colloquium exactarum

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E INTERAÇÃO DE HÍBRIDOS DE IBUPROFENO E PRODUTOS NATURAIS COM PROSTAGLANDINA G/H SINTASE 2

PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND INTERACTION OF HYBRIDS OF IBUPROFEN AND NATURAL PRODUCTS WITH PROSTAGLANDIN G/H SYNTHASE 2

Adriano L. Romero, João Pedro de A. Souza, Rafaelle B. Romero

Departamento Acadêmico de Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, câmpus Campo Mourão. E-mail: adrianoromero@utfpr.edu.br

RESUMO - O ibuprofeno, além de possuir propriedades benéficas, causa sérios efeitos colaterais, que vão desde ulcerações gastrointestinais até hemorragias. Estes efeitos indesejados estimulam a pesquisa & desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais eficazes e menos prejudiciais à saúde humana. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo *in silico* visando avaliar propriedades farmacocinéticas, efeitos tóxicos e interação de três ibuprofenatos derivados de produtos naturais com a enzima prostaglandina G/H sintase 2. Os ibuprofenatos de anisila, de timila e de eugenila apresentaram propriedades moleculares e toxicidade (baixa ou nula) esperadas para substâncias bioativas candidatas a fármacos. Além disso, observou-se que os ibuprofenatos avaliados apresentaram maior energia de interação com a prostaglandina G/H sintase 2 e orientação de ancoragem semelhante ao fármaco ibuprofeno.

Palavras-chave: ibuprofeno; *docking molecular*; prostaglandina G/H sintase 2.

ABSTRACT - Ibuprofen, in addition to having beneficial properties, cause serious side effects, ranging from gastrointestinal ulcerations until bleeding. These unwanted effects stimulate the research & development of new and more effective therapeutic agents and less harmful to human health. In this context, the aim of this study was to conduct an in silico study to evaluate pharmacokinetics properties, toxic effects and interaction of ibuprofenates derived from natural products with prostaglandin G/H synthase 2. The anisyl, thymil and eugenyl ibuprofenates showed molecular properties and low or no toxicity, expected for bioactive substances with potential drug candidates. Furthermore, it was observed that the ibuprofenates evaluated had higher interaction energy with the prostaglandin G/H synthase 2 in a similar orientation to ibuprofen drug.

Keywords: ibuprofen; docking molecular; prostaglandin G/H synthase 2.

Recebido em: 17/08/2014
Revisado em: 27/08/2014
Aprovado em: 01/09/2014

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (FAINEs) são os agentes terapêuticos mais utilizados atualmente. Os FAINEs são medicamentos para tratamentos sintomáticos inesperados específicos, não interferindo na história natural das doenças inflamatórias. Entre os representantes desta classe de fármacos destacam-se os derivados do ácido 2-arilpropiônico, tais como o cetoprofeno, o naproxeno e o ibuprofeno (CASAGRANDE et al., 2011).

O ibuprofeno e outros ácidos 2-arilpropiônicos, contém um centro estereogênico na posição α ao grupo ácido carboxílico. Como tal, há dois enantiômeros possíveis do ibuprofeno que podem apresentam efeitos biológicos e metabolismo diferenciado para cada enantiômero. Estudos farmacológicos in vitro e *in vivo* demonstraram que o (*S*)-(+)-ibuprofeno (dexibuprofeno) é o enantiômero farmacologicamente ativo. No entanto, testes *in vivo* revelaram a existência de um isomerase (2-arilpropionil-CoA epimerase) que converte o (*R*)-ibuprofeno ao isômero ativo (*S*)-ibuprofeno (CHEN et al., 1991; TRACY; HALL, 1992; REICHEL et al., 1997).

O uso crônico de AINEs, incluindo os derivados do ácido propiônico, pode provocar toxicidade gastrointestinal (LANZA, 1998), desencadeando ulcerações gastrointestinais até hemorragias. Os danos gastrointestinais provocadas pelos FAINEs é geralmente atribuída a dois fatores: i) irritação local pela função ácido carboxílico, comum em muitos FAINEs e ii) produção diminuída de prostaglandinas no tecido, que possui função fisiológica citoprotetora para manter a saúde gastrointestinal e homeostase (GRANGEIRO et al., 2008; SMITH et al., 1998; HAWKEY et al., 2000). Estes efeitos indesejados estimulam a pesquisa & desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais eficazes e menos prejudiciais à saúde humana (WERMUTH, 2004). Uma alternativa relativamente simples, explorada por diferentes pesquisadores, é a derivatização do grupo funcional ácido carboxílico presente na maioria dos FAINEs que fornecem, geralmente, um anti-inflamatório mais potente e com efeito ulcerogênico reduzido (KALGUTKAR et al., 2000; DUFLOS et al., 2001).

O uso de novos candidatos a fármacos, depende, principalmente, de suas propriedades farmacocinética e farmacodinâmica (KOVAČEVIĆ et al., 2014). A fase farmacocinética inclui a absorção, distribuição, metabolismo, e eliminação (ADME) do fármaco. Desta forma, a triagem e a otimização das propriedades ADME na fase inicial do processo de desenvolvimento de fármacos têm sido amplamente recomendada (WANG; SKOLNIK, 2009).

Métodos que permitem avaliar de forma rápida as propriedades ADME economizam tempo e despesas no processo de desenvolvimento de fármacos. No entanto, devido à natureza complexa destas propriedades e ao tempo demandado nos procedimentos experimentais, estas propriedades não são avaliadas por triagem experimental. Por isso, foram desenvolvidos um elevado número de modelos computacionais (*in silico*) que permitem determinar propriedades ADME (HOU; WANG, 2008; TETKO et al., 2006). De acordo com a análise de novos candidatos a fármacos observa-se que, durante o processo de desenvolvimento, as principais causas de falhas são pobres propriedades ADME (~ 50-60%) e efeitos adversos (~ 30%) (KOVAČEVIĆ et al., 2014; HOU, 2007).

No contexto apresentado, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo *in silico*, com três híbridos de ibuprofeno e produtos naturais (Figura 1), visando avaliar propriedades farmacocinéticas, efeitos tóxicos e inibição da enzima prostaglandina G/H sintase 2.

Os híbridos foram idealizados baseando-se no estudo de Zhao et al. (2005), que defendem a ideia de que o híbrido ibuprofeno-eugenol apresentaria efeitos sinergéticos das duas substâncias isoladas e ainda ocasionaria menor irritação gastrointestinal.

2 METODOLOGIA

Os ibuprofenatos foram sintetizados, em trabalho anterior, utilizando metodologia reportada por Casagrande et al. (2011): Ibuprofeno (1,030 g, 5,0 mmol), diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,29 g, 6,25 mmol) e quantidade catalítica de *N*,*N*-dimetilaminopiridina foram adicionados a uma solução de álcool anísico/timol/eugenol (5,00 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 24 horas. Após o período indicado, a solução foi filtrada para remoção da diciclohexiluréia e o solvente removido em um rotaevaporador.

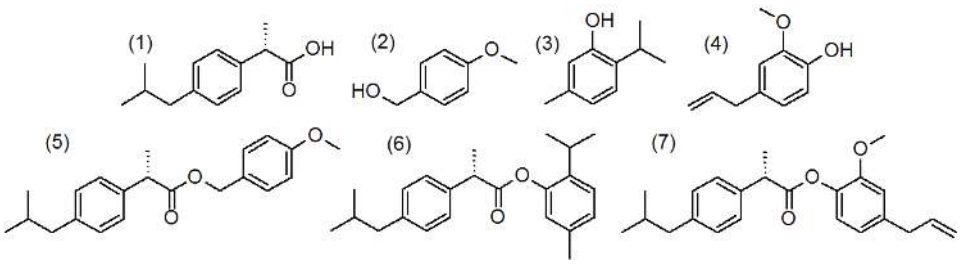

Figura 1. Estrutura molecular do ibuprofeno (**1**), álcool anísico (**2**), timol (**3**), eugenol (**4**), ibuprofenato de anisila (**5**), ibuprofenato de timila (**6**) e ibuprofenato de eugenila (**7**).

Para a realização dos estudos *in silico* utilizou-se as estruturas moleculares das substâncias apresentadas na figura 1.

As propriedades moleculares foram calculadas, com base em descritores moleculares utilizando a regra dos cinco de Lipinski, utilizando o servidor Molinspiration Online Property Calculation Toolkit (www.molinspiration.com/). A regra dos cinco de Lipinski estabelece alguns parâmetros estruturais relevantes para a predição do perfil de biodisponibilidade oral, que está associada à absorção e a permeabilidade de possíveis fármacos: (a) número de grupos aceptores de ligação hidrogênio (nALH) menor ou igual a 10; (b) número de grupos doadores de ligação hidrogênio (nDLH) menor ou igual a 5; (c) massa molecular (MM) menor ou igual a 500 g/mol; (d) coeficiente de partição octanol-água (miLog P) menor ou igual a 5; (e) área de superfície polar topológica (TSPA) menor ou igual a 140 $Å^2$. Moléculas que violam mais do que uma destas regras podem ter problemas de biodisponibilidade oral.

A toxicidade teórica foi avaliada utilizando o servidor Osiris Property Explorer (www.organicchemistry.org/prog/peo/). Este servidor está fundamentado no uso de base de dados contendo fragmentos distintos, gerados a partir da quebra das ligações simples das moléculas, que estão associados a uma classificação de similaridade a fármacos (*drug-likeness*). A avaliação *in silico* da toxicidade de substâncias neste servidor inclui efeitos mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre a reprodução. O *drug-score* é um parâmetro que combina os valores obtidos de *drug-likeness*, cLogP, logS, massa molar e riscos toxicológicos em um único valor, de modo a avaliar se a substância tem potencial para se tornar um fármaco ou não. O servidor indica através de um esquema de cores (vermelho = alto risco, amarelo = risco moderado e verde = sem risco) se a substância avaliada apresenta propriedades desejáveis ou indesejáveis. Valores de *drug-score* entre 0,1 e 1,0 e um valor positivo para *drug-likeness* indicam que a substância avaliada contém grupos frequentes em medicamentos comerciais.

O *docking molecular* visando estudar a orientação e a afinidade dos ligantes com a prostaglandina G/H sintase 2 foi realizado no software *i*GEMDOCK 2.1. A estrutura completa da enzima prostaglandina G/H 2 (PDB 1CVU) foi carregada utilizando, na seção "*Prepare Binding Site*", a opção "*by bonded ligand*" e um raio de 8,0 Å ao redor da cavidade na qual encontra-se ancorado o ligante cristalográfico (ácido araquidônico). Os arquivos dos ligantes foram carregados em formato ".mol". As estruturas dos ligantes (figura 1) foram previamente otimizadas, a partir de cálculos de mecânica molecular, baseado no campo de força MMFF94,

utilizando o software Marvin Sketch 6.1.7. Os parâmetros foram ajustados para "*Stable docking*", em que a população foi definida como 300, as gerações como 80 e o número de soluções como 10. As configurações padrão foram mantidas na seção "*Scoring function*". Em seguida, o *i*GEMDOCK gera os perfis de interação enzima-ligante de acordo com suas interações eletrostática (E), ligação de hidrogênio (H) e interações de van der Waals (V). Com base nestes perfis e nas estruturas dos ligantes, o *i*GEMDOCK infere as interações farmacológicas e agrupa os ligantes para a análise pós-triagem. Finalmente, os ligantes são classificados e visualizados pela combinação das interações farmacológicas e das energias envolvidas (BALAVIGNESH et al., 2013). No dendograma obtido as interações de van der Waals e as ligações de hidrogênio são coloridas em verde quando a energia for menor que -4,0 e -2,5 kcal/mol, respectivamente.

3 RESULTADOS

As propriedades moleculares dos compostos **5**-**7** (híbridos de ibuprofeno e produtos naturais) e de seus precursores **1**-**4**, calculadas no servidor Molinspiration, são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Propriedades moleculares calculadas no servidor Molinspiration.

Composto	miLogP	TSPA	MM	nALH	nDLH	nviolações
1	3,463	37,299	206,29	2	1	0
2	1,332	29,462	138,17	2	1	0
3	3,342	20,228	150,22	1	1	0
4	2,100	29,462	164,20	2	1	0
5	5,090	35,539	326,44	3	0	1
6	6,599	26,305	338,41	2	0	1
7	5,597	35,539	352,47	3	0	1

miLogP: coeficiente de partição octanol-água; **TPSA:** área de superfície polar topológica; **MM:** massa molecular; **nALH:** número de grupos aceptores de ligação hidrogênio; **nDLH:** número de grupos doadores de ligação hidrogênio; **nviolações:** número de violações à regra dos cinco de Lipinski.

Os efeitos tóxicos teóricos e os parâmetros *drug-likeness* e *drug-score* dos compostos **1**-**7**, calculados no servidor Osiris, são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Predição de toxicidade determinadas no servidor Osiris.

Composto	Toxicidade				*Drug-likeness*	*Drug-score*
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução		
1	alto risco	sem risco	sem risco	alto risco	3,97	0,31
2	moderado	sem risco	alto risco	sem risco	- 5,10	0,23
3	alto risco	sem risco	sem risco	alto risco	- 3,02	0,17
4	alto risco	alto risco	alto risco	sem risco	- 2,78	0,11
5	sem risco	sem risco	moderado	sem risco	- 0,38	0,33
6	sem risco	sem risco	sem risco	sem risco	- 0,07	0,28
7	moderado	moderado	moderado	sem risco	2,06	0,22

A energia e a orientação das interações dos compostos **1**-**7** com a enzima prostaglandina G/H sintase 2 (PDB 1CVU) foram estudadas utilizando o software *i*GEMDOCK 2.1. Os valores de energia de interação enzima - ligante são apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Energias, calculadas no programa *i*GEMDOCK, envolvidas na interação prostaglandina G/H sintase 2 (PDB 1CVU) - ligante (compostos **1**-**7**).

Composto	Energia em kcal/mol			
	Total	van der Waals	Ligações de Hidrogênio	Eletrostática
1	-80,92	-61,77	-15,66	-3,49
2	-65,47	-53,01	-12,46	0,00
3	-63,83	-50,03	-13,80	0,00
4	-67,74	-64,24	-3,5	0,00
5	-114,13	-96,91	-17,22	0,00
6	-101,17	-88,62	-12,55	0,00
7	-119,13	-107,13	-12,00	0,00

Os resultados obtidos no *i*GEMDOCK foram explorados utilizando análise de agrupamento hierárquico. A figura 2 apresenta o dendograma obtido para as interações da enzima prostaglandina G/H sintase 2 - ligantes (compostos **1**-**7**).

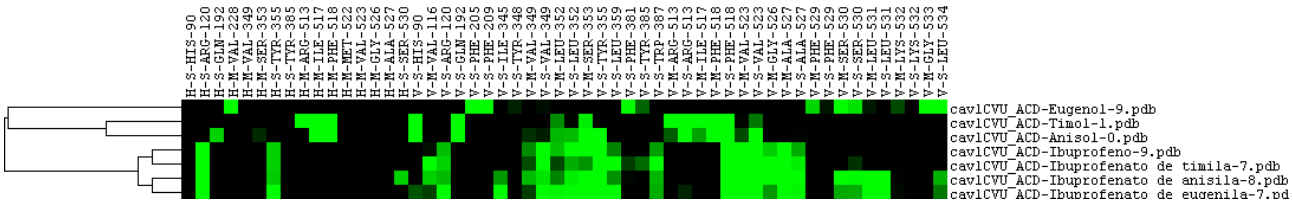

Figura 2. (**a**) Agrupamento hierárquico do perfil de interação dos ligantes por ranking farmacológico e de energia. (**b**) O "gene matriz" exibe perfil de interações dos ligantes com a enzima prostaglandina G/H sintase 2 (PDB 1CVU). M e S indicam que o resíduo pertence à cadeia principal ou à cadeia lateral, respectivamente.

5 DISCUSSÕES

Vale ressaltar que, apesar do trabalho ser de cunho teórico-computacional, todos os compostos avaliados foram sintetizados e tiveram a identidade estrutural confirmada. Os ibuprofenatos **5**-**7**, utilizados neste trabalho, foram obtidos a partir de esterificação de Steglich, utilizando *N*,*N*-dicicloexilcarbodiimida como reagente de acoplamento e *N*,*N*-dimetilaminopiridina como catalisador.

A partir da análise da tabela 1 observa-se que os ibuprofenatos de anisila (**5**), de timila (**6**) e de eugenila (**7**) violam apenas uma das regras de Lipinski, apresentam coeficiente de partição octanol-água (miLogP) maior que 5,0. Segundo os estudos de Lipinski et al. (1997), substâncias com este perfil possuem, geralmente, boa biodisponibilidade oral.

No estudo utilizando o servidor Osiris (tabela 2) observou-se que os híbridos **5**-**7**

apresentaram efeitos tóxicos menores, ou nulos, em comparação ao ibuprofeno (**1**) e aos produtos naturais de origem **2**-**4**. Embora os métodos *in silico* não sejam suficientemente precisos para agir como substitutos de métodos *in vivo* ou *in vitro*, os dados obtidos a partir destas ferramentas contribuem para compreender as dependências físico-químicas de diferentes propriedades farmacocinéticas, e, portanto, podem auxiliar na otimização de substâncias bioativas (GLEESON; HERSEY; HANNONGBUA, 2011; SANDER et al., 2009).

O ibuprofenato de anisila (**5**) apresentou valor de *drug-score* mais acentuado do que o ibuprofeno (**1**), já os ibuprofenatos de timila (**6**) e de eugenila (**7**) apresentaram valores menores. Para o parâmetro *drug-likeness* apenas o ibuprofenato de eugenila (**7**) apresentou valor positivo, indicando que este híbrido contém grupos frequentes em medicamentos comerciais.

Observou-se que os ibuprofenatos **5**-**7** apresentaram maiores energia de interação com as prostaglandinas G/H sintase 2 do que o ibuprofeno (**1**) e os respectivos produtos naturais (**2**-**4**), tabela 3. Esta observação pode ser explicada pelo aumento das interações do tipo van der Waals, resultante do aumento da estrutura molecular dos híbridos **5**-**7** em relação aos precursores **1**-**4**.

O estudo de *docking molecular* com a prostaglandina G/H sintase 2 revelou que os híbridos **5**-**7** estabelecem interações com os aminoácidos Arg120, Tyr355 e Val523 presentes no sítio ativo da enzima. Segundo dados da literatura (KNIGHTS et al., 2010; MAGALHÃES et al., 2012), neste sítio ativo, os aminoácidos Tyr385 e Ser530 são cruciais para a atividade enzimática. A reação de um oxidante endógeno (por exemplo, hidroperóxido) com o heme gera um estado de oxidação mais alto do heme, que em seguida oxida o resíduo Tyr385 para um radical tirosil, sendo uma etapa determinante do início do ciclo catalítico da enzima (KNIGHTS et al., 2010). Entre os três híbridos avaliados observou-se que os ibuprofenatos de anisila (figura 3a) e de eugenila (figura 3b) interagem com apenas com o resíduo Ser530. Para o ibuprofenato de timila (figura 3c) foi observado interação com os resíduos Tyr385 e Ser530, ainda que de forma menos intensa, tal como pode ser observado na figura 2.

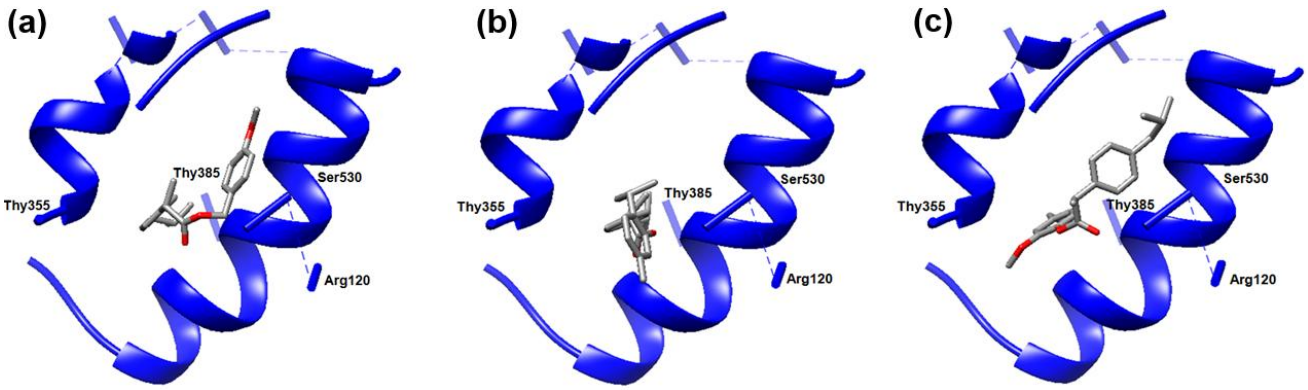

Figura 3. Representação dos ibuprofenatos de anisila (**a**), de timila (**b**) e de eugenila (**c**) no sítio ativo da enzima prostaglandina G/H sintase 2 (PDB 1CVU).

Substâncias que interagem com orientação e intensidade adequada no sítio ativo da prostaglandina G/H sintase 2 bloqueiam a entrada do ácido araquidônico resultando em inibição da síntese de prostaciclina (MAGALHÃES et al., 2012). Desta forma, os resultados relatados sugerem que os híbridos moleculares **5**-**7** possuem potencialidade para inibição da enzima prostaglandina G/H sintase 2. No entanto, a funcionalidade destes híbridos em processos inflamatórios precisa ser confirmada a partir de estudos *in vitro* e *in vivo*.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ibuprofenatos de anisila (**5**), de timila (**6**) e de eugenila (**7**) apresentaram características moleculares e baixa/nula toxicidade esperadas para substâncias bioativas candidatas a fármacos. Além disso, observa-se que os ibuprofenatos avaliados apresentaram maior energia de interação com a enzima prostaglandina G/H sintase 2 e orientação semelhante ao fármaco ibuprofeno. Desta forma, acredita-se que estudos *in silico* adicionais poderão contribuir para o melhor entendimento do possível mecanismo de ação anti-inflamatória destes híbridos, assim como para a obtenção de compostos mais eficientes e com efeitos indesejados diminuídos ou anulados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Paraná pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

BALAVIGNESH, V. et al. Molecular docking study ON NS5B polymerase of hepatitis c virus by screening of volatile compounds from *Acacia concinna* and ADMET prediction. **International Journal of Pharmacy & Life Sciences**, v.4, n.4, p.2548-2558, 2013.

CASAGRANDE, D.S. et al. Síntese do éster ibuprofeno-eugenol: um composto com potencial atividade anti-inflamatória. In: CONGRESSO CIENTÍFICO DA REGIÃO CENTRO-OCIDENTAL DO PARANÁ, 6., 2011. **Anais...** Campo Mourão: Faculdade Integrado, 2011.

CHEN, C.S. et al. Metabolic stereoisomeric inversion of ibuprofen in mammals. **Biochim Biophys Acta**, v.1078, n.3, p.411-417,

1991. http://dx.doi.org/10.1016/0167-4838(91)90164-U

DUFLOS, M. et al. N-Pyridinyl-indole-3-(alkyl) carboxamides and derivatives as potential systemic and topical inflammation inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.36, p.545-553, 2001. http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01242-9

GLEESON, M.P.; HERSEY, A.; HANNONGBUA, S. In-Silico ADME models: a general assessment of their utility in drug discovery applications. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.11, n.4, p.358-381, 2011. http://dx.doi.org/10.2174/156802611794480927

HAWKEY, C. et al. Comparison of the effect of rofecoxib, ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v.43, p.370–377, 2000. http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2<370::AID-ANR17>3.0.CO;2-D

HOU, T. ADME evaluation in drug discovery. 8. the prediction of human intestinal absorption by a support vector machine. **J. Chem. Inf. Model.**, v.47, n.6, p.2408-2415, 2007. http://dx.doi.org/10.1021/ci7002076

HOU, T.; WANG, J. Structure-ADME relationship: still a long way to go? **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, v.4, n.6, p.759-770, 2008. http://dx.doi.org/10.1517/17425255.4.6.759

KALGUTKAR, A.S. et al. Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.43, n.15, p.2860-2870, 2000. http://dx.doi.org/10.1021/jm000004e

KNIGHTS, K.M.; MANGONI, A.A.; MINERS, J.O. Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v.3, n.6, p.769-776, 2010. http://dx.doi.org/10.1586/ecp.10.120

KOVAČEVIĆ, S.Z. et al. Prediction of in-silico ADME properties of 1,2-o-isopropylidene aldohexose derivatives. **Iran J. Pharm. Res.**, v.13, n.3, p.899-907, 2014.

GRANGEIRO, N.M.G.C. et al. Enzimas ciclooxigenases 1 e 2: inflamação e gastro cardio proteção. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, v.2, n.3, p.14-20, 2008.

LANZA, F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. **Am. J. Gastroenterol.**, v.93, p.2037–2046, 1998. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x

LIPINSKI, C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.23, n.1-3, p.3-25, 1997. http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1

MAGALHÃES, W.S. et al. Bases moleculares da ação anti-inflamatória dos ácidos oleanólico e ursólico sobre as isoformas da ciclo-oxigenase por docking e dinâmica molecular. **Química Nova**, v.35, n.2, p.241-248, 2012. http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422012000200003

REICHEL, C. et al. Molecular cloning and expression of a 2-arylpropionyl-coenzyme A epimerase: a key enzyme in the inversion metabolism of ibuprofen. **Mol Pharmacol**., v.51, n.4, p.576-582, 1997.

SANDER, T. et al. OSIRIS, an entirely in-house developed drug discovery informatics system. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v.49, n.2, p.232-246, 2009. http://dx.doi.org/10.1021/ci800305f

SMITH, C.J. et al. Pharmacological analysis of cyclo-oxygenase-1 in inflammation, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.95, p.13313–13318,

1998.
http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.22.13313

TETKO, I.V. et al. Can we estimate the accuracy of ADME-Tox predictions? **Drug Discovery Today**, v.11, n.15-16, p.700-707, 2006.
http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2006.06.013

TRACY, T.S.; HALL, S.D. Metabolic inversion of (*R*)-ibuprofen. Epimerization and hydrolysis of ibuprofenyl-coenzyme A. **Drug Metab. Dispos.**, v.20, n2, p.322-327, 1992.

WANG, J.L.; SKOLNIK, S. Recent advances in physicochemical and ADMET profiling in drug discovery. **Chem. Biodiversity**, v.6, n.11, p.1887-1899, 2009.
http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.200900117

WERMUTH, C. Selective optimization of side activities: another way for drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.47, n.6, p.1303-1314, 2004.
http://dx.doi.org/10.1021/jm030480f

ZHAO, X. et al. Synthesis of ibuprofen eugenol ester and its microemulsion formulation for parenteral delivery. **Chem. Pharm. Bull.**, v.53, n.10, p.1246-50, 2005.
http://dx.doi.org/10.1248/cpb.53.1246