

Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos *in silico* de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)

Incremental molecular modification: analysis of physical-chemical, pharmacokinetics and toxicology parameters *in silico* of drugs selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

Randerson da Conceição dos Santos, Isabela César Daniel, Deyna Francélia Andrade Próspero, Charllyton Luis Sena da Costa

¹Universidade Federal do Piauí– UFPI

Correspondência: e-mail: profcharllyntonsena@gmail.com

RESUMO

A modificação molecular incremental permite ao desenvolvedor criar novas estruturas farmacológicas à partir de um composto químico já conhecido e geralmente com emprego na terapêutica, com o objetivo de aumentar a sua aplicabilidade como droga. Os fármacos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) são fármacos de primeira escolha para a maioria dos transtornos depressivos. A inovação incremental é portanto indispensável para a indústria farmacêutica e para a sociedade, uma vez que seus benefícios resultam na criação de terapias de ponta que melhoram a qualidade de vida do paciente. O presente estudo teve por objetivo comparar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos fármacos ISRSs e de seus análogos desenvolvidos *in silico*. Para a coleta de dados utilizou-se os softwares ACD/ChemSketch Freeware, Marvin Sketch 5.0.9, PreADMET 2.0 e o OSIRIS Property Explorer. À partir da utilização dos softwares, observou-se que os protótipos apresentaram resultados semelhantes aos de seus análogos com a verificação das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, distinguindo-se apenas nos testes toxicológicos a exceção da molécula RCS5. Portanto, observa-se que desenvolvimento incremental apresentou resultado satisfatório, sendo necessário estudos como a docagem molecular e uma proposta para a rota de síntese dos fármacos desenvolvidos para a conclusão do estudo.

Palavras-chave: Inovação; Moléculas; Comparação.

ABSTRACT

Incremental molecular modification allows the developer to create new pharmacological structures from a chemical compound already known and generally employed in therapeutics, with the aim of increasing its applicability as a drug. Selective Serotonin Receptor Inhibitors (SSRIs) are first-line drugs for most depressive disorders. Incremental innovation is therefore indispensable for the pharmaceutical industry and for society, since its benefits result in the creation of cutting-edge therapies that improve the patient's quality of life. The objective of the present study was to compare the physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of SSRIs and their analogs developed *in silico*. For data collection, the software ACD/ChemSketch Freeware, Marvin Sketch 5.0.9, PreADMET 2.0 and OSIRIS Property Explorer were used. From the use of the software, it was observed that the prototypes presented similar results to those of their analogues with the verification of the physicochemical and pharmacokinetic properties, being distinguished only in toxicological tests with the exception of the RCS5 molecule. Therefore, it is observed that incremental development presented a satisfactory result, being necessary studies like the molecular docking and a proposal for the route of synthesis of the drugs developed for the conclusion of the study.

Keywords: Innovation; Molecules; Comparison.

INTRODUÇÃO

Os Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs), citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina são o resultado de pesquisa racional para encontrar medicamentos tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos (ADTs), mas com poucos problemas de tolerabilidade e segurança. Os ISRSs inibem de forma potente e seletiva a recaptção de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os ISRS são estruturalmente distintos com marcadas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A potência da inibição de recaptção da serotonina é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina. Sertralina e paroxetina são os mais potentes inibidores de receptação. Os ISRSs também possuem perfis farmacocinéticos variados, que incluem meia vida, farmacocinética linear versus não linear, efeito da idade na sua depuração e no seu potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo P450 (CYP). Estas diferenças farmacológicas e farmacocinéticas sustentam as diferenças clínicas cada vez mais importantes dos ISRSs (MORENO, MORENO & SOARES, 1999).

A modificação molecular é a alteração química de um composto conhecido e previamente caracterizado com o objetivo de melhorar sua utilidade como droga, podendo aumentar a sua especificidade para um determinado alvo farmacológico, aumentando sua potência, melhorando sua taxa e extensão de absorção, modificando para aproveitar o curso do tempo no corpo, reduzindo sua toxicidade, alterando suas propriedades físicas ou químicas (como solubilidade) para fornecer os resultados desejados (HALLIGUDI, MULLAICHARAM & HUDSAIF AL-BAHRI, 2017).

O termo '*in silico*' é uma palavra moderna usada geralmente para experimentações realizadas por computadores e está diretamente relacionado aos termos biológicos mais conhecidos como *in vivo* e *in vitro*. A farmacologia *in silico* (também conhecida como terapia computacional e farmacologia computacional) é uma área crescente que abrange o desenvolvimento de técnicas globais para o uso de software para capturar, analisar e

integrar dados biológicos e médicos de diversas fontes. Mais especificamente, define o uso desta informação na criação de modelos ou simulações computacionais que pode ser usado para fazer previsões, sugerir hipóteses, e, finalmente, fornece descobertas ou avanços em medicina e terapêutica (EKINS, MESTRES & TESTA, 2007).

A inovação farmacêutica é importante para os pacientes e para a sociedade em geral, pois resulta na criação de novos medicamentos e terapias de ponta que prolongam a vida. O processo de inovação é dinâmico: uma inovação baseia-se em outra e as melhorias derivam de uma longa história de avanços tecnológicos anteriores (GLOBERMAN & LYBECKER, 2014).

A indústria farmacêutica é essencialmente definida pela inovação. A pesquisa na vanguarda da ciência, a criação de novas bases de conhecimento, a invenção de novos medicamentos e a melhoria de medicamentos existentes constituem o combustível proposto pelas empresas desta indústria. O triunfo ocasional de criar uma nova terapia em uma área sem tratamentos prévios conta entre as características mais importantes da indústria farmacêutica. Atualmente os medicamentos podem influenciar na qualidade de vida da população de modo significativo. (PETROVA, 2014).

Diante do que foi explicitado, o presente estudo teve por objetivo comparar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos fármacos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSs) e de seus análogos desenvolvidos *in silico* por meio da modificação incremental.

MATERIAL E MÉTODOS

A referida pesquisa é tida como experimental, com abordagem qualitativa, quantitativa e explicativa, baseando-se na análise das características físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas de protótipos dos fármacos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSs) e de seus análogos através da utilização de *softwares* de Química Farmacêutica Medicinal.

2.1. Procedimento de coleta de dados

Para a coleta de dados foram utilizados os *softwares* ACD/ChemSketch Freeware, Marvin Sketch 5.0.9, PreADMET

2.0 e o *OSIRIS Property Explorer* tanto para a análise dos fármacos já empregados na terapêutica, assim como de seus análogos que foram desenvolvidos. O processo de inovação incremental procedeu-se principalmente com a adição de halogênios, duplas ligações e/ou átomos de carbono (C), e até mesmo com acréscimo e/ou retirada de algum elemento já presente nas moléculas de referência com a finalidade de observar como estas modificações interferem em suas propriedades utilizando-se de métodos comparativos para o tratamento dos dados.

2.1.1 ACD/ChemSketch freeware

A primeira etapa do estudo procedeu-se com a utilização do ACD/ChemSketch Freeware para a realização do *design* molecular dos fármacos protótipos – exportando-as no formato “.mol” para uma pasta identificada no computador - e em seguida para as alterações incrementais em suas estruturas moleculares com o intuito de criar uma molécula análoga para cada um dos protótipos – sendo estas também exportadas para uma pasta específica no computador no formato “.mol”. Junto ao pacote de instalação do ChemSketch, Há um software disponibilizado chamado de 3D Viewer que possui a capacidade de visualizar as moléculas em 3D, sendo acessado na barra de menu através do botão ACD/Labs. Posteriormente observou-se a conformação de cada uma das moléculas nos formatos 2D e 3D.

2.1.2 Marvin Sketch 5.0.9

O programa Marvin Sketch 5.0.9 serviu pra a importação das moléculas –no formato “.mol”- que haviam sido exportadas no programa ACD/ChemSketch para a realização das análises físico-químicas como os valores relacionados à massa, log P, log D e número de doadores e aceptores de Hidrogênio de todas as moléculas (protótipos e análogos). Além disso este *software* fora utilizado para a verificação da inexistência dos análogos desenvolvidos através de uma busca *online* nas bases de dados PubChem e ChemSpider.

2.1.3 PreADMET 2.0

O software online PreADMET foi utilizado para a verificação de parâmetros

relacionados às propriedades farmacocinéticas (ADME) e toxicológicas (Tox.) dos fármacos protótipos e dos fármacos análogos através de uma análise matemática quanto ao tempo dos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção. Dentre os parâmetros de absorção os mais relevantes foram a observação da capacidade de o fármaco atravessar a barreira hematoencefálica (BBB), bem como a taxa de absorção dos fármacos (Caco2), a taxa de absorção pelas células intestinais humanas (HIA) e excreção (MDCK). Com relação ao processo de metabolização foi avaliado a capacidade de inibição, não inibição e formação de substrato pelas moléculas (protótipos e análogos) através de seu comportamento sobre as subfamílias do CYP-450.

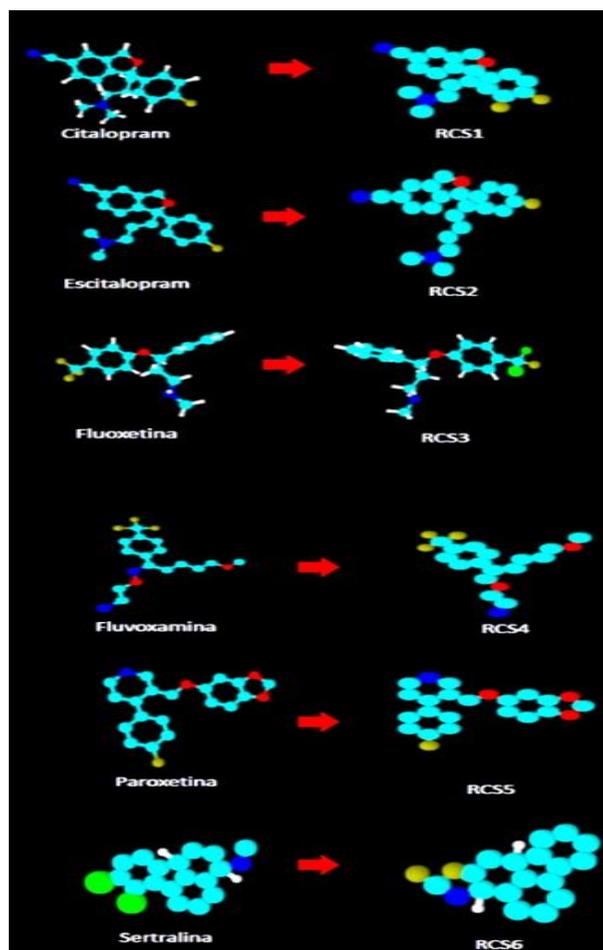
2.2.3 OSIRIS Property Explorer

O OSIRIS Property Explorer fora utilizado para a realização do *design* de todas as estruturas químicas (protótipos e análogos) e à partir do desenho automaticamente - sempre que a estrutura foi considerada válida – o mesmo realizou o cálculo das várias propriedades relevantes para tais drogas. Os resultados obtidos à partir de suas previsões foram avaliados e codificados por cores. As propriedades com alto risco de efeitos indesejáveis, como a mutagenicidade ou a baixa absorção intestinal, foram mostradas em vermelho. Considerando que uma cor verde indica comportamento compatível com drogas que possuem potencial para a empregabilidade na terapêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na etapa de *design* molecular que fora realizada, observa-se as estruturas em 3D de todas as moléculas (figura 1), onde é possível a verificar visualmente quais partes da estrutura foram alteradas para a confecção dos fármacos análogos feitos à partir dos protótipos. Os fármacos criados foram renomeados de RCS1 (feito à partir do citalopram), RCS2 (desenvolvido à partir do escitalopram), RCS3 (criado à partir da fluoxetina), RCS4 (feito à partir da fluvoxamina), RCS5 (desenvolvido à partir da paroxetina) e RCS6 (criado através da sertralina), sendo cada um deles desenvolvido com base e um dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS).

Figura 1 – Representação esquemática em 3D das estruturas dos fármacos protótipos e de seus análogos desenvolvidos através do ACD/ChemSketch freeware.



Fonte: Próprios Pesquisadores

A análise realizada através do software *Marvin Sketch 5.0.9* (tabela 1), demonstra que os fármacos protótipos e os seus análogos apresentaram resultados semelhantes quanto ao valor de massa (todos com resultados próximos a 300 Dalton), a exceção do análogo RCS6 que apresentou um valor abaixo dos demais análogos e protótipos.

De acordo com a regra de Lipinski (regra dos 5), o número de massa ideal para moléculas de fármacos empregados na terapêutica é de no máximo 500 Da para que as mesmas consigam atravessar as membranas celulares passivamente. A partir disso infere-se que todas as moléculas estão de acordo com o requisito estabelecido pela regra.

Além da massa molecular, outro parâmetro físico-químico de suma importância é o log P que mede a lipofilicidade dos fármacos. Lipinski estabelece em sua regra

que os valores ideais de log P apresentam-se entre 1 (um) e 5 (cinco). Valores abaixo de 1 representam baixa lipofilicidade e portanto baixa capacidade de atravessar as membranas celulares. Quando os valores apresentam-se acima de 5, isto representa uma alta capacidade da molécula de apresentar toxicidade, pois a mesma estará sujeita a atravessar as membranas celulares de forma exacerbada gerando prejuízos ao indivíduo. Diante disso, é notório que todas as moléculas (protótipos e análogos) de acordo com a análise da tabela 1 apresentaram-se em conformidade com a regra dos 5.

A regra dos 5 de Lipinski dita ainda sobre o número de doadores e aceptores de hidrogênio (H) ideais para os fármacos. Tal regra estabelece que o número de doadores de hidrogênio (H) que uma molécula deverá conter é de no máximo 5 e o número de aceptores de no máximo 10, pois quanto maior ou menor a quantidade do número de doadores ou aceptores a molécula terá maior ou menor interações com moléculas de água no organismo, o que poderá dificultar seu processo de absorção nos casos em que a molécula formar muitas interações. É notório de acordo com análise feita (tabela 1) que todas as estruturas apresentaram-se de acordo com o que é preconizado.

Observa-se que a sertralina que tinha um log de 5,15 no limite lipofilicidade, após modificada para RCS6, diminuiu esse parâmetro para 4,87, se tornando menos apta a toxicidade. Além disso, tal modificação apresentou outro resultado favorável para a molécula RCS6, uma vez que a mesma apresentou um valor de massa de 273,32 - o que foi relativamente menor que os demais protótipos e análogos - demonstrando sua maior capacidade de absorção no organismo além de menores interações com moléculas de água, tendo em vista que a mesma apresentou número de doadores e aceptores iguais a 1.

Tabela 1 – Análise dos parâmetros físico-químicos encontrados no *Marvin Sketch 5.0.9*.

Fármaco	Massa	Log P	D*/A*
Citalopram	324,39	3,76	0/3
Escitalopram	324,39	3,76	0/3
Fluoxetina	309,32	4,17	1/2
Fluvoxamina	318,33	2,80	1/4
Paroxetina	329,36	3,15	1/4
Sertralina	306,23	5,15	1/1
RCS1	342,38	3,91	0/4
RCS2	352,44	4,65	0/3

RCS3	325,78	4,38	1/2
RCS4	317,34	3,15	1/3
RCS5	327,34	3,16	1/4
RCS6	273,32	4,87	1/1

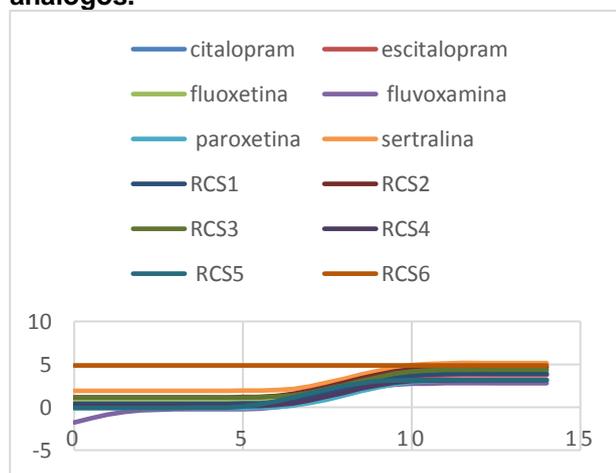
Legenda: D*: doadores; A* = aceptores
Fonte: Próprios Pesquisadores

A determinação do log D (que mede a lipofilicidade das moléculas em diferentes variações de pH) apresentou um resultado aproximado entre as moléculas (gráfico 1), o que denota que as mesmas possuem variações absorptivas semelhantes quando em diferentes regiões do organismo, como o estômago e o intestino, que são áreas onde ocorrem o processo de absorção de fármacos de acordo com seu comportamento (ácido ou base fraca).

No entanto, sabe-se que o intestino apresenta maior área absorptiva devido suas microvilosidades, sendo mais desejável que os fármacos sejam absorvidos nesta região. O pH estomacal tende a ser mais ácido devido a sua constante produção de HCL para a realização da digestão, já a região intestinal apresenta um pH mais próximo à neutralidade (em torno de 7), sendo portanto mais desejável que os fármacos naturalmente tenham uma maior lipofilicidade nesta região.

A análise do gráfico 1 permite observar que quase todas as moléculas (a exceção do análogo RCS6 que apresentou taxa de absorção constante) possuem um padrão de absorção crescente à medida em que se aproximam da neutralidade/basicidade, sendo neste caso melhores absorvidas na região estomacal.

Gráfico 1 – Análise comparativa do log D das estruturas dos fármacos protótipos e dos seus análogos.



Fonte: Próprios Pesquisadores

Os parâmetros farmacocinéticos dos fármacos análogos apresentaram-se em conformidade com os fármacos protótipos (tabela 2) quando da utilização da análise comparativa para o tratamento dos dados.

Tabela 2 – Análise comparativa de parâmetros farmacocinéticos através de dados do PreADMET 2.0.

Fármaco	BHE	HIA	Caco2	CYP3A4	MDCK	LPP
Citalopram	0,07	98.2	54.4	Não	8.6	81.6
Escitalopram	0,07	98.2	54.4	Não	8.6	81.6
Fluoxetina	6.37	99.4	53.6	Não	0.1	87.2
Fluvoxamina	0.03	96.4	23.2	Não	0.2	48,0
Paroxetina	0.27	95.8	57.1	Não	4.5	82.7
Sertralina	13.4	100	54,7	Não	96	100
RCS1	0.09	98.2	55.2	Não	94	81.9
RCS2	0.38	98.2	54.3	Não	0.1	88.6
RCS3	7.42	99.5	55.9	Não	0.08	98.5
RCS4	0.26	96.0	32.1	Não	0.1	64.5
RCS5	0.29	96.1	57.1	Não	8.5	91.8
RCS6	9.43	100	25.49	Não	125	87.6

Fonte: Próprios Pesquisadores

Os parâmetros relacionados à absorção representados pelo BHE (que mede a capacidade de uma substância atravessar a barreira hematoencefálica), pelo parâmetro Caco-2 (que é representado por uma linha celular de câncer epitelial do cólon humano usada como modelo de absorção intestinal de drogas e outros compostos), além do HIA (que é a principal barreira para uma boa biodisponibilidade através da absorção intestinal humana) demonstram melhores resultados para a sertralina e para a RCS6 em relação ao BHE, tendo em vista que estes fármacos possuem ação central e necessitam atravessar a barreira hematoencefálica, além disso os mesmos apresentaram um valor de 100 relacionados ao HIA, demonstrando excelente biodisponibilidade. Já em relação ao Caco2, a paroxetina e a RCS5 foram as que apresentaram resultados mais elevados demonstrando uma maior capacidade de absorção por uma linhagem específica de células do cólon humano.

Um dos parâmetros mais importantes na etapa de desenvolvimento de fármacos é a capacidade de inibição enzimática que determinada molécula possui. O complexo enzimático CYP-450 apresenta subfamílias responsáveis pelo processo de metabolização de fármacos, dentre elas a subfamília CYP3A4 é uma das principais responsáveis pelo processo de metabolização de fármacos. A verificação do teste realizado no software

PreADMET 2.0, permite-nos concluir que tanto os protótipos quanto os análogos não possuem capacidade de inibição enzimática para a subfamília CYP3A4.

O MDCK é um parâmetro que mede a taxa de eliminação dos fármacos e de acordo com a tabela 2, observa-se que houve uma enorme variação quanto a estes resultados, tanto entre os fármacos protótipos já empregados na terapêutica quanto entre os seus análogos. Quanto maior o valor apresentado, maior a capacidade de excreção do fármaco. Deste modo, observou-se um resultado significativo para a molécula RCS1 (análogo do citalopram) que modificou o parâmetro de MDCK de 8.6 para 94. Além da molécula RCS6 que apresentou o maior valor de MDCK de todas as moléculas observadas no estudo. Portanto, a sertralina, a RCS1 e RCS6 são as moléculas que possuem melhor capacidade de excreção.

Em relação à ligação destes fármacos às proteínas plasmáticas, medidos através do LPP, observa-se que quanto maior o valor apresentado, maior a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, o que demonstra uma maior capacidade do fármaco permanecer ligado na forma de reserva. De um modo geral as modificações aumentaram os valores de LPP para suas estruturas análogas, com exceção de RCS6, indicando que a mesma possui uma fração livre maior em relação ao seu protótipo.

Tabela 3 – Análise comparativa dos parâmetros Toxicológicos realizados com base nos dados do PreADMET 2.0.

Fármaco	Teste Ames	Carcino. Camundongo	Risco hERG
Citalopram	Mutagênico	negativo	médio
Escitalopram	Mutagênico	negativo	médio
Fluoxetina	Mutagênico	positivo	médio
Fluvoxamina	Mutagênico	positivo	baixo
Paroxetina	Mutagênico	negativo	médio
Sertralina	Não mutagênico	positivo	médio
RCS1	Não mutagênico	negativo	médio
RCS2	Mutagênico	negativo	médio
RCS3	Mutagênico	positivo	médio
RCS4	Mutagênico	negativo	médio
RCS5	Mutagênico	positivo	médio
RCS6	Mutagênico	positivo	médio

Fonte: Próprios Pesquisadores

O teste de Ames é feito através da utilização de linhagens de bactérias *Salmonella thiphimurium*, para medir a mutagenicidade das moléculas, ou seja é

empregado para a análise da atividade mutagênica de compostos químicos. O software PreADMET 2.0 consegue simular este teste, sendo utilizado para medir a toxicidade das moléculas protótipos e análogos quanto a sua capacidade de gerar mutação gênica. A observação da tabela 3 permite-nos concluir que apenas a molécula da sertralina e a molécula RCS1 não apresentaram resultados mutagênicos em relação ao teste de Ames.

Com relação à capacidade dos compostos químicos apresentados causarem carcinogenicidade à camundongos, os resultados foram variados. Alguns protótipos como a fluoxetina, a fluvoxamina e a sertralina apresentaram resultados positivos e outros como o citalopram, escitalopram e a paroxetina apresentaram resultados negativos. Dentre os análogos as moléculas RCS3, RCS5 e RCS6 foram as que apresentaram resultados positivos, já as moléculas RCS1, RCS2 e RCS4 apresentaram resultados negativos.

Há quase 20 anos, descobriu-se que mutações no hERG poderia causar longa síndrome do intervalo QT. A proteína codificada pela sigla hERG foi mais tarde identificada como um canal de íons cardíacos seletivos de potássio, que nesse caso apontado pela tabela 3 é possível observar o risco que cada molécula pode causar inibições a essa proteína e gerar problemas cardíacos. No caso observado, apenas a molécula da fluvoxamina apresentou baixo risco de causar problemas cardíacos, já as demais moléculas apresentaram médio risco para a capacidade de inibição do hERG

Figura 2 – Análise de múltiplos parâmetros realizados no OSIRIS Property Explorer dos fármacos protótipos.



Fonte: Próprios Pesquisadores

A figura 2 mostra que os resultados relacionados ao risco de toxicidade de todos os fármacos protótipos estão enquadrado como desejáveis, pois estão representados em verde, ou seja, tanto a mutagenicidade, quanto a tumorigenicidade, os efeitos irritantes e os efeitos sobre a capacidade de reprodução humana estão de acordo com o esperado, assim como parâmetros relacionados ao log P (que mede a lipofilicidade), à solubilidade, ao peso molecular, à polaridade e ao drug-score (que mede a capacidade da molécula ter propriedades suficiente para ser empregada na terapêutica. O druglikeness mede a capacidade da molécula apresentar semelhança a um fármaco foi favorável para todas as estruturas dos protótipos a exceção da fluvoxamina.

Figura 3 – Análise de múltiplos parâmetros realizados no OSIRIS Property Explorer dos fármacos análogos.



Fonte: Próprios Pesquisadores

Já a figura 3 demonstra os resultados dos fármacos análogos que foram desenvolvidos. Quanto aos riscos de toxicidade apenas as moléculas RCS1, RCS5 e RCS6 apresentaram resultados desejáveis representados em verde. Já as moléculas RCS2, RCS3 e RCS4 apresentaram risco de toxicidade, principalmente a RCS3, onde todos os parâmetros apresentaram coloração laranja ou vermelho.

Outros parâmetros que apresentaram-se como desfavoráveis foram o druglikeness e o drug-score das moléculas RCS1, RCS2, RCS3, RCS4 e RCS6. A única molécula que a título comparativo assemelhou-se com as

estruturas já empregadas na terapêutica foi a RCS5, apresentando um bom valor para o druglikeness e para o drug-score.

CONCLUSÕES

Os resultados encontrados demonstram que as análises comparativas entre as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas entre protótipos e análogos *in silico* foram capazes de elucidar diversas semelhanças benéficas entre tais moléculas, principalmente em relação às propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, medidos no Marvin Sketch 5.0.9 e no PreADMET 2.0, respectivamente. Entretanto, a utilização de métodos para medir os riscos de toxicidade e a capacidade de tais fármacos análogos serem empregados na terapêutica, através do Osiris Property Explorer, demonstraram diferenças consideráveis entre estas propriedades, sendo a molécula RCS5 a única que apresentou resultados mais satisfatórios para estes parâmetros. As moléculas dos fármacos já empregados na terapêutica apresentaram resultados ótimos, quando observados no Osiris Property Explorer, para todos os parâmetros, a exceção da fluvoxamina. Apesar destes resultados, são necessários ainda a realização de mais testes como a docagem molecular e uma proposta de rota de síntese para que o estudo possa se desenvolver de maneira mais objetiva e eficaz.

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório de Informática da Faculdade Santo Agostinho – FSA, aos técnicos e ao professor Charlylton Luis Sena da Costa

REFERÊNCIAS

AMMAR, O. **In silico pharmacodynamics, toxicity profile and biological activities of the Saharan medicinal plant Limoniastrum feei**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 53, n. 3, 2017.

ChemSpiderSearch and share chemistry. Disponível em: <<http://www.chemspider.com/>>. Acesso em 16 de ago. 2017.

CHENG, H.; ZHANG, Y.; DU, C.; CHRISTOPHER; DEMPSEY; HANCOX, J.C. **High potency inhibition of hERG potassium channels by the sodium-calcium exchange inhibitor KB-R7943.** British Journal of Pharmacology, v. 165, 2012.

DANKER, T.; MOLLER, C. **Early identification of hERG liability in drug discovery programs by automated patch clamp.** Frontiers in Pharmacology, v. 5, n. 203, 2014.

EKINS, S.; MESTRES, J.; TESTA, B. **In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond.** British Journal of Pharmacology. v. 152, 2007.

GLOBERMAN, S.; LYBECKER, K.M. **The Benefits of Incremental Innovation focus on the pharmaceutical industry.** Fraser Institute: Canadian, 2014.

HALLIGUDI, N.; MULLAICHARAM, A.R.; AL-BAHRI, H. **Molecular modifications of ibuprofen using Insilico modeling system.** International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases, v. 2, n. 2, 2017.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M. **Psicofarmacologia de antidepressivos.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 21, 1999.

OSIRIS Property Explorer. Disponível em :< <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>>. Acesso em 03 de set. 2017.

PETROVA, E. **Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development.** In: Ding M., Eliashberg J., Stremersch S. (eds) Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry. International Series in Quantitative Marketing, vol 20. Springer, New York, 2014.

PreADMET. Disponível em: <<https://preadmet.bmdrc.kr/>>. Acesso em 18 de ago. 2017.

PubChem. Disponível em:< <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em 16 de ago. 2017.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.;

FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ROJAS, H.; RITTER, C.; PIZZOL, F.D. **Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz.** Revist Brasileira de Terapia Intensiva. v. 23, n. 2011.

SÁ, M.M.; PASQUALOTO, K.F.M.; YAGUI, C.O.R. **A 2D-QSPR approach to predict blood-brain barrier penetration of drugs acting on the central nervous system.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 46, n.4, 2010.

SOUZA, J.; FREITAS, Z.M.F.; STORPIRTIS, S. **Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v. 43, n.4, 2007.

VILAR, J.B.; FERRI, P.H.; CHEN-CHEN, L. **Genotoxicity investigation of araticum(Annona crassiflora Mart., 1841, Annonaceae) using SOS-Inductest and Ames test.** Brazilian Journal of Biology. V.71, n.1, 2011.

XU, X.; QIAN, Y.; ZHANG, G.; LIN, J.; TENG, L. **Mechanisms of RON-mediated epithelial-mesenchymal transition in MDCK cells through the MAPK pathway.** Braz J Med Biol Res, v. 44, n.7, 2011.