The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 16, p. 123-144, 2021.
- RODRÍGUEZ, S. A.; DÍAZ, R. M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. **The Journal of Rheumatology**, v. 6, n. 21, p. 927-933, 1994.
- SAAD, G., A.; LÉDA, P. H. O.; SÁ, I. M.; SEIXLACK, A. C.C. **Fitoterapia Contemporânea: tradição e ciência na prática clínica**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.