

## Estudo *In Silico* de Propriedades Farmacocinéticas de Compostos Isolados de *Senna spectabilis* var *excelsa*

Fábio O. Silva<sup>1</sup> (PG), Josmar R. Rocha<sup>2</sup> (PG), Irvila R. Oliveira<sup>1</sup> (PG), Carlos A. Montanari<sup>2</sup>, Maria Goretti V. Silva \*(PQ)<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>UFC, Departamento de Química, Laboratório de Produtos Naturais, 60941-970, Fortaleza, CE, <sup>2</sup> USP, Instituto de Química de São Carlos, 13565-905, São Carlos, SP, Brasil. E-mail: [mgvsilva@ufc.br](mailto:mgvsilva@ufc.br)

Palavras Chave: *Senna spectabilis* var *excelsa*, *in silico*, Caco-2, BBB, friedelina.

### Introdução

As espécies do gênero *Senna* pertencente à família Leguminosae, são fontes de compostos antraquinônicos e alcaloides, que são responsáveis por relevantes atividades biológicas. *Senna spectabilis* var. *excelsa* Irwing & Barneby, é nativa da caatinga sendo conhecida como cássia-do-nordeste e sua composição química e potencial farmacológico tem sido estudado em nosso laboratório. Métodos *in silico* vêm sendo alvo de grande atenção por parte da indústria farmacêutica na predição de propriedades de ADME/Tox (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxidez), que tem papel fundamental no sucesso de moléculas candidatas a novos fármacos. Estes ensaios virtuais foram desenvolvidos utilizando dados experimentais de ensaios *in vitro* que simulam *in vivo* o comportamento dos fármacos. Neste trabalho, são relatados os resultados obtidos através de ensaios *in silico*, utilizando modelos preditivos, de propriedades farmacocinéticas de 17 compostos isolados de *S. spectabilis* var. *excelsa*

### Resultados e Discussão

As 17 substâncias das classes dos triterpenos, esteroides e alcaloides foram submetidas aos ensaios virtuais utilizando os modelos de permeabilidade Caco-2 (*carcinoma colorectal humano*) e BBB (*Blood-Brain Barrier*). As substâncias foram isoladas através de técnicas cromatográficas e suas estruturas elucidadas por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C uni e bi dimensional, EM e IV. As estruturas tridimensionais das moléculas foram geradas através do pacote computacional Tripos Inc., com o programa Sybyl 8.1, usando o método CONCORD™ e minimizadas para a obtenção das conformações energeticamente otimizadas. Os campos moleculares de interação foram calculados usando três sondas: água, carbonila e hidrofóbica, pelo programa GRID. Os dados foram tratados quimiometricamente pelo programa VolSurf utilizando-se a técnica de PCA e PLS, gerando 94 descritores que foram pré-tratados pela técnica FFD (*Fractional Factorial Design*), na qual são selecionadas apenas as variáveis que aumentam a capacidade preditiva do modelo, obtendo-se com 50 descritores, uma variância acumulada de 78,15% para duas componentes. As moléculas de alta permeabilidade são agrupadas em valores positivos de PC1, enquanto que, as de baixa, em valores

positivos e negativos de PC2 (Figura 1).

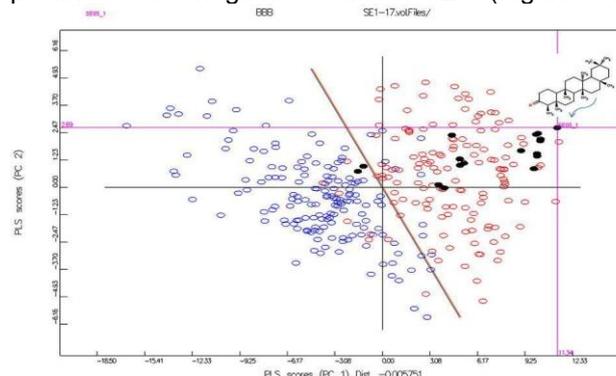


Figura 1. Análise de PC1 e PC2 para a classificação das moléculas em relação ao modelo BBB.

O ensaio *in silico* BBB (Blood-Brain Barrier) é um modelo qualitativo baseado em dados de 313 compostos que avalia o potencial da substância de cruzar a barreira hemato-encefálica, e assim atuar como agente terapêutico no SNC (Sistema Nervoso Central). O ensaio *in silico* Caco-2 é também um modelo qualitativo com uma base de dados de 751 compostos e avalia a permeabilidade das substâncias nas membranas intestinais. As substâncias testadas apresentaram propriedades de permeabilidade apropriadas usando os modelos Caco-2 e BBB, com 88% das moléculas se localizando em valores positivos de PC1. O triterpeno friedelina (SE05) forneceu o melhor resultado nos dois ensaios, com permeabilidade semelhante ao diazepam, no modelo BBB.

### Conclusões

A geração de modelos preditivos de propriedades farmacocinéticas é de reconhecida importância nas fases iniciais de planejamento de moléculas bioativas candidatas a novos fármacos. *Senna spectabilis* var *excelsa* é fonte de substâncias com propriedades farmacocinéticas de permeabilidade apropriadas, segundo os modelos Caco-2 e BBB.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, FAPESP e FUNCAP.

<sup>1</sup> Overington, J.P. et al, *Drug Discovery*, 5, 994 (2006)

<sup>2</sup> Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; *Quim. Nova* 29, 326 (2006).

<sup>3</sup> Koukoulitsa, C., Geromichalos, G., Skaltsa, H., *J. Comp.-Aided Mol. Des.* 19, 617, (2005).

<sup>4</sup> Xu, F. et al, *Drug Metab Dispos.* 34(6), 913 (2006).