

# Princípios em Farmácia

---

Yvanna Carla de Souza Salgado  
(Organizadora)

 **Atena**  
Editora

Ano 2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Diagramação e Edição de Arte:** Geraldo Alves e Natália Sandrini

**Revisão:** Os autores

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P957 Princípios em farmácia [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-124-4

DOI 10.22533/at.ed.244191402

1. Farmácia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza.

CDD 615

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

Yvanna Carla de Souza Salgado  
(Organizadora)

# Princípios em Farmácia

Atena Editora  
2019

## APRESENTAÇÃO

O e-book *Princípios em Farmácia* traz um compilado de artigos de pesquisas realizadas em diferentes regiões. A temática inclui estudos variados relacionados a pesquisa de fármacos, potencial terapêutico, farmacocinética, toxicologia, formas farmacêuticas, entre outras.

O profissional farmacêutico participa das mais variadas funções que vão desde o desenvolvimento de um fármaco até a dispensação ao paciente e o acompanhamento farmacoterapêutico. A área da Farmácia é dinâmica e, como todos os ramos de atuação exigem a aplicação de conhecimentos técnicos; esse constante processo de renovação e produção científica exige a contínua busca pelo conhecimento por parte dos profissionais.

Neste e-book, buscamos ampliar o conhecimento de algumas áreas correlacionadas à farmácia, contribuindo assim para a propagação da pesquisa, atualização farmacêutica e divulgação dos estudos científicos realizados no país.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa somar conhecimentos e permitir uma visão crítica e contextualizada; além de inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A QUÍMICA VERDE NA OBTENÇÃO DE COMPOSTOS COM POTENCIAL TERAPÊUTICO	
Jéssica de Castro Fonseca, Alejandro Pedro Ayala	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914021</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>5</b>
ANÁLISES DE RÓTULOS E TEOR DE UMIDADE DE CHÁS MEDICINAIS DE ESPINHEIRA SANTA ( <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reisseik) COMERCIALIZADOS NO RIO DE JANEIRO	
Priscilla Moriggi da Costa Bárbara Costa Antunes da Rocha	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914022</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>20</b>
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO e FARMACOCINÉTICO <i>in silico</i> de ANADANTOFLAVONA	
Vinícius Duarte Pimentel Gabriel Felício Gomes Charllyton Luis Sena da Costa Wellington dos Santos Alves	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914023</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>26</b>
DESENVOLVIMENTO <i>IN SILICO</i> E ESTUDO COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE ANÁLOGOS DA MELATONINA.	
Ramires Feitosa de Freitas Vinícius Duarte Pimentel Gabriel Felício Gomes Jackson Henrique Alves Araújo Charllyton Luís Senna da Costa	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914024</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>32</b>
EFICÁCIA DE FORMULAÇÃO FITOTERÁPICA CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>SYZYGIUM</i> <i>AROMATICUM</i> NO TRATAMENTO DE <i>TINEA PEDIS</i> - ESTUDO DE CASO	
Lelienne Ferreira Alves Pereira Calazans Isabela Lazarini Cantelmo Italo Adelfo Silva Souza	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914025</b>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>41</b>
LEVANTAMENTO DE SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS EM CRIANÇAS NO SETOR DE ONCOLOGIA	
Suelen de Oliveira Gonzaga Maria de Lourdes Oshiro	
<b>DOI 10.22533/at.ed.2441914026</b>	

**CAPÍTULO 7 ..... 51**

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DEGRADÁVEIS PARA CARREAMENTO DE PROTEÍNAS: COM FOCO NA ENZIMA L-ASPARAGINASE

Caroline Dutra Lacerda

**DOI 10.22533/at.ed.2441914027**

**CAPÍTULO 8 ..... 71**

O PAPEL DO FARMACÊUTICO ALÉM DA LOGÍSTICA DE ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIAS FARMACÊUTICA

Jackson Henrique Alves Araújo

Gabriel Felício Gomes

Vinicius Duarte Pimentel

Ramires Feitosa de Freitas

Salomão Mascarenhas Cavalcante Júnior

Joseana Martins Soares de Rodrigues Leitão

**DOI 10.22533/at.ed.2441914028**

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 77**

## DESENVOLVIMENTO *IN SILICO* E ESTUDO COMPARATIVO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE ANÁLOGOS DA MELATONINA.

### **Ramires Feitosa de Freitas**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Vinícius Duarte Pimentel**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Gabriel Felício Gomes**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Jackson Henrique Alves Araújo**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

### **Charllyton Luís Senna da Costa**

Departamento de Farmácia - Centro Universitário  
Santo Agostinho  
Teresina – Piauí

**RESUMO:** A regulação do ciclo sono-vigília é desempenhada fisiologicamente pela melatonina, mediante ativação dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$  encontrados no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Assim, o objetivo deste trabalho é desenvolver análogos *in silico* da melatonina, bem como o estudo comparativo de seus parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos. Os análogos

foram desenvolvidos por meio do programa ACD/CHEMSKETCH, o mesmo também foi utilizado para otimizar a estrutura 3D dos análogos bem como da melatonina e da agomelatina, um análogo estrutural já disponível no mercado. As análises farmacocinéticas e toxicológicas das moléculas foram feitas pelo aplicativo online preADMET, o cálculo de Log P foi realizado no software MARVINSKETCH. Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise comparativa por meio da extensão XLSTAT. Os perfis farmacocinéticos e toxicológicos das diferentes moléculas foram comparados estatisticamente revelando o grau de proximidade ou distanciamento das mesmas com base em critérios de comparação pré-determinados o que permitiu agrupar as moléculas com base em suas características. O dendrograma gerado pela estatística permitiu também observar a proximidade das moléculas de um mesmo grupo entre si e/ou de moléculas pertencentes a outros grupos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Melatonina. Análogos. Estudo comparativo.

**ABSTRACT:** The regulation of the sleep-wake cycle is performed physiologically by melatonin, by activation of the  $MT_1$  and  $MT_2$  receptors found in the suprachiasmatic nucleus (NSQ) of the hypothalamus. Thus, the objective of this work is to develop analogues melatonin *in silico*,

as well as the comparative study of its pharmacokinetic and toxicological parameters. Analogs were developed using the ACD/CHEMSKETCH program and it was also used to optimize the 3D structure of analogues as well as melatonin and agomelatine, A structural analogue already available on the market, the pharmacokinetic and toxicological analyzes of the molecules was done by the online application preADMET, the calculation of Log P was carried out in the software MARVINSKETCH. The results were submitted to a comparative analysis using the XLSTAT extension. The pharmacokinetic and toxicological profiles of the different molecules were compared statistically revealing the degree of proximity or distance of the molecules based on predetermined comparison criterion which allowed to group the molecules based on their characteristics. The dendrogram generated by the statistic also allowed to observe the proximity of the molecules of the same group to each other and/or of molecules belonging to other groups.

**KEYWORDS:** Melatonin. Analogs. Comparative Study.

## 1 | INTRODUÇÃO

O ciclo sono-vigília é um ritmo circadiano, isto é, em condições naturais este ritmo apresenta sincronização com fatores ambientais e oscila com um período de 24 horas. Além dessa sincronização ambiental, o ciclo sono-vigília é gerado e regulado endogenamente por uma estrutura neural localizada no hipotálamo que é o núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado o relógio biológico para os mamíferos (ASCHOFF, 1979 a pud DE ALMONDES, 2003).

A regulação do ciclo sono-vigília é desempenhada fisiologicamente pela melatonina, mediante ativação dos receptores  $MT_1$  e  $MT_2$  (ambos acoplados à proteína G) encontrados no Núcleo Supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. A ativação dos receptores  $MT_1$  promove o início do sono, enquanto que a ativação dos receptores  $MT_2$  muda a sincronia do sistema cardiorrespiratório para os níveis basais (LIU *et. al.*, 1997 a pud GOODMAN, 2012; GUARDIOLA-LEMAITRE *et al.*, 2014).

Considerando a importância da melatonina na regulação de processos fisiológicos, o objetivo deste trabalho é desenvolver análogos *in silico* desta, bem como o estudo comparativo de seus parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos.

## 2 | MÉTODOS

Por meio do programa ACD/CHEMSKETCH foram desenvolvidos análogos estruturais da melatonina. O mesmo programa também foi utilizado para a realização da otimização 3D das moléculas utilizadas no estudo, a agomelatina, um análogo estrutural da melatonina já disponível no mercado e a própria melatonina também foram otimizadas. O processo de otimização se deu com base em parâmetros de mecânica clássica como distância de ligação, ângulo de ligação e ângulos diedros.



Em seguida melatonina, agomelatina e os análogos estruturais foram submetidos a análises farmacocinéticas e toxicológicas *in silico*, os parâmetros em questão foram calculados por meio da aplicação eletrônica preADMET disponível em: <http://preadmet.bmdrc.org/adme/>. O Log P das moléculas foi calculado por meio do programa MARVINSKETCH.

Os resultados obtidos foram submetidos a uma análise comparativa por meio da extensão XLSTAT do Microsoft Excel que forneceu dados estatísticos sobre a variação de cada parâmetro avaliado nas moléculas estudadas.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação preADMET revela parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos de substâncias candidatas a novos fármacos sendo essenciais para que se conheça o perfil de interação molécula e sistema biológico.

O BBB (blood-brain barrier que numa tradução livre do inglês significa barreira sangue cérebro) geralmente consiste em barreiras de junções apertadas endoteliais que impedem a entrada livre de substâncias derivadas do sangue, mantendo, assim, o ambiente extracelular cerebral constante (MIYATA, 2015; SERWER E SCHERRMANN a pud SHARMA et al, 2016; KANAZAWA, 2018). Assim por se tratar de moléculas com sítio ativo no SNC (Sistema Nervoso Central), a penetração na barreira hematoencefálica, medida pelo valor de BBB, é de extrema importância para a atividade do fármaco.

Apartir dos resultados (Quadro 1), observa-se que os análogos 1 e 3 apresentaram um valor de BBB superior ao da melatonina sugerindo uma maior capacidade de chegada ao SNC enquanto que o análogo 2 e a agomelatina apresentaram resultados inferiores ao valor de referência (melatonina).

A avaliação de HIA demonstra a capacidade de penetração da molécula nas células intestinais revelando assim seu perfil de absorção no Trato Gastrointestinal. A previsão e a compreensão do perfil de absorção de candidatos a medicamentos orais são necessárias porque são informações importantes para determinar a exposição do fármaco para alvos terapêuticos no corpo (ANDO et al ,2015; CARRIÉRE 2016 a pud KEEMINK 2018).

Os resultados (Quadro 1) indicam uma proximidade entre os valores dos análogos 2, 3 e agomelatina, mostrando-se superiores ao da melatonina predizendo um melhor perfil de absorção quando utilizados por via oral. O análogo 1 apresentou o maior resultado sugerindo 100% de absorção intestinal.

O valor de Log P das moléculas foi avaliado a fim de se estimar o grau de lipofilicidade das moléculas. Autores como Leson (2016) e Mckerrow (2017) reafirmam a importância dos estudos físico-químicos que de acordo com os mesmos estão subjacentes a todos os aspectos da ação do fármaco e são críticas para a solubilidade,

permeabilidade e formulação bem sucedida. A análise de Log P demonstrou que a melatonina apresentou o menor valor neste parâmetro (Quadro 1), assim pode-se entender que as demais moléculas por serem mais lipofílicas possuem uma maior capacidade de penetração pelas biomembranas.

A capacidade mutagênica das moléculas foi avaliada pelo Teste de Ames, de acordo com Fowler et al (2018) este teste possui a capacidade de estimar o potencial de moléculas em promover mutações no DNA. Percebeu-se que todas as moléculas testadas apresentaram perfil mutagênico para DNA, esses resultados, porém são apenas preliminares uma vez que o presente teste tem como base o DNA de diferentes cepas bacterianas de *Salmonella*, necessitando assim a realização de ensaios *in vitro* e *in vivo* para corroborar os resultados.

Avaliou-se também a capacidade carcinogênica em camundongos e ratos, permitindo um maior entendimento do perfil de segurança das moléculas e o impacto de seu uso a longo prazo. Todas as moléculas apresentaram Carcinogenicidade positiva para ratos, essa mesma avaliação para camundongos apresentou algumas variações, (Quadro 1), onde apenas melatonina e o análogo 2 foram negativos para carcinogenicidade nesses animais.

Outro ponto avaliado foi a capacidade da molécula em inibir o gene hERG verificando assim o impacto da droga sobre a função cardíaca. A inibição desse gene está associada a um prolongamento no intervalo QT o que poderia causar arritmias e insuficiência cardíaca grave elevando o risco de morte súbita por problemas cardíacos (THOMAS et al, 2006; SATO, 2018). Apenas o análogo 3 apresentou baixo risco para inibição deste gene (Quadro 1) sugerindo uma maior segurança para o sistema cardiovascular. Mesmo apresentando médio risco a agomelatina é atualmente comercializada para tratar depressão e ansiedade.

Molécula	BBB	HIA(%)	Log P	CC	*I.hERG
Melatonina	1.18	88.2	1,15	-	M.R
Agomelatina	0.16	95.8	2,04	+	M.R
Análogo 1	12.84	100	3,67	+	M.R
Análogo 2	0.07	96.02	2,82	-	M.R
Análogo 3	1.27	96.03	3,21	+	B.R

Quadro 1 –Parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos

+: Positivo; -: Negativo; CC: Carcinogenicidade em camundongo; \*Inibição do gene hERG; M.R: Médio Risco; B.R: Baixo Risco.

Os resultados descritos acima possibilitaram a realização de análise de agrupamento hierárquico dos análogos. O agrupamento teve como base os valores obtidos de cada molécula onde os parâmetros analisados foram pré-definidos para avaliá-las e agrupá-las de acordo com suas semelhanças. Esse tipo de estatística utiliza

informações sobre os elementos estudados e agrupa-os conforme suas semelhanças, por meio desta é possível também, perceber o grau de proximidade entre elementos de um mesmo grupo e/ou com elementos de grupos distintos (VICINI, 2005; HELFER et al 2015).

O dendograma (Figura 1) aponta uma maior semelhança dos análogos 2 e 3 entre si e destes com a agomelatina, essas moléculas por sua vez organizam-se a uma certa proximidade com a melatonina. O análogo 1 se aproxima mais da melatonina estando distante das demais moléculas.

Pelo fato de a agomelatina estar disponível no mercado para o tratamento de distúrbios do sono e depressão, os análogos mais interessantes como candidatos a novos fármacos seriam o 2 e o 3 devido semelhança estrutural, farmacocinética, toxicológica e físico-química com a mesma. A proximidade destes análogos com a melatonina (substância endógena) fomenta esse entendimento.

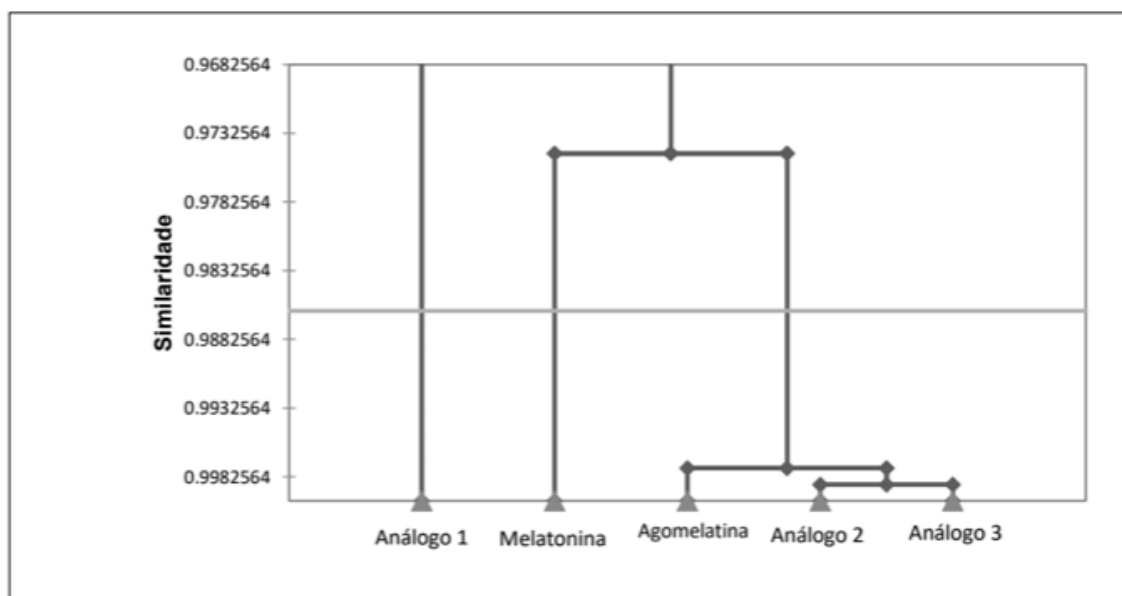


Figura 1 –Dendrograma: Análise de agrupamento hierárquico.

#### 4 | CONCLUSÃO

Diante do presente estudo observa-se que modificações moleculares pontuais e racionais de moléculas com potencial terapêutico promovem alterações nos seus perfis farmacocinéticos e toxicológicos, assim, o grau de variação entre as moléculas avaliadas pôde ser percebido e mensurado por meio de avaliação estatística, revelando assim o grau de proximidade ou distanciamento das mesmas com base em critérios de comparação pré-determinados.

## REFERÊNCIAS

- ANDO, H.; HISAKA, A.; SUZUKI, H. **A New Physiologically Based Pharmacokinetic Model for the Prediction of Gastrointestinal Drug Absorption: Translocation Model.** Drug Metabolism and Disposition, v. 43, n. 4, p. 590-602, 2015.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12.** AMGHEditora, 2012.
- DE ALMONDES, K. M.; DE ARAÚJO, J. F. **Padrão do ciclo sono-vigília e sua relação com a ansiedade em estudantes universitários.** Estudos de Psicologia, v. 8, n. 1, p. 37-43, 2003.
- FOWLER, K. et al. **Development, qualification, validation and application of the Ames test using a VITROCELL® VC10® smoke exposure system.** Toxicology reports, v. 5, p. 542-551, 2018.
- GUARDIOLA-LEMAITRE, B. et al. **Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties.** British journal of pharmacology, v. 171, n. 15, p. 3604-3619, 2014.
- HELPER, G. A. et al. **Chemostat: um software gratuito para análise exploratória de dados multivariados.** Química nova. São Paulo. Vol. 38, n. 4 (2015), P. 575-579, 2015.
- KANAZAWA, T. **Development of Noninvasive Drug Delivery Systems to the Brain for the Treatment of Brain/Central Nervous System Diseases.** Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, v. 138, n. 4, p. 443, 2018.
- KEEMINK, J.; BERGSTRÖM, C. A. **Caco-2 Cell Conditions Enabling Studies of Drug Absorption from Digestible Lipid-Based Formulations.** Pharmaceutical research, v. 35, n. 4, p. 74, 2018.
- LEESON, P. D. **Molecular inflation, attrition and the rule of five.** Advanced drug delivery reviews, v. 101, p. 22-33, 2016.
- MCKERROW, J. H.; LIPINSKI, C. A. **The rule of five should not impede anti-parasitic drug development.** International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 7, n. 2, p. 248-249, 2017.
- MIYATA, S. **New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains.** Frontiers in neuroscience, v. 9, 2015.
- SATO, T. et al. **Construction of an integrated database for hERG blocking small molecules.** PloS one, v. 13, n. 7, p. e0199348, 2018.
- SHARMA, G., LAKKADWALA, S., MODGIL, A., SINGH, J. **The Role of Cell-Penetrating Peptide and Transferrin on Enhanced Delivery of Drug to Brain.** International journal of molecular sciences, v. 17, n. 6, p. 806, 2016.
- THOMAS, D.; KARLE, C. A.; KIEHN, J. **The cardiac hERG/IKr potassium channel as pharmacological target: structure, function, regulation, and clinical applications.** Current pharmaceutical design, v. 12, n. 18, p. 2271-2283, 2006.
- VICINI, L.; SOUZA, A. M. **Análise multivariada da teoria à prática.** Santa Maria: UFSM, CCNE, 2005.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-124-4

