



OTIMIZAÇÃO DE DERIVADOS DA BOLDINA POR MÉTODOS *IN SÍLICO*: ESTRATÉGIAS COMPUTACIONAIS PARA NOVOS FÁRMACOS

Manuela Cosmo de Oliveira^{1*}, Maria Eduarda Signorini Pereira², Valdir Cechinel Filho²,
Fátima de Campos Buzzi².

¹Universidade do Vale do Itajaí, Escola de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Brasil.

²Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Brasil. *manuelacosmo@edu.univali.br.

INTRODUÇÃO

A boldina é um alcaloide isoquinolínico extraído da *Peumus boldus*, conhecida popularmente como boldo-do-Chile, uma planta medicinal valorizada por suas propriedades hepatoprotetoras, antioxidantes e anti-inflamatórias. Estudos científicos indicam que modificações estruturais nesse composto podem potencializar sua atividade farmacológica, ampliando suas aplicações terapêuticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho propôs o planejamento de 10 derivados da boldina divididas em 2 séries com cinco moléculas cada, sendo a série 1 monossubstituída e a série 2 dissubstituída e a avaliação do potencial terapêutico por meio de técnicas computacionais *in silico* para a seleção dos compostos mais promissores. As moléculas foram construídas e otimizadas utilizando o software ACD/ChemSketch e para a avaliação e análise dos parâmetros *in silico* a ferramenta computacional online SwissADME e OSIRIS. Foi realizada a predição de absorção e de permeabilidade de acordo com os parâmetros estipulados na Regra de Lipinski e suas extensões, além da absorção intestinal (HIA) e permeação da barreira hematoencefálica (BHE), a análise de inibição das isoformas do citocromo P450, a toxicidade e mutagenicidade entre outros parâmetros avaliados.

RESULTADOS

Nenhuma das moléculas avaliadas apresentou potencial de toxicidade ou mutagenicidade. A série monossubstituída

destacou-se por apresentar menor peso molecular (417 a 486 g/mol), dentro do limite recomendado de ≤ 500 g/mol, além de melhor solubilidade (-5,99 a -6,77) e maior conformidade com os critérios de *drug-likeness*. De acordo com o modelo Boiled-Egg, essas moléculas demonstraram maior probabilidade de absorção pelo trato gastrointestinal. Em contrapartida, a série dissubstituída apresentou um aumento no peso molecular (507 a 645 g/mol), maior lipofilicidade e menor solubilidade (-9,32 a -10,7), fatores que podem comprometer sua biodisponibilidade. Ainda assim, os derivados dissubstituídos com 4-metil e 4-metoxibenzil apresentam alta absorção gastrointestinal, não atravessam a barreira hematoencefálica e inibem apenas a isoforma CYP2D do citocromo P450, indicando menor potencial de interação medicamentosa entre as moléculas avaliadas.

CONCLUSÃO

A análise comparativa entre os compostos monossubstituídos e dissubstituídos revelou que, embora a série monossubstituída apresente melhor perfil de solubilidade, menor peso molecular e, conseqüentemente menor número de violações das regras de Lipinski e Ghose as moléculas dissubstituídas com 4-metil e 4-metoxibenzil destacaram-se como as mais promissoras, sendo selecionadas para a síntese e caracterização.

AGRADECIMENTOS

UNIVALI, FAPESC.

