



# APOSTILA DE QUÍMICA FARMACÊUTICA

## Noções Básicas – Introdução à Química Farmacêutica

### 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.

A farmacoterapia é uma atividade muito antiga de desde antes da escrita.

A grande maioria dos agentes quimioterápicos foram introduzidos na terapêutica clínica entre os anos de 1940 a 1980, sendo que alguns já eram conhecidos no início do século XX e outros existentes há séculos bem anteriores à nossa era.

Grandes povos antigos como Maias, Incas, Hindus e Chineses já conheciam preparações antimicrobianas eficazes.

O imperador chinês Shen Nung (2735 a.c.) elaborou um livro sobre ervas terapêuticas, onde havia entre as mesmas até ervas com atividade antimalárica. O papiro de Ebers (~1500 a.c.) recomenda a utilização de substâncias dos reinos animal, vegetal e mineral e alguns desses são hoje conhecidos pela sua atividade quimioterápica.

No século IV (460-370 a.c.) Hipócrates recomendou o emprego de sais metálicos para algumas doenças, hoje atribuídas a organismos patogênicos. E, em 50 d.c., Dioscórides (grego) prescreveu produtos naturais para o tratamento dessas mesmas moléstias em seu livro *De Materia Medica*.

Galeno, em 131-201 d.c., defendeu o emprego de misturas herbáceas para qualquer tipo de moléstia. Os árabes entre os séculos VII e VIII disseminaram sua cultura e prática médica pelos países da Europa, assim como o uso da pomada mercurial. Cabe lembrar que em 1495, Cusano indicou o mercúrio para o alívio dos sintomas da sífilis.

Na Idade Média, no período de 1493 a 1541, Paracelso afirmou que o corpo humano era um grande laboratório químico e que poderia ser tratado pela administração de substâncias químicas (Korolkovas, 1988).

De Paracelso em diante, a quimioterapia européia fez poucos avanços. E o grande novo impulso foi dado por Paul Ehrlich no período de 1854 a 1915 (pai da quimioterapia moderna) (Korolkovas, 1988).

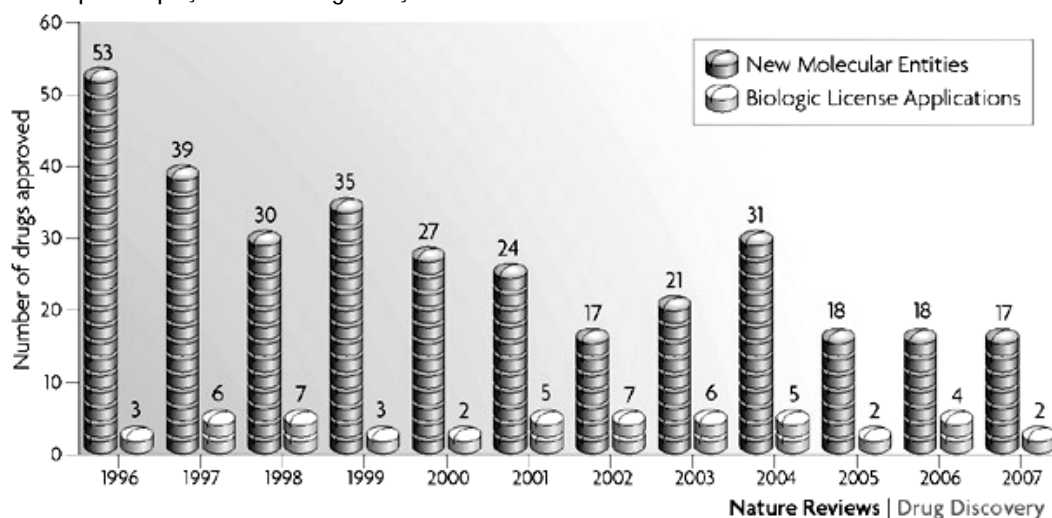
No século XVI foram publicadas as primeiras farmacopéias.

No século XVII novas drogas de origem animal e vegetal aumentam o arsenal terapêutico, e com o progresso da química, os compostos purificados, passaram a ser preferidos aos extratos brutos.

No século XVIII introduziu-se no mercado o(s): digitalícos, éter, ópio, cloreto de mercúrio, entre outros.

Entre 1854 e 1915, Paul Ehrlich, deu um grande impulso à Química Farmacêutica, uma vez que descobriu sobre a toxicidade seletiva de certos agentes químicos para determinados microorganismos. Sendo na mesma época desenvolvida a teoria de chave-fechadura, por Emil Fischer, que fornecia uma explicação lógica para o modo de ação das drogas. As pesquisas de Paul Ehrlich e de seus colaboradores geraram diversos agentes quimioterápicos, como os antibióticos (1929) e as sulfas (1932).

Mas foi o período de 1950 a 1980 a época de ouro da descoberta de novos fármacos, principalmente os antibióticos e neurolépticos. Foi neste período que se desenvolveu a indústria farmacêutica como é hoje. Nos últimos 25 anos, a quantidade de substâncias novas descobertas tem diminuído, principalmente devido ao aumento da preocupação com a segurança dos fármacos e devido ao alto custo.



## 2. CONCEITO DE QF.

Engloba a descoberta (*identificação de compostos bioativos*), desenvolvimento de novos compostos, suas sínteses e o estudo (no campo molecular) da relação entre a estrutura química e a atividade biológica, para que se possa entender os diversos mecanismos do fármaco sejam eles terapêuticos ou colaterais, assim como entender seu comportamento farmacocinético e físico-químico.

## 3. SINÔNIMOS DE QF.

- Inicialmente conhecida como Farmácia Química.
- Atualmente como: *Farmoquímica, Química Terapêutica e Química medicinal*.

## 4. INTERDISCIPLINARIDADE.

É tudo que é comum a duas ou mais disciplinas ou ramos do conhecimento. Visa a unidade de saber, impondo-se como um grande princípio de organização dos conhecimentos; onde a interação entre duas ou mais disciplinas ou ramos do conhecimento possam fazer surgir um novo saber.

Para se desenvolver a Química Farmacêutica, é necessário o conhecimento básico das ciências biológicas, farmacêuticas e exatas.

Ciências Biológicas/Farmacêuticas	Ciências Exatas
- Biologia, genética, fisiologia, biofísica, bioquímica, hematologia, parasitologia, micologia, microbiologia, virologia, toxicologia, patologia, farmacologia ( <i>farmacodinâmica e farmacocinética</i> ), farmacotécnica e tecnologia farmacêutica.	- Química orgânica e analítica. - Física, matemática e estatística.

## 5. ASPECTOS FUNDAMENTAIS SOBRE MEDICAMENTOS. 5.1. Algumas definições.

- **Droga** - Toda substância química, exceto alimento, capaz de produzir efeito farmacológico, provocando alterações somáticas e funcionais benéficas ou maléficas.
- **Tóxico ou Veneno** - Droga ou preparação com drogas que produz efeito farmacológico maléfico.
- **Fármaco** - Toda substância de estrutura química bem definida utilizada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos, para o benefício do organismo receptor.
- **Medicamento** - Toda substância ou associação de substâncias, de ação farmacológica benéfica, quando utilizada de acordo com as suas indicações e propriedades.
  - A Organização Mundial de Saúde (OMS), não faz distinção entre fármaco e medicamento.
- **Remédio** - Tudo aquilo (inclusive o medicamento) que sirva para combater a dor e doenças, mas os leigos usam este termo como sinônimo de medicamento e especialidade farmacêutica.

### 5.2. Forma química dos fármacos.

Fármacos são ácidos ou bases orgânicas, por várias razões são utilizados na forma de **sais**:

- Modificação de propriedades físico-químicas, tais como solubilidade, estabilidade, fotossensibilidade e características organolépticas;
- Melhoramento da biodisponibilidade, mediante alteração da absorção, aumento da potência e prolongamento do efeito;
- Redução da toxicidade.

Contudo nem todos os sais são adequados para uso terapêutico, portanto o FDA, aprovou alguns ânions e cátions (*orgânicos e metálicos*) para tal uso.

- **Ânions**: acetato, bicarbonato, brometo, cloreto, cloridrato, estearato, fosfato, difosfato, fumarato, glutamato, iodeto, maleato, nitrato, salicilato, succinato, sulfato, tartarato e outros.
- **Cátions orgânicos**: benzetina, meglumina e procaína.
- **Cátions metálicos**: alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco.

### 2.3. Emprego / Uso dos fármacos.

- Fornecer elementos deficientes no organismo (ex.: vitaminas, sais minerais e hormônios);
- Prevenção de doenças ou infecções (ex.: soros e vacinas);

- Controle de infecção (ex.: quimioterápicos);
- Bloqueio temporário de uma função normal (ex.: anestésicos);
- Correção de função orgânica desregulada:

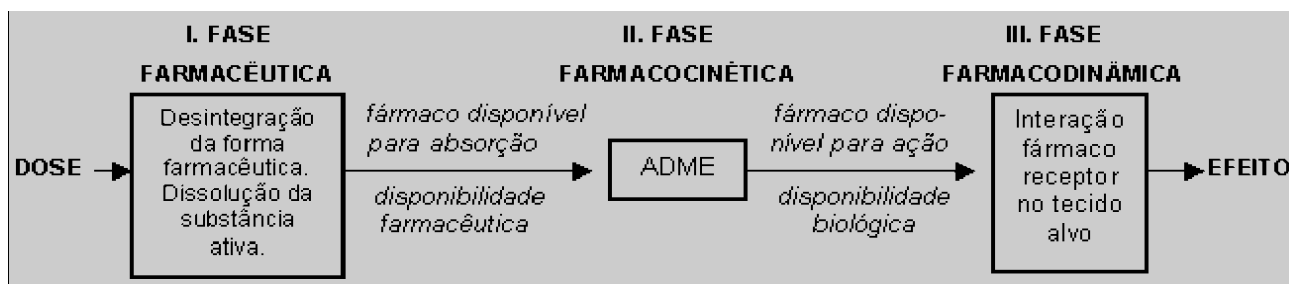
^ Disfunção: *cardiotônicos no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva*; Hipofunção: *hidrocortisona no tratamento de insuficiência supra-renal*; Hiperfunção: *metildopa em hipertensão arterial*;

- Destoxificação do organismo (ex.: antídotos);
- Agentes auxiliares de diagnóstico (ex.: radiopacos / contraste).

## 2.4. Ação Biológica.

Na ação dos fármacos observa-se 03 fases:

- **Fase farmacêutica** (fase de exposição): ocorre desintegração da forma em que o fármaco é administrado. A fração da dose disponível para a absorção constitui medida da disponibilidade farmacêutica.
- **Fase farmacocinética**: absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco. A fração da dose que chega à circulação geral é medida da disponibilidade biológica.
- **Fase farmacodinâmica**: processo de interação do fármaco com seu receptor. Desta interação resulta um estímulo que, após um série de fenômenos químicos e bioquímicos, se traduz no efeito biológico.



## 2.6. Metabolismo / Biotransformação.

É o conjunto de reações bioquímicas que os fármacos sofrem no organismo, geralmente por processos enzimáticos.

Ex: Fármaco administrado → Produto da metabolização Fenacetina (ativo) → Acetoaminofeno (mais ativo).  
Prontosil (inativo) → Sulfanilamida (ativo). Fenobarbital (ativo) → Glicuramato (inativo).

OBS: (→ = Biotransformação).

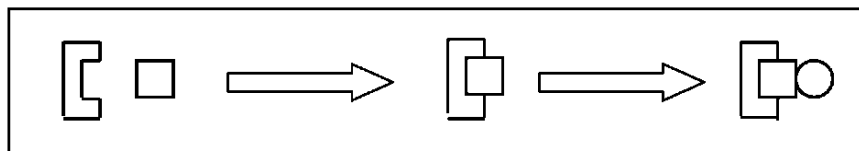
### 2.6.1. Local de Biotransformação.

Os fármacos são biotransformados principalmente por enzimas microsossomais no Fígado, que é o órgão central do metabolismo dos fármacos no corpo. Entretanto o metabolismo pode também ocorrer em outros locais, como: pele, pulmões, rins, plasma e mucosa intestinal.

### 2.6.2. Fases do metabolismo

Segundo Bordie o metabolismo dos fármacos tem como finalidade torná-los mais polares (menos lipossolúveis) para serem mais facilmente excretados pelos Rins, e para que não fiquem indefinidamente pelo organismo, causando, então, o surgimento de efeitos colaterais e tóxicos, ou seja, fisiologicamente, pode-se dizer que a biotransformação é um mecanismo de defesa do organismo, pois acelera a eliminação de substâncias estranhas do corpo.

Fármaco → Reações da **Fase I** → Produto Intermediário → Reações da **Fase II** → Produto Final



**Fase I**: fármacos apolares são inativados ou tem sua polaridade aumentada através de reações de:

- **Oxidação**: desalogenação, desalquilação, desaminação, hidroxilação, etc..

- **Redução:** azorredução, nitrorredução, redução aldeídica ou cetônica;
- **Hidrólise:** desaminação, desesterificação;
- Retirada de grupos (alquílicos) apolares.

**Fase II:** compostos polares são inativados por processos de metilação, acilação ou conjugação com sulfatos, dentre outros. Gera um produto menos tóxico do que o produzido pela Fase I, sendo excretado em uma das seguintes formas: conjugado, oxidado, reduzido, hidrolisado ou inalterado.

### 2.6.3. Indução e inibição do metabolismo.

- Indução Enzimática:

Quando um fármaco acelera a biotransformação de outros fármacos e também acelera a sua própria biotransformação, estimulando a síntese de enzimas microsômicas hepáticas. Ex: Barbitúricos, Anticonvulsivantes, Anestésicos gasosos, Hipoglicemiantes orais, Anti-inflamatórios e outros.

Explica o surgimento da tolerância, quando da utilização de um fármaco por inteiro.

- Inibição Enzimática:

É o inverso da indução, onde certos fármacos, por mecanismos diversos, inibem as enzimas que metabolizam os fármacos, e deste modo prolongam seus efeitos. Ex: Iponiazida, que inibe a MAO, prolongando os efeitos da nor-adrenalina.

### 2.6.4. Fatores que afetam a Biotransformação.

- **Internos constitucionais:** peso corporal, fator genético, espécie, idade e sexo.
- **Internos condicionais:** temperatura corporal, estado nutricional, estado patológico, gravidez, etc.
- **Externos:** temperatura, umidade, luz, etc.
- **Outros:** via de administração, volume administrado, etc.

### 2.7. Interações

A interação entre fármacos pode gerar os seguintes efeitos:

^ Aumento do efeito terapêutico desejado (Agonismo O Adição ou Sinergismo).

S D iminuição ou anulação do efeito terapêutico desejado (Antagonismo). S Alteração da farmacocinética (*absorção, distribuição, biotransformação e excreção*),

*por interação com o outro fármaco, com o meio (pH) ou com estruturas protéicas.* • S D desencadeamento de efeitos adversos (colaterais).

Os anti-ácidos e o sulfato ferroso diminuem a absorção das tetraciclins, formando quelatos com elas.

### 2.8. Reações Adversas / Efeitos Colaterais.

O fármaco pode levar a efeitos benéficos, indesejáveis, tóxicos e morte.

Paracelso que viveu de 1493 a 1541 já afirmava que "todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja veneno. A dose correta diferencia um veneno de um remédio."

Somente após a tragédia com a talidomida (mal formações fetais), é que a Organização Mundial de Saúde (OMS) e alguns governos se interessaram pelo assunto. Portanto atualmente sabe-se que nenhum fármaco é totalmente seguro, devendo-se considerar o controle de qualidade e ensaios de mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade.

## 3. CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS

Podem ser classificados quanto a:

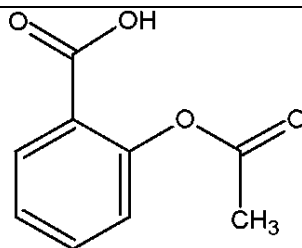
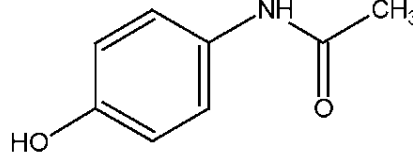
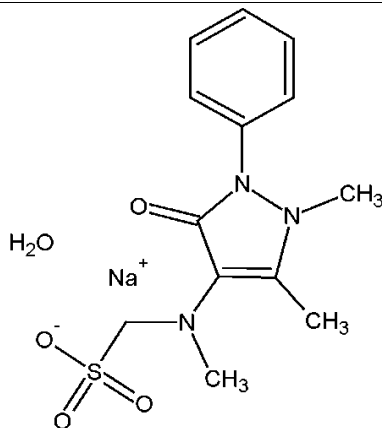
- Estrutura química (*ácidos, álcoois, ésteres, amidas, etc.*)
- Ação farmacológica (*fármacos cardiovasculares, antiinflamatórios, etc.*)
- Emprego / classe terapêutica (*semelhante ao anterior*)
- Mecanismo de ação a nível molecular (*fármacos que atuam sobre enzimas, que suprimem a função gênica, etc. — não são todos os mecanismos conhecidos*)

## 4. NOMENCLATURA DE FÁRMACOS

- SIGLA.

- Nome químico.
- Nome oficial, genérico, ou DCI (divulgado pela OMS).
- Nome fantasia.
- Sinônimos (mais de 01 nome oficial, por atualização de nomenclatura).

A inicial de todos os nomes sempre começam com letra minúscula exceto no caso do nome comercial.

Estrutura	Nomenclatura
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sigla:</b> AAS.</li> <li>• <b>N. químico:</b> ácido 2-acetoxibenzóico.</li> <li>• <b>N. oficial:</b> ácido acetilsalisílico.</li> <li>• <b>N. fantasia:</b> Aspirina®.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N. químico:</b> N-aceto--fr-aminofenol.</li> <li>• <b>N. oficial:</b> paracetamol.</li> <li>• <b>N. fantasia:</b> Tylenol®.</li> <li>• <b>Sinônimo:</b> acetaminofeno.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N. químico:</b> 1-fenil-2,3-dimetil-4-metilaminometanosulfonato de sódio-5-pirazolona.</li> <li>• <b>N. oficial:</b> dipirona sódica.</li> <li>• <b>N. fantasia:</b> Novalgina® e Anador®.</li> <li>• <b>Sinônimo:</b> metamizol sódico.</li> <li>• <b>Obs:</b> Pirazolona é o nome do anel principal, que é o núcleo fundamental do fármaco em questão.</li> </ul>

## 6. ASSOCIAÇÕES DE FÁRMACOS

É a combinação de duas ou mais substâncias ativas numa mesma formulação.

### 6.1. Objetivos da associação.

- Potenciação de efeitos (por sinergismo).
- Adição de efeitos (efeito aditivo).
- Inibição de efeitos (por antagonismo).

### 6.2. Vantagens da associação.

- Mesmo efeito terapêutico com dose e RAM menores. *Ex.: 50 mg/kg do fármaco A são necessários para produzir redução da pressão arterial. Associando-se 5 mg/kg do fármaco A + 5 mg/kg do fármaco B produzem o mesmo efeito e com menos reações adversas.*
- Alívio de sintomas enquanto o fármaco principal exerce seu efeito. *Ex. nas infecções respiratórias utiliza-se quimioterápico para curar e um analgésico, anti-histamínico e descongestionante para aliviar os sintomas.*
- Reduzir os índices de resistência antimicrobiana.
- Promover profilaxia durante um tratamento com antimicrobiano. *Ex. tetraciclina (antibiótico) + nistatina ou anfotericina B (antifúngicos) para tratar de certas infecções bacterianas.*
- Tratamentos urgentes, onde não há tempo de se identificar rapidamente o agente infectante.

- Combate à infecções múltiplas. *Ex. infecção por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.*
- Quando a associação é mais barata e conveniente do que quando os fármacos são utilizados isoladamente.

### 6.3. Desvantagens da associação.

- Não permitem flexibilidade de dose;
- Nem sempre contêm os fármacos adequados ou a dose adequada;
- Podem interferir com a identificação do agente etiológico;
- Podem conduzir à diagnose descuidada e terapia inadequada;
- Dificilmente é necessário mais de um fármaco para combater uma infecção ou corrigir uma disfunção orgânica;
- Podem potencializar demasiadamente os efeitos de outro;
- Podem antagonizar os efeitos de outro ou inibi-lo;
- Podem promover o surgimento de resistência.

## 7. OUTROS CONCEITOS:

1. **Medicamento Magistral** - *É aquele prescrito pelo médico e preparado para cada caso, com indicação de composição qualitativa e quantitativa, da forma farmacêutica, e da maneira de administração.*
2. **Medicamento Oficial** - *É aquele que faz parte da farmacopeia.*
3. **Medicamento Oficinal** - *É aquele que é preparado na farmácia, seguindo normas e doses estabelecidas por farmacopéias ou formulários e com uma designação uniforme. ex: Tintura de Iodo e Elixir parigórico.*
4. **Forma Farmacêutica** - *É a forma na qual um medicamento pode ser utilizado, ou seja, é a forma de apresentação do medicamento (Ex: xarope, cápsula,, comprimido, infusões, supositórios, etc.).*
5. **Fórmula** - *Refere-se à composição do medicamento, ou seja, descreve quais fármacos e quais aditivos (adjuvantes) estão presentes num determinado medicamento.*
6. **Manipulação** - *Em farmacotécnica,, este termo significa o conjunto de operações usadas no "aviamento" ou execução da fórmula magistral*
7. **Alopatia** - *É o tratamento de doenças através da criação de condições incompatíveis com o estado patológico, ou antagonizando o agente causal*
8. **Homeopatia** - *É o tratamento de doenças através da administração de um agente que possa causar o mesmo sintoma de sua moléstia, quando administrado em um indivíduo sadio, ou seja, "o semelhante combate o semelhante". (As doses usadas na homeopatia são infinitesimalmente menores do que as usadas em alopatia).*
9. **Agonista** - *Substância endógena ou fármaco que interage com um biorreceptor específico, provocando uma resposta fisiológica ou farmacológica, respectivamente, típica do biorreceptor envolvido.*
10. **Antagonista** - *Fármaco ou composto-protótipo que apresenta efeitos fisiológicos ou farmacológicos opostos a um outro. Ao nível do biorreceptor, é a entidade química que bloqueia as respostas associadas ao agonista.*
11. **Alvo terapêutico** - *Sítio receptor eleito (enzima ou biorreceptor) com bases farmacológicas para a ação de um fármaco ou protótipo capaz de permitir um determinado efeito terapêutico.*
12. **Análogo** - *Um composto cuja estrutura química é relacionada a um outro, podendo manifestar respostas farmacológicas distintas.*
13. **Antípodas** - *Contrário, oposto.*
14. **Atividade inotrópica** - *Atividade relativa à contratilidade de fibras musculares.*
15. **Atividade intrínseca** - *É a resposta máxima induzida por uma substância em relação a um composto de referência.*
16. **Atropoisomerismo** - *Tipo de isomerismo conformacional ou rotacional, sendo os isômeros, conformacionais ou rotacionais, isoláveis.*
17. **Biodisponibilidade** - *Termo que expressa a taxa ou concentração de fármaco que atinge a circulação sistêmica a partir do seu sítio de administração.*
18. **Biofase** - *Diversos compartimentos biológicos do organismo.*
19. **Bioligante** - *Substâncias endógenas e/ou exógenas capazes de interagir por complementariedade estrutural com os biorreceptores (p.ex., hormônios, neurotransmissores, fármacos, etc.).*
20. **Biomacromolécula** - *Macromoléculas endógenas de natureza enzimática e/ou receptora.*

21. **Biorreceptor** - Estrutura complexa, geralmente de natureza protéica, capaz de reconhecer estereoespecificamente um determinado ligante.
22. **Citocromo P450 (CYP450)** - Família de enzimas com propriedades oxidativas, envolvidas principalmente na primeira fase do metabolismo de fármacos.
23. **Coefficiente de partição** - Relação de solubilidade de uma substância em fase orgânica/aquosa.
24. **Configuração absoluta** - O arranjo espacial de átomos em uma molécula quiral que a diferencia de sua imagem especular.
25. **Configuração relativa** - O arranjo espacial de elemento estereogênico (centro, eixo ou plano) em relação a outro elemento estereogênico na mesma molécula.
26. **Conformação bioativa** - Conformação na qual um determinado composto interage, através de complementariedade molecular, com as biomacromoléculas endógenas.
27. **Distômero** - Enantiômero de um composto quiral que é menos potente para uma determinada propriedade farmacológica, em relação ao seu antípoda, podendo apresentar outras propriedades farmacológicas ausentes no antípoda, geralmente responsáveis por efeitos colaterais do emprego do racemato.
28. **ED<sub>50</sub>** - Dose de fármaco necessária para atingir 50% do efeito farmacológico desejado.
29. **Esterases** - Enzimas capazes de hidrolisar seletivamente ligações químicas do tipo éster.
30. **Eutômero** - Enantiômero de um fármaco quiral que apresenta maior atividade do que o antípoda.
31. **Farmacóforo ou grupamento farmacofórico** - É o conjunto de características eletrônicas e estéricas que caracterizam um ou mais grupos funcionais ou subunidades estruturais, necessários ao melhor reconhecimento molecular pelo receptor, portanto, para o efeito farmacológico desejado. Farmacóforo não é uma molécula real, nem associações de grupos funcionais; ao contrário, é um conceito abstrato que representa as diferentes capacidades de interações moleculares de um grupo de compostos com o sítio receptor. O farmacóforo pode ser considerado como a "parte" molecular essencial à atividade desejada.
32. **IC<sub>50</sub>** - Concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo.
33. **Protótipo** - Primeiro tipo ou exemplar original, modelo. Composto originalmente identificado que apresenta atividade farmacológica *in vivo*.
34. **Quiralidade** - Propriedade que distingue uma configuração espacial de átomos de sua imagem especular.
35. **Racemato** - Qualquer mistura constituída por dois antípodas óticos, em proporção equimolecular - logo, opticamente inativa.
36. **Tautomeria** - Isomeria em que as substâncias têm fórmulas estruturais distintas e comportamentos químicos diferentes, mantendo-se sempre em equilíbrio.
37. **Xenobiótico** - Substância exógena que é absorvida pelo organismo (p.ex., fármaco, aromatizante de alimentos, antioxidantes, etc.).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KOROLKOVAS, A; BURCKHALTER J.H.. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 3-38 p.
- RANG, H.P et al. **Farmacologia**. 2.ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 595 p.
- SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 1450 p.



## Aspectos Teóricos na Ação de Fármacos

### 1. RELAÇÃO ESTRUTURA E ATIVIDADE BIOLÓGICA (SAR).

Considerando o modo de exercerem a ação biológica, os fármacos podem ser divididos em 02 grandes classes: estruturalmente inespecíficos e estruturalmente específicos.

#### 1.1. Fármacos Estruturalmente Inespecíficos.

São aqueles em que a ação biológica não está diretamente ligada à estrutura química específica do fármaco, e sim às suas propriedades físico-químicas.

Admite-se que os fármacos estruturalmente inespecíficos atuam por um processo físico-químico pelas seguintes razões:

- Atuam em doses relativamente elevadas;
- Embora apresentem estruturas químicas muito variadas, sem nenhuma relação entre si, podem provocar reação biológica semelhante;
- Pequenas alterações em sua estrutura química, não resultam em alterações acentuadas na ação biológica.

#### 1.2. Fármacos Estruturalmente Específicos.

São aqueles cuja ação biológica decorre essencialmente de sua estrutura química tridimensional, que deve adaptar-se à estrutura química tridimensional dos receptores existentes no organismo, formando um complexo com eles.

A prova de sua existência é que:

- São eficientes em concentrações menores do que os fármacos estruturalmente inespecíficos;
- Apresentam características estruturais em comum (*estrutura fundamental, grupos funcionais e orientação espacial*) responsável pela ação biológica análoga que produzem;
- Pequenas alterações em sua estrutura química resultam em alterações significativas na atividade farmacológica, obtendo-se assim compostos que têm ação desde antagonista até análoga à do fármaco matriz.

## 2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ATIVIDADE BIOLÓGICA

### 2.1. Parâmetros utilizados

A idéia de que a estrutura química dos fármacos pode ser correlacionada matematicamente com a resposta biológica que produzem é bastante antiga.

Em 1870, Crum-Brown e Fraser propuseram que a resposta biológica (RB) era função da estrutura química (C). Isto é,  $RB=f(C)$ .

Até 1960, entretanto, não se havia feito nenhuma tentativa de estabelecer quantitativamente as relações entre estrutura química e atividade biológica, por considerar-se demasiadamente complexa esta área de conhecimento.

Ultimamente, contudo, vários autores vêm tentando expressar as relações entre estrutura química e atividade farmacológica por meio de equações matemáticas, principalmente com o objetivo de planejar fármacos biologicamente mais específicos e mais potentes.

Nessas equações entram determinados parâmetros que representam as propriedades físico-químicas dos fármacos e sua correlação com a atividade farmacológica. Tais parâmetros, cujo número já ultrapassou 40, podem ser agrupados em 04 famílias: *solubilidade, eletrônicos empíricos, eletrônicos semi-empíricos e estéticos*.

#### 2.1.1. Parâmetros de Solubilidade.

Medem o grau de atração dos fármacos pelos lipídios e pelas regiões hidrofóbicas das macromoléculas, ou seja a interação entre regiões hidrofóbicas do fármaco e do receptor.

A atividade anestésica local de alguns ésteres estão diretamente relacionadas com a sua lipossolubilidade.

A atividade biológica de vários grupos de compostos pode ser correlacionada com os seus coeficientes de partição em solventes polares e apolares.

Overton e Meyer foram os pioneiros nesses estudos. Recorreram aos coeficientes de partição primeiramente para explicar a atividade de certos narcóticos e, mais tarde, dos anestésicos gerais. Segundo os mesmos, tais compostos, devem sua ação biológica, à sua maior afinidade pelos lipídios, se fixando preponderantemente às células do sistema nervoso, ricas em lipídios.

Correlação melhor foi encontrada com o coeficiente de partição óleo/gás. Medindo a concentração alveolar mínima de vários anestésicos gerais necessária para produzir um efeito anestésico padrão. Eger e colaboradores verificaram que os anestésicos com alta lipossolubilidade são eficientes em concentrações alveolares baixas.

Certos grupos químicos caracterizam-se pela propriedade de conferir hidrossolubilidade às moléculas de que fazem parte. Entre tais grupos, chamados hidrofílicos, lipofóbicos ou polares, podem ser citados, na ordem decrescente de eficiência, os seguintes:

-OSO<sub>2</sub>ONa, -COONa, -SO<sub>2</sub>Na, -OSO<sub>2</sub>H e SO<sub>2</sub>H.

Menos eficientes são os grupos:

-OH, -SH, -O-, =CO, -CHO, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -CN, -CNS, -COOH, -COOR, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OS<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H, -Cl, -Br e -I.

Além disso, a presença de ligações insaturadas, como as que existem em: -CH=CH- e -C=C-, coadjuva na hidrofiliabilidade.

Grupos, lipofílicos, hidrofóbicos ou apolares, tornam lipossolúveis os compostos de que são constituintes. Como exemplo temos:

- Cadeias de hidrocarbonetos alifáticos, grupos arilalquílicos e grupos de hidrocarbonetos policíclicos.

Determinados tipos de moléculas diminuem a tensão superficial concentrando-se e orientando-se numa disposição definida na interface ou na superfície de uma solução, e a isso devem a sua ação biológica. Tais compostos, chamados tensoativos.

Os tensoativos apresentam duas regiões distintas: lipofílica e hidrofílica.

Por esta razão recebem o nome de anfifílicos, do grego (ambos amigos).

<b>Tensoativos Não-iónicos</b>	<i>Não são ionizáveis e contêm grupos fracamente hidrofílicos e lipofílicos, o que os torna dispersáveis em água. bastante empregados em preparações farmacêuticas para uso oral (até parenteral, às vezes) como solubilizantes de fármacos insolúveis ou pouco solúveis em água.</i>
<b>Tensoativos Catiônicos</b>	<i>O grupo hidrofílico tem carga positiva, podendo ser amônio quaternário e sulfônio. Desorganizam as membranas celulares e produzem hemólise, tendo somente uso tópico como desinfetantes da pele ou esterilizantes de instrumentos.</i>
<b>Tensoativos Aniônicos</b>	<i>O grupo hidrofílico apresenta carga negativa e pode ser carboxila, sulfato, sulfonato e fosfato.</i>
<b>Tensoativos Anfóteros</b>	<i>Contêm 2 grupos hidrofílicos: um catiônico (sal de amina, nitrogênio quaternário) e outro aniônico (carboxila, sulfato).</i>

### 2.1.2. Parâmetros Eletrônicos Empíricos

Devido à natureza parcialmente lipídica das membranas biológicas, a passagem dos fármacos através das mesmas é facilitada quando apresentam lipossolubilidade alta.

Esta, passagem é influenciada pelo pH do meio e pelo grau de dissociação ácida (*pKa*) do fármaco.

Geralmente os fármacos são ácidos fracos ou bases fracas. O grau de dissociação ácida (*pKa*) do fármaco é o valor de pH em que o fármaco encontra-se 50% na sua forma ionizada e 50% na sua forma não ionizada. É um valor calculado a partir das equações de Henderson-Hasselbalch.

Ácidos fracos têm  $pK_a$  alto e bases fracas têm  $pK_a$  baixo.

A atividade biológica de determinados ácidos e bases está diretamente relacionada com o seu grau de ionização. Enquanto alguns agem na forma molecular (fenóis e ácidos carboxílicos), outros o fazem na forma ionizada (sais de amônio quaternário). Portanto, o pH desempenha papel importante na atividade biológica. Os ácidos são mais ativos em pH mais baixo e as bases são mais ativas em pH mais alto.

O aumento da ionização aumenta a hidrosolubilidade do fármaco e diminui a sua lipossolubilidade, conseqüentemente, dificulta sua absorção e passagem através das barreiras e membranas biológicas.

Em geral, os fármacos atravessam as membranas celulares nas formas não-dissociadas (ionizadas), como moléculas íntegras, e atuam nas formas dissociadas (ionizadas).

Isso se dá porque a passagem de íons através da membrana celular é impedida por dois fatores:

- A membrana celular é fosfolipoprotéica e eletricamente carregada, o que atrai ou repele os íons;
- A hidratação dos íons aumenta os seus volumes, dificultando a difusão destes através dos poros e transportes ativos.

### 2.1.3. Parâmetros Eletrônicos Semi-Empíricos

Relacionam-se com os elétrons  $n$ , visto que os mesmos por serem deslocalizados, condicionam a maioria das propriedades físico-químicas das moléculas.

### 2.1.4. Parâmetros Estéricos

Representam a forma e o tamanho do substituinte introduzido na molécula do composto matriz.

## 3. MÉTODOS DE ESTUDAR AS RELAÇÕES ENTRE ESTRUTURA E ATIVIDADE BIOLÓGICA (SAR).

A atividade biológica das substâncias químicas não se deve a uma só, mas a todas as propriedades físico-químicas da molécula.

Atualmente são 5 os métodos básicos para estudar as relações quantitativas entre estrutura química e atividade biológica:

- Método *De Novo*;
- Método de Hansch;
- Reconhecimento de padrão;
- Análise de grupo;
- Modelos de Química Quântica.

### 3.1. Método *De Novo*.

Este método empírico baseia-se num modelo matemático aditivo em que se presume que um substituinte determinado numa posição específica contribui aditiva e constantemente para a atividade biológica de uma molécula numa série de compostos quimicamente relacionados.

Ele é atraente quando não se dispõe de parâmetros físico-químicos e se deseja classificar quantitativamente as contribuições dos diversos grupos.

Diversos tipos de fármacos foram submetidos a esse método, com resultados relativamente satisfatórios: antineoplásicos, hipoglicemiantes e tetraciclínas.

### 3.2. Método de Hansch.

É um método mais perfeito do que o método *De Novo*. Baseia-se em parâmetros físico-químicos. Pois os processos biológicos apresentam natureza físico-química.

É o modelo de relação quantitativa entre estrutura e atividade, mais amplamente usado.

Desde 1964, quando iniciou suas pesquisas no campo da Química Farmacêutica, com o objetivo de correlacionar a estrutura química com as propriedades físicas e a atividade biológica dos fármacos, Hansch vem estudando dois processos muito complexos:

1. Deslocamento do fármaco desde o local de administração até o local de ação;
2. Ocorrência de reação física ou química nos sítios receptores.

Hansch parte de uma substância química de ação biológica conhecida e compara a sua atividade com a de compostos de estrutura análoga, dela diferindo apenas nos grupos substituintes.

Determina os coeficientes de distribuição do composto matriz e dos seus derivados entre a água, solvente polar, e o octanol normal, solvente apolar. A diferença entre os respectivos logaritmos dos coeficientes de distribuição recebe o nome de constante de hidrofobicidade, sendo representada pela letra  $n$ .

A equação de Hansch e suas variantes também têm sido empregadas para propor o mecanismo de ação de diversos tipos de fármacos e para planejar racionalmente novos fármacos.

### 3.3. Reconhecimento de Padrão

Introduzido em 1972, a partir de informações acumuladas, se reconhecem padrões entre as propriedades físico-químicas das moléculas de fármacos e suas atividades biológicas correspondentes. Assim, de um grupo de substâncias determinam-se quais parecem merecer estudo mais detalhado.

Em geral, este método compreende as seguintes fases:

- Definição e designação de atividade biológica a um grupo de fármacos (chamado grupo em aprendizado) que foi usado para estabelecer o critério de atividade;
- Criação de representações matemáticas das moléculas;
- Seleção e aplicação dos métodos de reconhecimento de padrões;
- Predição da atividade de um grupo de fármacos em ensaio (denominado grupo em ensaio);
- Análise dos resultados.

O método de reconhecimento de padrão está sendo utilizado por diversos autores no planejamento, ensaio e desenvolvimento de substâncias biologicamente ativas.

Diversas classes de fármacos já foram estudadas por este método: analgésicos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antidepressivos, anti-histamínicos, antineoplásicos, antipsicóticos, hipnóticos, neurolépticos e sedativos. A taxa de predição correta tem sido da ordem de 80 a 85%.

### 3.4. Análise de Grupo.

Introduzida por Hansch e colaboradores em 1973, a análise de grupo constitui refinamento do método de Hansch e pode ser empregada em conexão com ele.

Consiste em juntar os possíveis substituintes em grupos, de modo que, uma vez introduzidos na molécula protótipo, forneçam a quantidade máxima de informações, com a finalidade de estabelecer mais rapidamente uma relação estrutura atividade viável.

### 3.5. Modelos de Química Quântica.

Utilizam-se de cálculos de orbital molecular, efetuados por computadores, dada a enorme quantidade de parâmetros considerados.

Os cálculos de orbital molecular, foram utilizados para os seguintes fins:

- Determinar as distâncias interatômicas e a densidade eletrônica em moléculas de interesse biológico;
- Estudar a estereoquímica de macromoléculas e a conformação preferida de vários compostos biologicamente ativos;
- Fornecer explicação racional para as atividades de certos compostos e gerar hipóteses para o mecanismo de ação, aos níveis molecular e eletrônico, de vários grupos de fármacos;
- Propor topografia para os hipotéticos receptores de diversas classes de fármacos e deduzir indiretamente como se daria a interação fármaco-receptor aos níveis molecular e eletrônico;
- Planejar novos fármacos em bases racionais, e que sejam mais específicos e mais potentes.

Dois dos índices muito usados em Química Farmacêutica são o HOMO e o LUMO, que medem a capacidade, respectivamente, doadora de elétrons e aceptora de elétrons.

Quanto maior a energia do HOMO, tanto maior a capacidade doadora de elétrons porque a propensão do átomo ou da molécula para doar elétrons será mais forte; inversamente, quanto menor a energia do LUMO, tanto menor será a resistência para aceitar elétrons.

## 4. EFEITOS FARMACOLÓGICOS DE GRUPAMENTOS ESPECÍFICOS.

### 4.1. Efeitos gerais de grupamentos.

A atividade biológica de fármacos estruturalmente específicos depende diretamente de seu tamanho, forma e distribuição eletrônica.

A presença de um grupo específico não afirma que a molécula terá determinada atividade biológica, visto que o efeito biológico da molécula depende dela como um todo.

Os grupos químicos presentes ou introduzidos num fármaco exercem 2 tipos de efeitos: Estéricos e Eletrônicos, sendo importantes por 2 motivos:

- Ser essenciais para a manifestação de determinada ação biológica, em razão de sua reatividade química ou da disposição espacial;
- Modificar a intensidade de determinada ação biológica.

Portanto, a atividade biológica requer atividade química ótima e propriedades físico-químicas ótimas.

Nos grupos biofuncionais importa fazer distinção entre as partes essenciais e as partes acessórias. Onde as primeiras requerem alta especificidade estrutural, pois são responsáveis pela interação com o receptor gerando o efeito farmacológico.

#### 4.2. Grupos Ácidos e Básicos (COOH e NH<sub>2</sub>).

Devido à sua polaridade, os grupos ácidos e básicos determinam as características físico-químicas dos fármacos em que estão presentes, influenciando decisivamente nas atividades biológicas.

Grupos ácidos, como SO<sub>3</sub>H atribuem a molécula atividade tripanomicida e quimioterápicos.

Alguns ésteres alquílicos conferem a molécula maior lipossolubilidade e atividade anestésica local.

Amidas possuem atividade biológica de fármacos estruturalmente inespecíficos, contudo fazem pontes de hidrogênio com macromoléculas orgânicas, gerando atividade narcótica.

As bases fortes apresentam reduzida atividade biológica. Entretanto, em aminas quaternárias ionizadas e nas aminas primárias, secundárias e terciárias protonizadas, os grupos básicos, que são positivamente carregados, desempenham a função de ligar-se eletrostaticamente a grupos negativamente carregados dos receptores e, por isso, são essenciais para atividade farmacológica.

#### 4.3. Grupos Hidroxila (OH).

Exercem 2 efeitos farmacológicos principais: alteração das propriedades físicas (melhorando a solubilidade do composto) e modificação da reatividade química (interação fármaco receptor).

Inúmeros são os fármacos que, *in vivo*, sofrem hidroxilação, podendo gerar produtos: **(a)** menos ativos que o fármaco matriz ou até inativos; **(b)** mais ativos que o fármaco matriz que, em alguns casos, não tem nenhuma atividade; **(c)** diferentes na atividade com relação ao fármaco matriz.

#### 4.4. Grupos Tiólico e Dissulfeto.

Têm a capacidade de: **(a)** interconverter-se em dissulfetos mediante reações de oxidação-redução (atraído ao receptor por forças eletrostáticas e pontes de H); **(b)** adicionar-se a ligações duplas; **(c)** formar complexos não-dissociados com metais pesados (como ocorre na cisteína e na penicilamina); **(d)** formar complexos de adição com o anel piridínico de certas enzimas.

#### 4.5. Grupo Nitro (NO<sub>2</sub>).

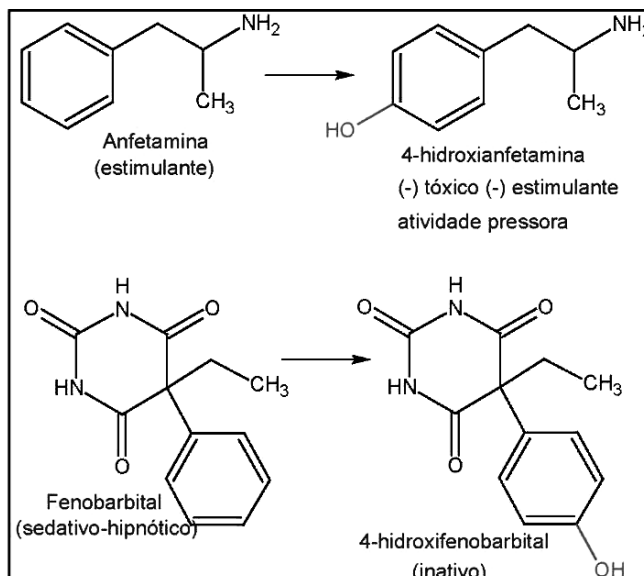
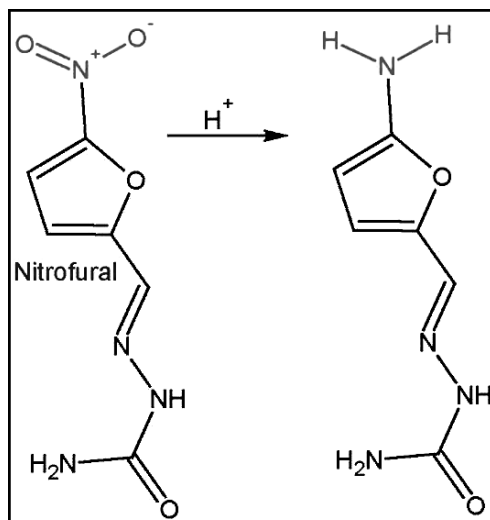
Entre os vários efeitos exercidos pelo grupo nitro, os principais são: físico-químicos, bioquímicos e farmacológicos.

Fornece atividade antiparasitária, bactericida e mutagênica após sua redução via enzimática.

Graças ao efeito indutivo no sentido de atrair elétrons, o grupo nitro pode: **(a)** formar quelatos; **(b)** modificar de uma quelação preexistente; **(c)** modificar a polarização da molécula.

O grupo nitro aumenta a lipossolubilidade da molécula do fármaco, portanto, geralmente, os compostos nitrados permanecem no organismo por mais tempo do que os seus análogos não-nitrados e, por esta razão, suas ações terapêuticas e tóxicas são mais persistentes.

A ação quimioterápica dos compostos nitrados é consequência de sua redução à aminas, como na figura a seguir.



## 5. ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DE FÁRMACOS

### 5.1. Complementaridade entre Fármaco e Receptor.

Sendo o receptor provavelmente uma porção limitada de uma macromolécula, em geral de natureza protéica, este apresentará estrutura específica, semi-rígida, não podendo sofrer, na maioria dos casos, grandes alterações conformacionais. Só assim se explica a necessidade dos fármacos estruturalmente específicos apresentarem, em muitos casos, conformação complementar à do receptor.

As substâncias químicas que manifestam atividade farmacológica semelhante contêm, em geral, grupos funcionais comuns dispostos no espaço de maneira análoga.

Essa disposição estérica é, no caso dos fármacos estruturalmente específicos, de fundamental importância para a interação do fármaco com o receptor.

São os fatores estéricos determinados pela estereoquímica tanto do receptor quanto do fármaco que possibilitam a formação de um complexo entre ambos e, conseqüentemente, o surgimento do efeito farmacológico. Quanto maior for o grau de complementaridade, maiores serão a especificidade e a atividade do fármaco.

A substituição de um grupo volumoso por um grupo pequeno, a re-disposição dos grupos constituintes de uma molécula no espaço, podem modificar profundamente a estabilidade do complexo fármacoreceptor.

A atividade dos fármacos depende de 3 fatores estruturais:

- Estereoquímica da molécula;
- Distância entre átomos ou grupos;
- Distribuição e configuração eletrônicas.

### 5.2. Estereoquímica dos Fármacos

A diferença acentuada na atividade farmacológica de muitos estereoisômeros fornece a melhor prova da existência de receptor.

### 5.3. Configuração Absoluta e Conformação Preferida.

Admite-se que na interação fármaco-receptor as moléculas dos fármacos estão na sua conformação preferida. Entretanto, isso não ocorre em todos os casos. Daí a razão do grande interesse em determinar não só a configuração absoluta, mas também a conformação preferida dos fármacos e outros compostos biologicamente ativos.

São várias as técnicas usadas para isso: difração de raios X, ressonância magnética nuclear (RMN), dispersão rotatória óptica, dicroísmo circular e cálculos de orbitais moleculares.

A conformação de um fármaco é estudada em 4 situações principais:

- Molécula isolada;
- Molécula no cristal;
- Molécula em solução;

- Molécula no receptor.

É evidente que os resultados obtidos pelo uso de métodos diferentes e considerando as moléculas em situações diversas, freqüentemente não são concordantes, nem poderiam ser. Em alguns poucos casos, todavia, a concordância é quase perfeita.

#### 5.4. Isomeria Óptica.

Isômeros ópticos, são substâncias de mesma estrutura química, contudo não superponíveis. São imagens especulares um do outro.

Não raro, os isômeros ópticos apresentam ação farmacológica em diferentes graus de intensidade. Provavelmente relacionada com a diferença de afinidade.

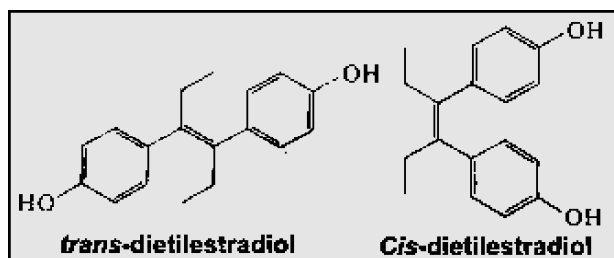
A potência do composto racêmico é equivalente à média das potências dos 2 enantiomorfos, sendo raro o antagonismo entre eles.

Por manifestarem, em geral, diferenças nas atividades biológicas, os isômeros ópticos têm sido muito utilizados em pesquisas que visam a determinar a natureza da interação fármaco receptor. Fundamentados nesses estudos, diversos autores têm formulado teorias referentes a essa mesma interação e apresentado hipóteses relacionadas com a topografia da superfície receptora.

#### 5.4. Isomeria Geométrica.

Isômeros geométricos são estereoisômeros que têm estrutura igual, mas disposição espacial diferente de átomos ou grupos. Entretanto, não constituem imagens especulares um do outro, como no caso dos isômeros ópticos.

A isomeria geométrica é determinada pela restrição à rotação dentro da molécula, seja por ligações duplas, seja por sistemas rígidos ou semi-rígidos. Podendo explicar a alta atividade estrogênica do *trans*-dietilestilbestrol, ao passo que o isômero *CIS* é inativo.



#### 5.5. Distâncias Interatômicas.

Em muitos casos as distâncias entre os grupos funcionais em determinados fármacos são críticas para atividade biológica ótima.

Isso constitui mais um indício de que tais fármacos são estereoespecíficos, isto é, a ação por eles produzida resulta da complexação com receptores orgânicos.

Quando os fármacos atuam como antagonistas metabólicos, a configuração e as distâncias interatômicas se tornam de capital importância.

O exemplo clássico é o das sulfas, que apresentam notável semelhança estrutural, mesmo em distâncias interatômicas, com o ácido *p*-aminobenzoico, de que são antagonistas.

As distâncias interatômicas foram invocadas para explicar o mecanismo de ação, ao nível molecular, de diversos tipos de fármacos, tais como: agentes antiinflamatórios, antineoplásicos, hipnoanalgésicos e sulfas.

Em vários tipos de fármacos, todavia, a distância interatômica ótima para a atividade biológica não apresenta correspondência com as distâncias encontradas nas

A hipótese da existência de receptores foi aventada em decorrência de três características notáveis da ação dos fármacos:



- <sup>11</sup>M;
- Alta potência, onde são conhecidos fármacos que atuam em concentrações tão baixas como  $10^{-9}$  a  $10^{-11}$ M;
  - Especificidade química devido a existência de isômeros ópticos com diferenças de efeito.
  - Especificidade biológica, como no caso da epinefrina, que exerce efeito acentuado sobre o músculo cardíaco, mas possui ação mais fraca sobre o músculo estriado.

Em 1967, Fridborg e colaboradores, determinaram a estrutura tridimensional do complexo formado entre a anidrase carbônica C humana e a acetoximercurissulfanilamida (inibidor modificado desta enzima), utilizando métodos de difração de raios X.

## 6.2. Receptor e Aceptor.

Receptores são macromoléculas biológicas que interagem com substâncias endógenas (acetilcolina, epinefrina, norepinefrina, histamina, serotonina e dopamina).

Aceptores são macromoléculas que interagem com substâncias exógenas, como certos fármacos e venenos.

Com base em dados experimentais, alguns autores calcularam que existe cerca de  $10^6$  a  $10^7$  receptores por célula em nosso organismo.

## 6.3. Estrutura dos Receptores.

O receptor consiste em uma entidade tridimensional elástica constituída, talvez na maioria dos casos, de aminoácidos integrantes de proteínas, apresentando uma estrutura estereoquímica complementar à do fármaco e que, às vezes, após sofrer alteração conformacional, é capaz de interagir com ele, via de regra na sua conformação preferida, para formar um complexo unido pelas diversas forças de ligação em jogo. Em resultado desta complexação fármaco-receptor é gerado um estímulo ou cadeia de estímulos que, por sua vez, causa uma ação ou efeito biológico.

## 6.4. Formas Ativa e Inativa.

O receptor existe em 2 estados conformacionais: ativo e inativo, independentemente do fármaco estar ligado a ele.

Os fármacos atuam ou como agonistas ou como antagonistas, de acordo com sua afinidade relativa por uma ou outra conformação.

## 6.5. Interação Fármaco Receptor.

A complexação do fármaco com grupos químicos especiais do receptor, resulta numa sequência de alterações químicas ou conformacionais que causam ou inibem reações biológicas.

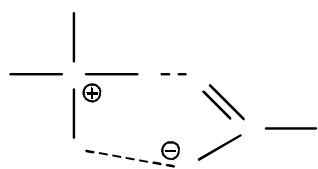
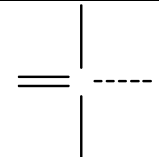
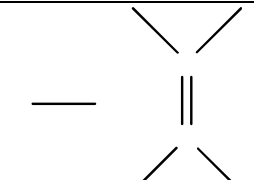
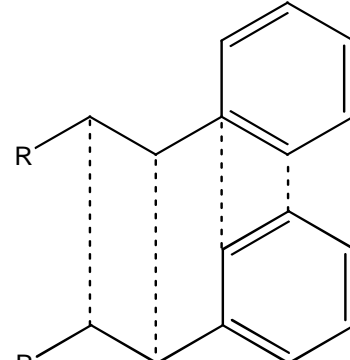
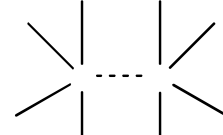
A capacidade do fármaco de adaptar-se ao receptor depende das características estruturais, configuracionais e conformacionais de ambos, fármaco e receptor.

### 6.5.1. Tipos de ligação.

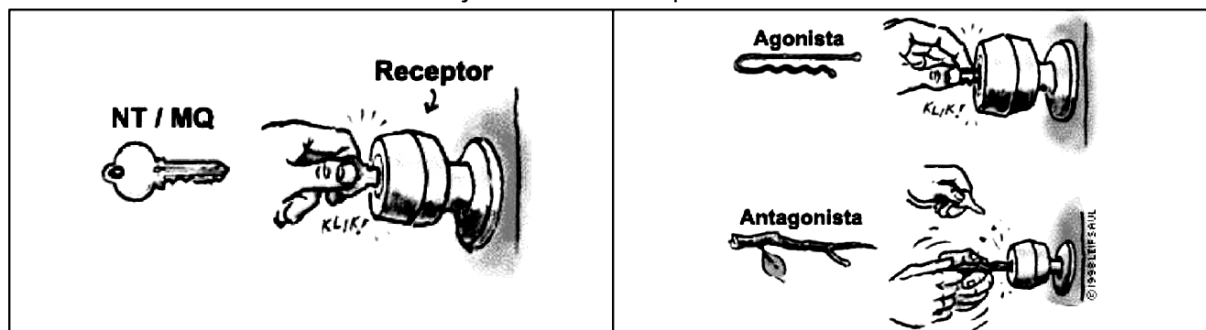
Para se compreender o modo e o mecanismo de ação dos fármacos é importante conhecer as forças de interação que os unem aos receptores.

A determinação destas forças por métodos experimentais é muito difícil.

A tabela a seguir apresenta não só uma relação das forças responsáveis pela complexação fármaco-receptor como também expõe alguns exemplos típicos de seus efeitos.

Tipo de Ligação	Energia da interação (kJ/mol)	Exemplo
Ligação covalente	- 170 a - 460	—
Ligação iônica reforçada	-40	
Ligação iônica	-20	⊕ ⊖
Ligação íon-dipolo	-4 a -30	⊕
Ligação dipolo-dipolo	-4 a -30	
Ligação de Hidrogênio	-4 a -30	— — — — —
Transferência de carga	-4 a -30	
Interação hidrofóbica	-4	
Interação de van der Waals	-2 a -4	

Entre as moléculas que interagem deve existir, em muitos casos, uma relação análoga àquela que há entre chave e fechadura, embora o fenômeno seja muito mais complexo.



A força de uma ligação depende da distância que separa dois átomos; onde na distância ótima forma-se a ligação mais forte.

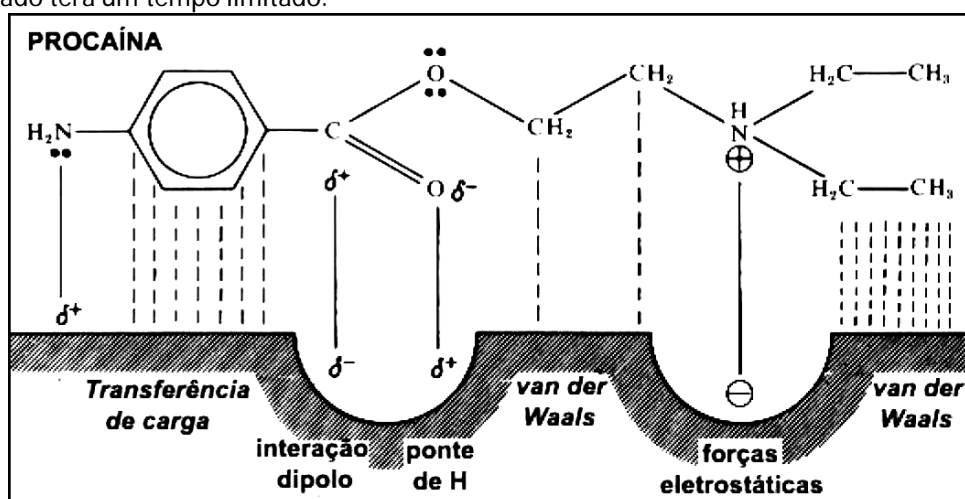
A formação espontânea de ligação entre átomos ocorre com diminuição da energia livre. A quantidade de energia livre assim desprendida, que se converte em outra forma de energia, será tanto maior quanto mais forte for a ligação.

Na formação de ligações covalentes há diminuição de 170 a 460 kJ/mol de energia livre, ao passo que nas interações de *Van der Waals* o desprendimento desta é só da ordem de 2 a 4 kJ/mol.

Quanto maior for a variação da energia livre, maior será a proporção de átomos na forma ligada.

### 6.5.2. Ligações fracas.

Em geral, as ligações que se estabelecem entre o fármaco e o receptor são relativamente fracas: iônicas, polares, pontes de hidrogênio, transferência de carga, hidrofóbicas, *van der Waals*. Em consequência, os efeitos produzidos são reversíveis, pois com o rompimento das ligações fármaco-receptor tem-se o fim do efeito farmacológico. Tal ligação é ideal para fármacos que atuem nos receptores de nosso organismo, pois sabemos que o efeito desejado terá um tempo limitado.



### 6.5.3. Ligações fortes.

Há ocasiões, porém, em que se almeja que os efeitos produzidos pelos fármacos sejam prolongados e até irreversíveis, como no caso de quimioterápicos, que exercem ação tóxica (prolongada) contra organismos patogênicos e outras células estranhas ao nosso organismo. Tal interação com o receptor é feita por ligações covalentes.

Isso é verdade especialmente no caso de compostos que contêm anéis altamente tensos como epóxidos (epóxido de butadieno = agente antitumoral).

### 6.6. Topografia dos Receptores.

Com o fim de ajudar a compreender como se dá a interação fármaco-receptor, têm-se feito tentativas para identificar e isolar diretamente o receptor ou deduzir indiretamente sua topografia. Entre os vários meios usados para isso sobressaem os seguintes:

1. Marcação covalente de grupos integrantes dos hipotéticos receptores, não raro com reagente radiativo,
2. Emprego de antimetabólitos que, por terem semelhança estrutural com metabólitos, são altamente específicos, e os dados com eles obtidos permitem a formulação de hipóteses sobre a superfície dos receptores.
3. Experiências com substâncias de estrutura rígida, cujo formato é tal que, possibilita encaixe perfeito com os hipotéticos receptores.
4. Estudo das relações entre estrutura química e atividade farmacológica, verificando qual o efeito farmacológico da introdução de diferentes grupos substituintes na molécula de um composto biologicamente ativo, identificando o grupo mais favorável e especular sobre a presença de grupos complementares no receptor;

5. Cálculos de orbital molecular realizados para determinar a conformação preferida dos fármacos mais potentes e, assim, deduzir a posição de grupos complementares dos receptores.

6. Estudo cristalográfico de moléculas de substâncias biologicamente ativas que reconhecidamente, interagem com receptores. Importa lembrar, todavia, que a conformação do fármaco no estado cristalino nem sempre é aquela do fármaco em solução; 7. Métodos físicos, tais como espectrometria de ultravioleta, infravermelho, massas, RMN, espectroscopia de fluorescência, dentre outros.

Evidentemente, os mapas de receptores de fármacos assim obtidos, de que constam contornos superficiais, distribuição de carga e, em alguns casos, até a presença de certos grupos químicos são apenas hipotéticos, estando sujeitos a alterações periódicas, à medida que novos conhecimentos vão sendo acumulados sobre este assunto tão complexo e ainda não suficientemente estudado.

### **6.7. Isolamento de Receptores.**

Diversas tentativas foram e estão sendo feitas para isolar os receptores de fármacos contudo, até o momento, o êxito tem sido muito relativo.

As dificuldades de separá-los das proteínas teciduais são grandes, pois durante o processo de extração as forças que unem as duas entidades (fármaco e receptor) são rompidas.

Ademais, no processo de isolamento, o receptor sofre alteração na sua disposição espacial e na distribuição de cargas naturais, fatores essenciais à sua interação com o fármaco.

Apesar do grande terreno que já se percorreu no caminho de isolar e caracterizar os receptores farmacológicos, ainda não se conhece a topografia exata e completa de nenhum. Isso não impediu, todavia, a formulação de hipóteses acerca de sua estrutura e estereoquímica.

Os mapas hipotéticos serviram a propósitos muito úteis, especialmente para a explicação racional de como os fármacos atuam e para o planejamento de novos fármacos potenciais.

Existem 2 métodos básicos para o isolamento de receptores: direto e indireto.

#### **6.7.1. Método Direto.**

Consiste em marcar os grupos funcionais do receptor mediante o emprego de substâncias capazes de ligar-se a eles de forma irreversível, por covalência, com posterior isolamento do complexo fármaco-receptor.

O método direto apresenta a inconveniência de ser inespecífico, já que os grupos capazes de formar tal ligação reagem não só com os grupos funcionais do receptor mas também com outros sítios. Um meio de reduzir ao mínimo esta desvantagem consiste em primeiramente isolar a macromolécula que contém o receptor e depois efetuar a marcação covalente.

#### **6.7.2. Método Indireto.**

Consiste em identificar a macromolécula que contém o receptor mediante emprego de substâncias capazes de se complexar com ele reversivelmente, por ligações fracas e, em seguida, isolar e caracterizar a referida macromolécula.

### **6.8. Modificação dos Receptores de Fármacos.**

Além das tentativas de isolar receptores, realizaram-se também trabalhos no sentido de modificar os receptores *in situ*, mediante processos físicos e químicos. Entre os primeiros, foram empregados o frio e o calor.

Entre os últimos, utilizaram-se alterações do pH, agentes quelantes, solventes de lipídios, enzimas, desnaturantes de proteínas e reagentes tiólicos.

## **7. TEORIAS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS.**

A ação dos fármacos resulta de suas propriedades físico-químicas (nos fármacos estruturalmente inespecíficos) ou diretamente de sua estrutura química tridimensional (nos fármacos estruturalmente específicos).

A respeito de como se daria tal interação e, portanto, sobre o modo de ação dos fármacos, surgiram várias teorias: da *ocupação*, da *velocidade*, do *encaixe induzido* e da *perturbação macromolecular*.

### 7.1. Teoria da ocupação

Formulada por Clark e Gaddum, esta teoria afirma, que o efeito farmacológico é diretamente proporcional ao número de receptores ocupados pelo fármaco.

Tal número depende da concentração do fármaco no compartimento do receptor (local de ação) e do número total de receptores por unidade de área ou volume.

O efeito do fármaco será tanto mais intenso quanto maior for o número de receptores ocupados, portanto, a ação máxima corresponde à ocupação de todos os receptores.

Esta teoria apresenta várias incongruências, como:

- Alguns agonistas de uma dada classe, que por mais que se aumente a dose, não se observa a resposta máxima.
- Não consegue explicar satisfatoriamente por que os antagonistas não causam os mesmos estímulos que os agonistas, embora se liguem, aos mesmos receptores.

Com o objetivo de oferecer uma explicação para essas e outras incongruências, foi proposto modificações à teoria da ocupação, onde a interação fármaco-receptor compreende duas fases: (a) complexação do fármaco com o receptor; e (b) produção do efeito.

Portanto, para que um composto químico apresente atividade biológica é preciso que o mesmo tenha **afinidade** pelo receptor e **atividade intrínseca**, que é a capacidade do complexo fármaco-receptor em produzir o efeito biológico.

Portanto tanto os agonistas e os antagonistas têm afinidade pelo receptor, contudo somente os agonistas possuem atividade intrínseca.

É importante ressaltar a diferença entre **afinidade** e **especificidade**.

A **afinidade** de um fármaco pode ser pelo sistema adrenérgico, contudo o mesmo possui **especificidade** somente para receptores P2-adrenérgicos e não para  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\beta$ .

Os agonistas são constituídos de moléculas pequenas contendo grupos polares (ex. epinefrina). Pode-se transformar um agonista em um antagonista pela incorporação progressiva de grupos volumosos apolares (anéis aromáticos), que ajudam a estabelecer ligação mais firme com os receptores em áreas acessórias, bloqueando a ação dos agonistas.

### 7.2. Teoria da Charneira.

É um tipo de teoria de ocupação. Baseia-se na hipótese de que existem 2 centros no receptor farmacológico:

- *Específico* ou *crítico*, que interage com os grupos farmacofóricos do agonista;
- *Inespecífico*, ou *não-crítico*, que se complexa com grupos apolares do antagonista.

Segundo esta teoria, tanto o agonista quanto o antagonista se fixam ao centro específico por ligações reversíveis fracas, mas o antagonista se liga também, firmemente por interações hidrofóbicas.

A competição entre agonista e antagonista se dá no centro específico do receptor. E como o antagonista está ligado firmemente com o centro inespecífico do receptor, mesmo um excesso de agonista é incapaz de desalojá-lo daí.

### 7.3. Teoria da Velocidade.

Esta teoria não exige a formação de um complexo estável para a ativação do receptor por parte de um fármaco, pois a atividade farmacológica é função somente da **velocidade** de associação e dissociação entre as moléculas do fármaco e os receptores e não da formação do complexo fármacoreceptor. Cada associação constitui um *quantum* de estímulo para a reação biológica.

No caso de agonistas, as velocidades tanto de associação quanto de dissociação são rápidas (a última mais rápida que a primeira), com o que se produzem vários impulsos por unidade de tempo.

No caso de antagonistas, a velocidade de associação é rápida, mas a de dissociação é lenta, o que explica a sua ação farmacológica.

Em suma, os agonistas são caracterizados por velocidade de dissociação alta (e variável); os agonistas parciais, por velocidade intermediária; e os antagonistas, por velocidade baixa.

A teoria da velocidade, assim como a teoria da ocupação, não consegue explicar, ao nível molecular, por que um fármaco atua como agonista e outro, estruturalmente análogo, como antagonista.

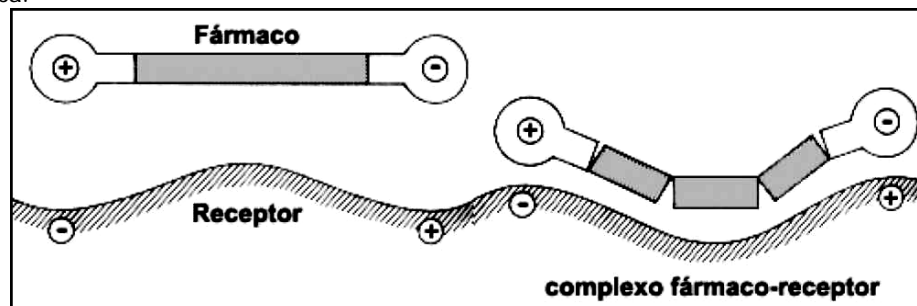
#### 7.4. Teoria do Encaixe Induzido.

Baseia-se na idéia de que centro ativo de uma enzima cristalina isolada não precisa ter necessariamente topografia complementar à do substrato, pois adquire tal topografia somente após interagir com o substrato, que lhe induz tal alteração conformacional.

Portanto o centro ativo da enzima é flexível (plástico ou elástico) e não rígido com a capacidade de voltar à forma original após se desligar do substrato.

Segundo a teoria do encaixe induzido, o efeito biológico produzido pelos fármacos resulta da ativação ou desativação de enzimas ou proteínas, através da mudança reversível na estrutura terciária das mesmas.

A alteração conformacional não se restringe só as proteínas, pois os fármacos, também apresentam estrutura flexível podendo sofrer mudança conformacional ao se aproximarem do local de ação ou do sítio receptor. Por isso, pode-se considerar a interação fármaco-receptor como um ajuste ou acomodação topográfica e eletrônica dinâmica.



#### 7.5. Teoria da Perturbação Macromolecular.

É muito semelhante à teoria do encaixe induzido, levando em conta a adaptabilidade conformacional na interação do fármaco com o receptor, sendo 2, os tipos gerais de perturbação que podem ocorrer no complexo:

1. Perturbação conformacional específica (ou ordenamento específico), que condiciona a adsorção de certas moléculas relacionadas com o substrato; este é o caso do agonista;
2. Perturbação conformacional inespecífica (ou desordenamento inespecífico), que pode servir para acomodar outras classes de moléculas estranhas; neste caso trata-se de antagonista.

Caso o fármaco apresente ambas as características, teremos um agonista ou antagonista parcial.

Tal teoria oferece base físico-química plausível para a explicação dos fenômenos que ocorrem com o receptor ao nível molecular.

### 8. MECANISMO DE AÇÃO DOS FÁRMACOS.

Os fármacos, em sua vasta maioria, atuam ao nível molecular por um dos seguintes mecanismos: ativação ou inibição de enzimas, supressão da função gênica, antagonismo metabólico, quelação, modificação da permeabilidade das membranas biológicas e ação inespecífica.

Vários fármacos, todavia, atuam por mecanismos diversos. Há também inúmeros fármacos cujo mecanismo de ação pode ser classificado em duas ou mais das categorias.

#### 8.1. Ativação de Enzimas.

Os fármacos que podem fornecer íons que podem: (a) interagir com um inibidor da enzima e assim impedir que este a inative; (b) interagir diretamente com a enzima e alterar-lhe a conformação e a carga no sentido de ativá-la.

#### 8.2. Inibição de Enzimas.

Pode ser *reversível* ou *irreversível*, dependendo do alvo que se quer alcançar (fisiológico ou estranho).

Há 2 tipos principais de inibição: competitiva e não-competitiva.

Na *inibição competitiva*, o fármaco compete com o substrato pelo mesmo sítio da enzima com a qual se combina reversivelmente. Efetivamente, na presença de excesso de substrato o fármaco é deslocado do receptor, que passa a ser ocupado pelo substrato;

Na inibição não-competitiva, o fármaco combina-se com a enzima ou com o complexo enzima-substrato com igual facilidade, mas num sítio diferente daquele ao qual o substrato é atraído. Portanto, após a ligação do inibidor à enzima, por maior que seja a concentração do substrato, ele jamais desloca o inibidor.

### 8.3. Inibição Alostérica.

O antimetabólito é composto de estrutura química semelhante à de um dado metabólito e essa característica de complementaridade permite que ele se combine com o centro ativo de uma enzima específica, interferindo na ligação enzima-substrato.

Este mecanismo é válido para as enzimas em geral, com exceção das ditas enzimas alostéricas, por terem um sítio ligante diferente do centro ativo, o *centro alostérico*.

Portanto, o inibidor alostérico não precisa apresentar nenhuma semelhança estrutural com o substrato, porque o centro alostérico e o centro catalítico estão situados em porções diferentes da enzima.

A interação do inibidor enzimático com o centro alostérico resulta em alteração conformacional da enzima, diminuindo a afinidade da enzima pelo substrato.

Como exemplo temos os inibidores: da acetilcolinesterase, da MAO (antidepressivos), da Fosfolipase A2, COX-1 e 2 (anti-inflamatórios), dentre muitos outros.

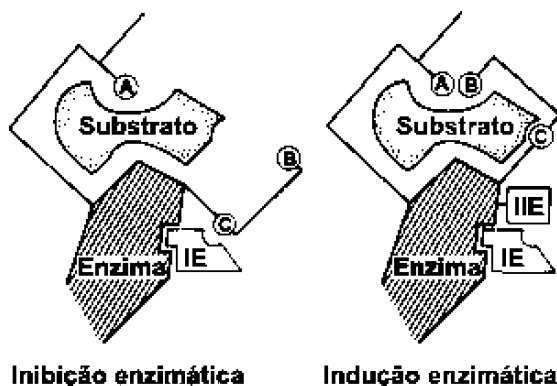
Alguns agentes atuam inibindo processos de biossíntese e metabolismo de neurotransmissores (serotonina), mediadores químicos (histamina) e constituintes da parede celular bacteriana (antimicrobianos).

### 8.4. Fármacos Supressores da Função Gênica.

É grande a lista de fármacos que atuam como supressores da função gênica.

Como representantes temos alguns fármacos dentro das seguintes classes: antimicrobianos, fungicidas, anti-maláricos, tripanomicidas, esquistossomicidas, antineoplásicos e antivirais.

Os fármacos supressores da função gênica podem atuar como: (a) inibidores da biossíntese dos ácidos



nucléicos; (b) inibidores da síntese protéica.

Os inibidores da biossíntese dos ácidos nucleicos são poucos usados na terapêutica, devido sua alta toxicidade, e interação tanto com os processos bioquímicos do parasito quanto do hospedeiro.

A sulfonamida, um análogo estrutural do ácido p-amino-benzóico (pABA), essencial para a síntese de ácido fólico (Folato) para as bactérias. E este último é necessário para a síntese dos precursores do DNA e RNA.

A cloroquina, que complexa-se por intercalação entre pares de bases do DNA.

Os agentes alquilantes (mostardas nitrogenadas e epóxidos) complexam-se com os ácidos nucleicos por aposição, formando uma ligação cruzada com os cordões adjacentes da hélice dupla do DNA.

Os inibidores da síntese protéica (cloranfenicol, estreptomicina, e tetraciclina) interferem com a tradução da mensagem genética.

Em ambos os casos o fármaco impede que o organismo patogênico sintetize estruturas protéicas (enzimas e/ou receptores) essenciais a sua sobrevivência ou multiplicação. Ou ainda que passe a sintetizar proteínas anormais, às vezes tóxicas, e enzimas não-funcionais. Também é importante comentar que tais fármacos podem gerar mutações, tanto no parasita quanto no hospedeiro.

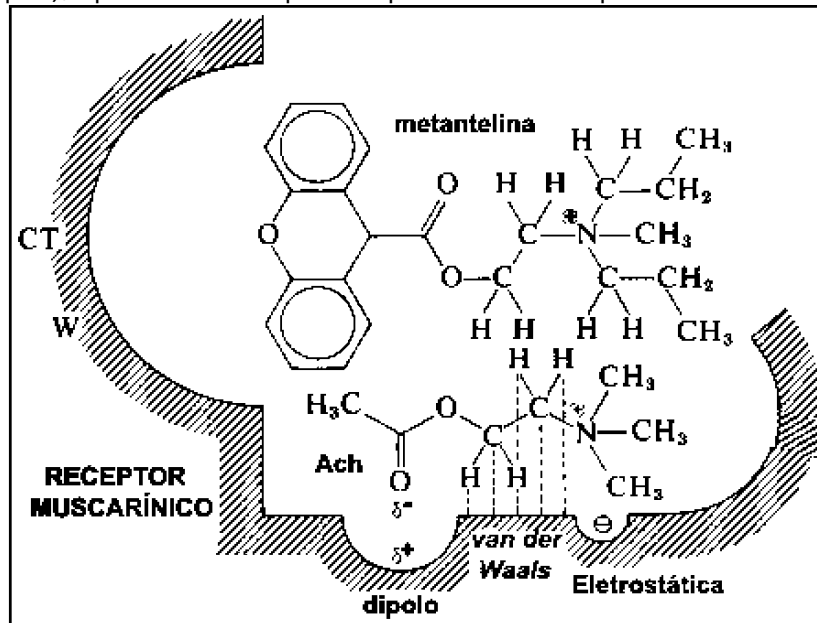
### 8.5. Antagonismo.

É quando o efeito farmacológico de 02 fármacos é menor que o efeito dos fármacos isolados.

Existem 05 tipos de antagonismo: farmacológico, fisiológico, funcional, metabólico e químico.

### 8.5.1. Antagonismo Farmacológico:

Ocorre entre o agonista e seu antagonista, onde este último reduz ou impede o efeito do causado pelo primeiro (a nível do receptor), e pode ser de 02 tipos: competitivo e não competitivo.



### 8.5.2. Antagonismo Fisiológico:

Ocorre entre 02 fármacos agonistas que tenham efeitos farmacológicos opostos que se equilibram, e por isso, são denominados antagonistas verdadeiros. Ex: - Insulina X Glucagon.

- Epinefrina X Acetilcolina.

### 8.5.3. Antagonismo Funcional:

Ocorre entre 02 fármacos agonistas que atuam sobre o mesmo sistema enzimático, mas em sentidos opostos no desencadeamento de uma dada resposta celular.

Ex: - Histamina e Isoprenalina (no músculo liso dos brônquios).

### 8.5.4. Antagonismo Metabólico:

O antagonista é um análogo estrutural do metabólito normal da célula e inibe a ação do metabólito normal competindo pelo mesmo receptor celular. Exemplo de metabólitos: hormônios, minerais e vitaminas. O antagonista que é um metabólito alterado, recebe o nome de **antimetabólito**, onde este pode ser de 02 tipos:

Antimetabólito Clássico: são os que apresentam nítida semelhança estrutural com os metabólitos normais, e podem atuar como inibidores enzimáticos ou causar síntese letal (morte celular).

Antimetabólito Não Clássico: são os que apresentam remota semelhança estrutural com os metabólitos normais, e podem atuar sobre enzimas-alvo originais, para impedir a formação do complexo enzima-substrato funcional.

### 8.5.5. Antagonismo Químico:

O antagonista interage quimicamente com o agonista inativando-o e produzindo substâncias tóxicas ou pouco tóxicas. Ex: -  $\text{Cu}^{++}$  e enzimas.

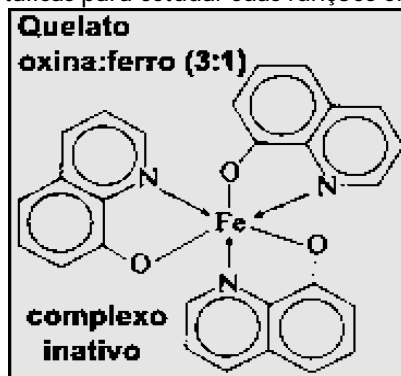
### 8.6. Agentes Quelantes.

Agentes quelantes são as substâncias que possuem a propriedade de combinar-se com um íon metálico através da doação de pares de elétrons e assim formar compostos anelares, ou quelatos, geralmente de 5 ou 6 membros.



Três são os principais empregos de agentes quelantes em Química Farmacêutica:

1. Eliminação do microrganismo por quelação de metais essenciais a sua sobrevivência (oxina capaz de quelar o ferro);
2. Como antidotos (oxina e penicilamina), para retirada de metais indesejáveis (íons metálicos) dos organismos vivos;
3. Inibição de metais e enzimas metálicas para estudar suas funções em meios biológicos.



### 8.7. Ação inespecífica de fármacos.

A ação dos fármacos estruturalmente inespecíficos, como alguns anestésicos gerais, não decorre de sua interação com receptores específicos, mas resulta de suas propriedades físico-químicas.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KOROLKOVAS, A; BURCKHALTER J.H.. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 54-123 p.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. 1450 p.

## Desenvolvimento de Fármacos

### 1. Fontes de Fármacos.

Antigamente o tratamento das doenças consistia em uso de drogas de origem animal e vegetal, mas ainda desconhecendo o modo de ação dessas substâncias.

Para estabelecer uma relação entre doença, sintoma e as drogas, alguns estudiosos, como Paracelso (1493 a 1541) pai da farmacocímica ou iatroquímica e fundador da medicina moderna, adotaram a **doutrina da assinatura**, onde, os talos da hepática, cuja forma é semelhante à do fígado, seriam úteis no tratamento de doenças hepáticas; o açafrão, por ter cor amarela, curaria a icterícia; as raízes vermiformes seriam eficientes medicamentos contra vermes intestinais; a flor de verônica, que se assemelha a um olho, debelaria as doenças oculares; as folhas de ervacadeira, cordiformes ajudariam nas moléstias cardíacas; a mucosa do estômago de carneiro eliminaria as perturbações gástricas.

Tal doutrina embora fundada em crenças populares e na superstição, contribuiu, para o progresso das ciências médicas.

Observando casualmente os efeitos curativos produzidos por partes de determinadas plantas ou certos órgãos animais, o homem comprovou que as raízes do ruibarbo tinham ação purgativa; que a mandrágora possuía propriedades analgésicas; que o fígado de peixe fazia desaparecer a cegueira noturna; que as glândulas adrenais preveniam as hemorragias; que sementes de determinadas plantas (café, chá-mate, noz, cola, guaraná, cacau) eram estimulantes do SNC.

Só com a descoberta de alcalóides, entre 1803 e 1920, que o estudo dos fármacos recebeu grande impulso.

Até 1930 as drogas usadas na Medicina eram, em sua maioria, de origem natural: vegetal, animal e mineral.

A descoberta acidental de que fungos e outros microrganismos produzem antibióticos, que podem inibir processos vitais de outros organismos, mesmo em concentrações mínimas, levou os pesquisadores, sobretudo depois de 1940, a uma busca intensiva de novos antibióticos, não só entre microrganismos, mas também entre vegetais e animais superiores. Essa investigação resultou na descoberta, isolamento e identificação de mais de 3.100 antibióticos, dos quais, entretanto, menos de cem são empregados na terapêutica, pois os outros são demasiadamente tóxicos.

Contudo, graças ao grande progresso da Química Orgânica, no arsenal terapêutico predominam atualmente os fármacos de origem sintética.

A síntese química vem contribuindo cada vez mais com novos fármacos, mormente depois que passou a aplicar os conhecimentos dos mecanismos de reações químicas e bioquímicas e dispor de eficientes e rápidos métodos analíticos e de identificação, principalmente cromatografia, espectrofotometria, espectroscopia, RMN e difração de raios X.

Ao lado dos produtos de origem microbiana (antibióticos e vitaminas principalmente), de novos alcalóides e daqueles obtidos totalmente por síntese química, o arsenal terapêutico foi também enriquecido por muitos fármacos semi-sintéticos, introduzidos mediante modificação química de produtos vegetais, animais ou microbianos, como alcalóides, hormônios e antibióticos, respectivamente.

Outrossim, o progresso da Microbiologia e da Imunologia possibilitou, a fabricação de soros e vacinas.

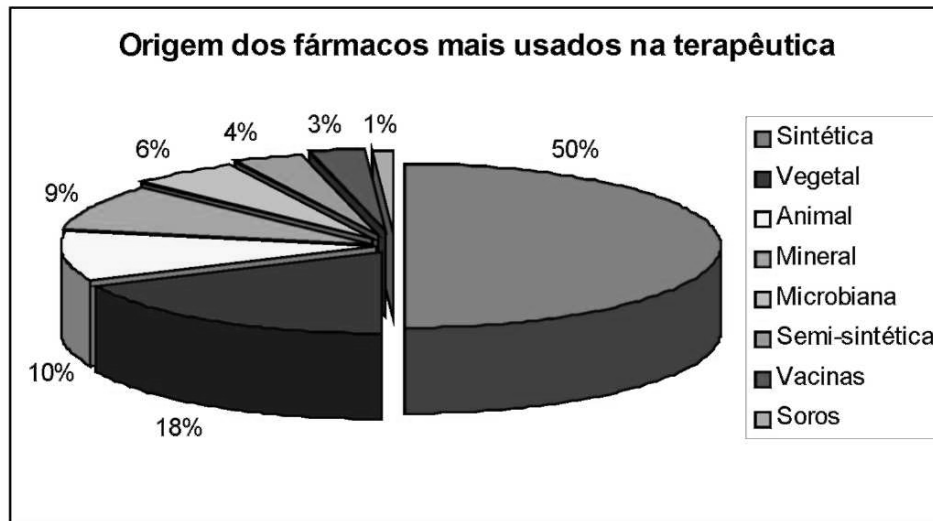
Atualmente possuímos aproximadamente 5.000.000 substâncias químicas, perfeitamente identificadas e caracterizadas.

A este número se acrescentam anualmente cerca de 100.000 compostos novos.

São de uso comum aproximadamente 63.000 substâncias químicas, das quais 4.000 são fármacos e 2.000 são aditivos de medicamentos; outras 2.500 a 5.000 são aditivos alimentares e mais 1.500 se empregam como ingredientes em agrotóxicos (também denominados, embora erroneamente, pesticidas, praguicidas e defensivos agrícolas).

A percentagem de medicamentos de origem natural (vegetal, animal, mineral e microbiana) vem declinando paulatinamente, ao passo que a daqueles de origem sintética aumenta.

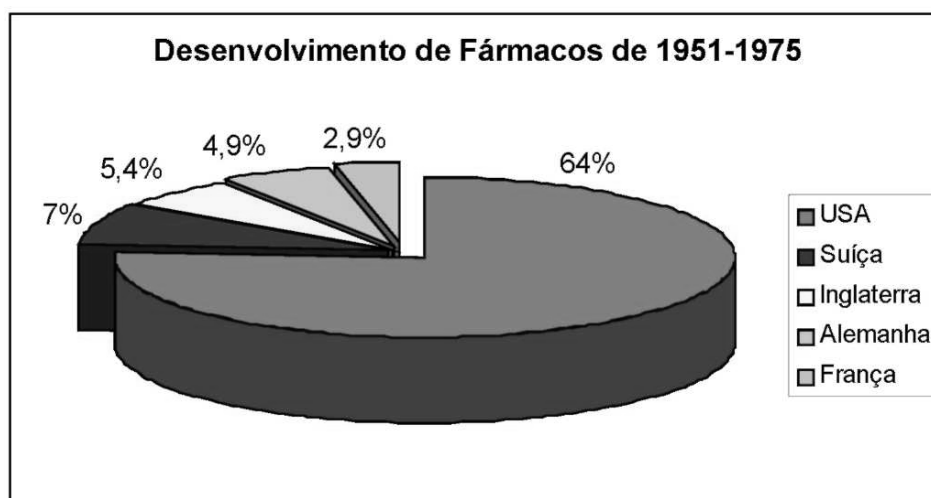
Hoje em dia, dos fármacos mais usados na terapêutica, 50% são de origem sintética, 18% de origem vegetal, 10% de origem animal, 9% de origem mineral, 5,5% de origem microbiana, 3,5% de origem semi-sintética, 3% são vacinas e 1% soros.



## 2. Custo e Local de Desenvolvimento de Fármacos.

O arsenal terapêutico foi muito enriquecido, de 1940 a 1975, no mercado norte-americano, foram introduzidos 971 fármacos novos, sendo estes os mais utilizados hoje em dia na terapêutica.

Os países que mais concorreram para isso foram: Estados Unidos, com 622 (64,0% do total); Suíça, com 68 (7,0% do total); Inglaterra, com 51,5 (5,4% do total); Alemanha, com 48 (4,9% do total); e França, com 27 (2,9% do total). O Brasil, infelizmente, não contribuiu, neste período, com nenhum fármaco novo.



A introdução de novos fármacos é atualmente muito onerosa. Na década passada custava 6.000.000 de dólares na França e 8.000.000 na Inglaterra.

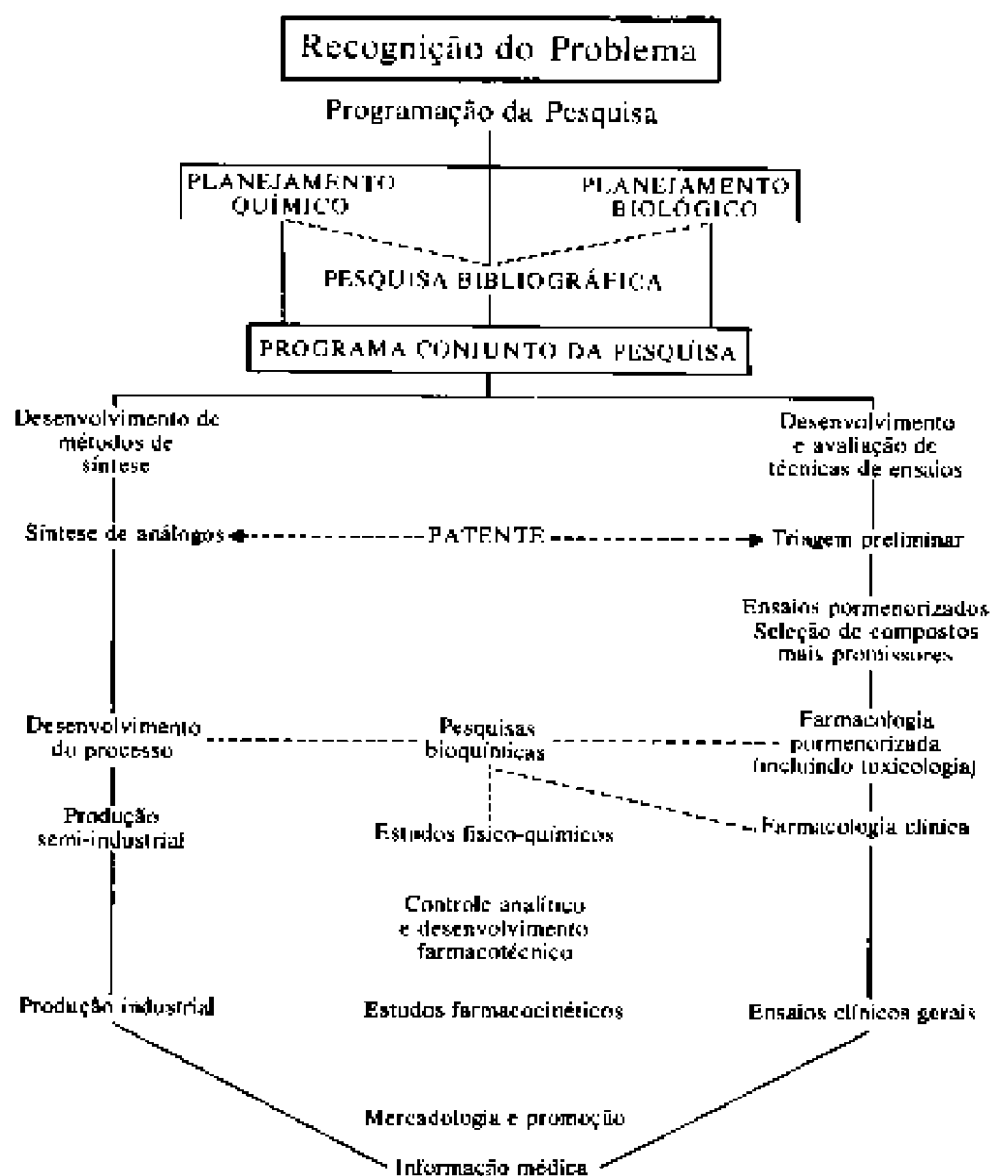
Os Estados Unidos, vêm despendendo cada vez mais em suas pesquisas. Onde a introdução de cada fármaco novo, desde a sua concepção até a comercialização, custou cerca de 60.000.000 de dólares.

O motivo desse alto custo quando deve-se às dispendiosas fases compreendidas na gênese de um medicamento, que leva em média 7 a 10 anos.

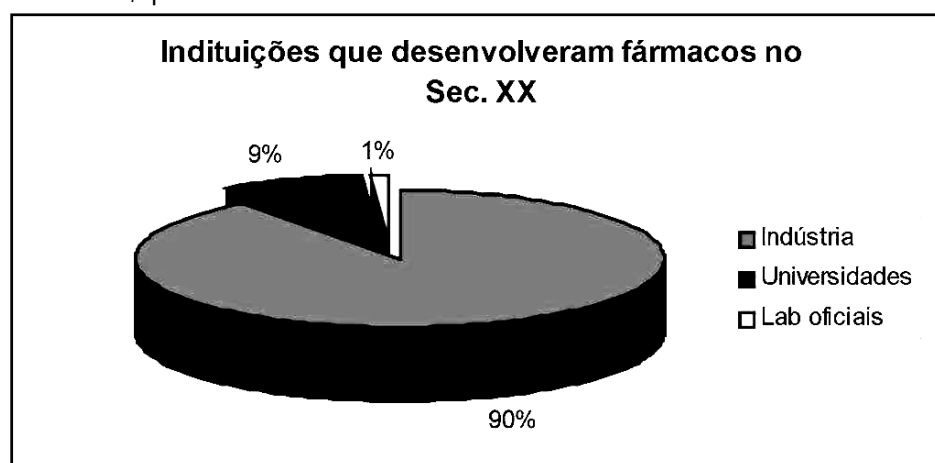
Há ainda outras razões para a introdução de um novo fármaco na clínica médica ser tão cara. Uma delas é o fato de ser cada vez mais difícil desenvolver novos fármacos.

Em 1958, das 14.600 substâncias sintetizadas e ensaiadas como fármacos potenciais. 47 encontraram emprego clínico.

Hoje em dia, calcula-se que é necessário sintetizar ou extrair de fontes naturais e ensaiar de 3.000 a 5.000 compostos químicos para que, desta triagem longa e onerosa, resulte 01 fármaco de uso terapêutico.



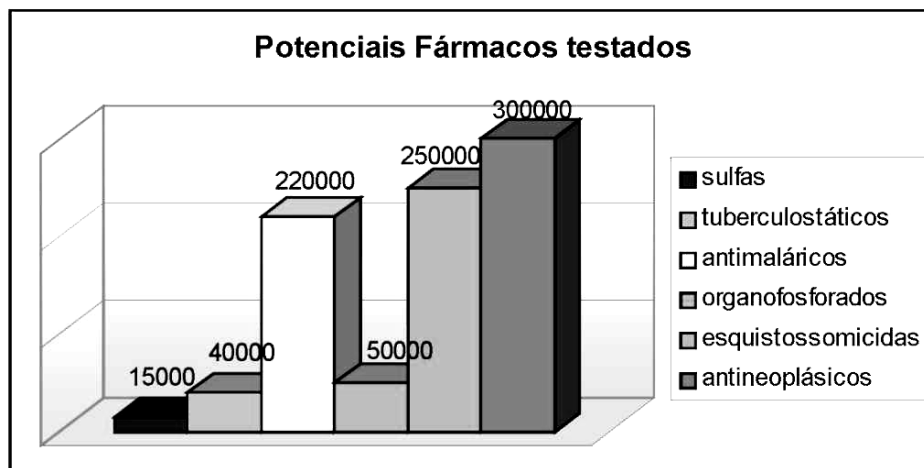
Nos últimos 20 anos, 90% dos novos fármacos foram desenvolvidos em indústrias, 9% nas universidades e outras instituições acadêmicas e 1% nos laboratórios de pesquisas oficiais. Estes dados contrastam com os das décadas anteriores, quando as universidades contribuíam com cerca de 50%.



### 3. Busca de Novos Fármacos.

Com o objetivo de descobrir novos agentes terapêuticos úteis, muitas substâncias estão sendo sintetizadas e testadas todos os anos.

Calcula-se que até hoje foram ensaiadas mais de 15.000 sulfas, 40.000 tuberculostáticos potenciais, 220.000 antimaláricos potenciais, 50.000 compostos organofosforados como inseticidas potenciais, 250.000 esquistossomicidas potenciais e, só nos Estados Unidos, mais de 300.000 antineoplásicos potenciais.



O arsenal terapêutico está agora relativamente bem suprido com diversos tipos de fármacos, tais como anti-histamínicos, antiespasmódicos, miorelaxantes e barbitúricos. Por esta razão, novos fármacos pertencentes a um destes tipos atraem pouco interesse.

Por outro lado, devido à situação atual da terapêutica, grande esforço está sendo efetuado para introduzir novos agentes anti-infecciosos, agentes antineoplásicos, agentes cardiovasculares, fármacos para sistemas endócrinos e nervoso central.

### 4. Gênese de Fármacos.

Os fármacos são introduzidos na terapêutica principalmente por um dos seguintes processos: acaso, triagem empírica, extração de princípios ativos de fontes naturais, modificação molecular de fármacos conhecidos e planejamento racional.

#### 4.1. Acaso

Alguns fármacos ou empregos novos de fármacos conhecidos foram descobertos em laboratório ou clínica por farmacêuticos, químicos, médicos e outros pesquisadores por mero acidente.

Foi a observação alerta que resultou, na introdução, da acetanilida e fenilbutazona como antipiréticos, da penicilina como antibacteriano, do dissulfiram para o tratamento de alcoolismo crônico, da piperazina como anti-helmíntico, da imipramina e IMAO (tais como iproniazida) como antidepressivos, da clorotiazida como diurético, da mecamilamina como o primeiro agente anti-hipertensivo de um novo grupo, das sulfoniluréias como hipoglicemiantes por via oral, das benzodiazepinas (tais como clordiazepóxido) como ansiolíticos.

As propriedades antipiréticas da acetanilida foram descobertas por 2 médicos de Strasbourg, Cahn e Hepp, em 1886, quando se cometeu um erro numa farmácia que aviou sua prescrição: em vez do receitado naftaleno, o paciente tratado de parasitose intestinal recebeu acetanilida e este medicamento causou redução na sua temperatura elevada.

As atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética da fenilbutazona foram encontradas enquanto ela estava sendo utilizada unicamente como agente solubilizante da aminofenazona. A ação antibacteriana da penicilina foi primeiramente notada por Fleming, em 1929, numa cultura de bactérias que estava contaminada por um fungo.

A atividade hipoglicemiante de uma sulfa foi observada primeiro por Janbon e colegas, em 1942, e a utilidade da carbutamida no tratamento de diabetes mellitus conduziu ao desenvolvimento das sulfoniluréias, nova classe de agentes hipoglicemiantes por via oral.

A eficácia do dissulfiram no tratamento do alcoolismo foi vislumbrada por Hald e Jacobsen, em 1948, durante uma pesquisa de novos antihelmínticos. A ação anti-helmíntica da piperazina foi descoberta pela primeira vez por Boismaré, farmacêutico de Rouen, que a usou para o tratamento da gota, antes de 1949.

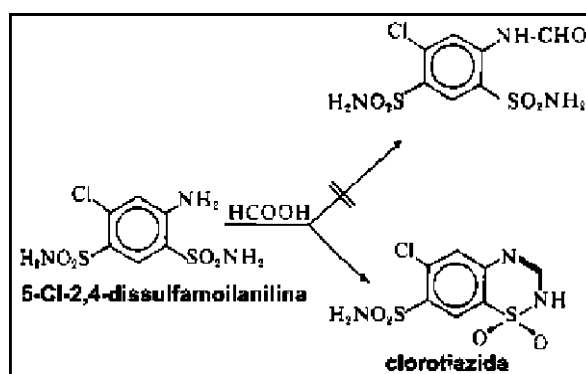
As propriedades antidepressivas da iponiazida foram observadas por Fox, em 1952, durante seus ensaios deste composto como agente tuberculostático esta descoberta resultou no desenvolvimento dos inibidores da MAO.

A mecamilamina foi planejada para ser medicamento hipertensor, mas verificou-se que, em vez disso, apresentava atividade hipotensora, primeiramente observada por Stone e colaboradores, em 1955.

O benéfico efeito antidepressivo da imipramina foi notado casualmente por Kuhn, em 1958, durante uma investigação clínica de novos hipnóticos potenciais da classe de análogos da fenotiazina.

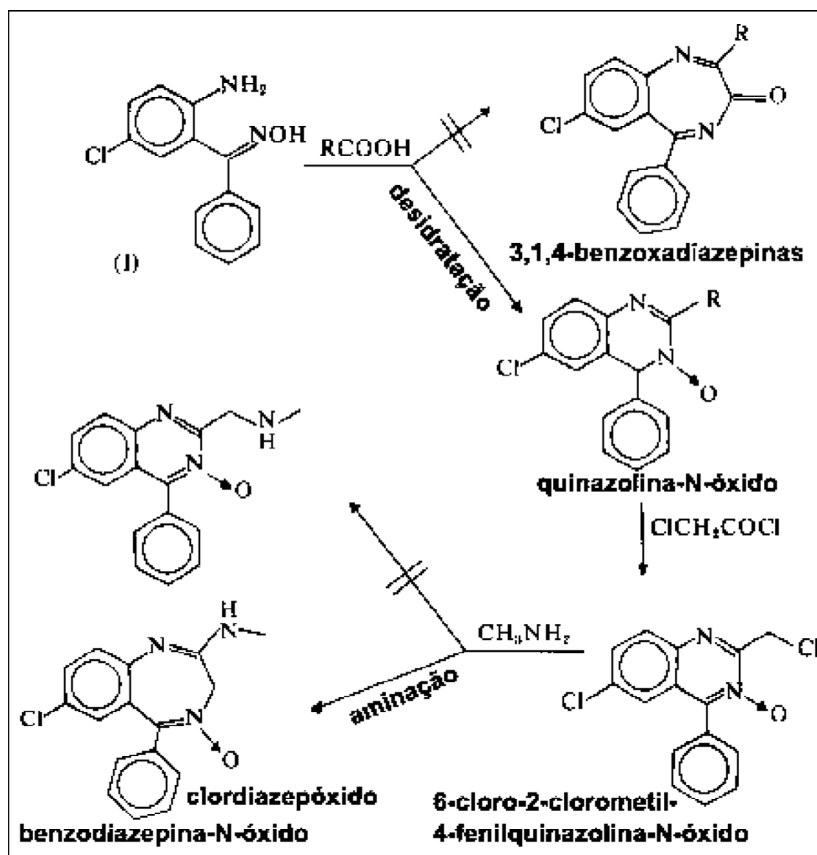
A clorotiazida foi produto inesperado da síntese orgânica planejada por Sprague e Bayer, em 1958, para obter novos compostos relacionados com a diclorfenamida, potente inibidor da anidrase carbônica usado como diurético.

Tentativas para formular um derivado aminado da diclorfenamida (II), não tiveram êxito, mas conduziram à clorotiazida, o primeiro membro das tiazidas e hidrotiazidas, duas novas classes de diuréticos administrados por via oral.



O clordiazepóxido, primeiro membro dos agentes ansiolíticos benzodiazepínicos, foi obtido por Sternbach e colaboradores, os quais estavam empenhados num programa de pesquisa cujo propósito era preparar um composto químico diferente, tendo tipo diverso de ação.

Eles estavam realmente tentando sintetizar 3,1,4-benzoxadiazepinas, como anticonvulsivantes. Na síntese planejada desta nova classe de substâncias surgiram dois resultados inesperados: a desidratação de o-acilaminoalcoximas ou cetoximas não forneceu 3,1,4-benzoxadiazepinas, mas sim quinazolina-N-óxido, e a aminação por metilamina de 6-cloro-2-clorometil-4-fenilquinazolina-N-óxido, não ocorreu como desejado resultando na expansão do anel, gerando o clordiazepóxido e cujas propriedades sedativas, miorelaxantes e anticonvulsivantes semelhantes às dos barbitúricos são utilizadas para o alívio da tensão, apreensão, ansiedade, angústia e outros sintomas como neuroses.



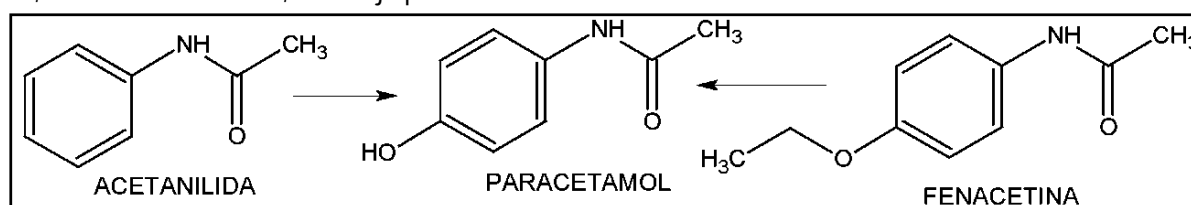
#### 4.2. Triagem Empírica.

Neste processo de descobrir novos fármacos todas as substâncias químicas disponíveis são submetidas a uma variedade de ensaios biológicos na esperança de que algumas manifestem atividade útil.

É um método não muito recompensador, pois para ter-se um novo fármaco tem-se de submeter à triagem 500.000 a 400.000.000 compostos químicos.

Uma variante deste método é a triagem empírica racionalmente dirigida, a qual foi usada durante a II Guerra Mundial para descobrir novos antimaláricos. Desde 1940, tão logo a comunidade científica ficou ciente da ação antibacteriana da penicilina, esta ampla triagem empírica em grande escala resultou na descoberta de muitas centenas de antibióticos, mas somente menos de 100 são usados em medicina humana ou veterinária.

Outro exemplo de triagem empírica racionalmente dirigida é o isolamento e identificação de produtos do metabolismo de medicamentos. Pois diversos fármacos são em si mesmos inativos, mas devem a sua ação aos metabólitos, como a acetanilida e fenacetina: estes 2 fármacos são metabolizados a paracetamol, que exerce a principal ação analgésica. Por esta razão o paracetamol foi introduzido na terapêutica, ao lado da acetanilida e fenacetina, há muito conhecidas, mas hoje pouco usadas.



#### 4.3. Extração de fontes naturais.

Durante séculos a humanidade usou extratos de partes vegetais ou de órgãos animais para o tratamento de várias doenças. E devido aos bons efeitos produzidos por estes, a medicina popular em todo o mundo tem sido extensivamente explorada.

Diversos medicamentos como antibióticos, vitaminas e hormônios, resultaram da purificação de extratos (como alcalóides) e do isolamento e identificação de seus princípios ativos.

Cerca de 160 fármacos contidos na USP-NF (USA) eram utilizados pelos índios norte americanos.

Em 1960, 47% dos fármacos prescritos pelos médicos nos EUA provinham de fontes naturais, sendo, em sua maioria, antibióticos.

Considerando que na Terra existem aproximadamente 600.000 espécies vegetais e que somente cerca de 5% foram investigadas especificamente sob os aspectos químico e farmacológico, é de se esperar o aumento do arsenal terapêutico com novos fármacos de origem vegetal.

Ressalte-se que, segundo Gottlieb e Mors das 120.000 espécies vegetais brasileiras até hoje foram estudados somente alguns dos constituintes químicos de cerca de 470 (0,4%) dessas plantas, nada se sabendo sobre a constituição química dos 99,6% restantes da flora nacional.

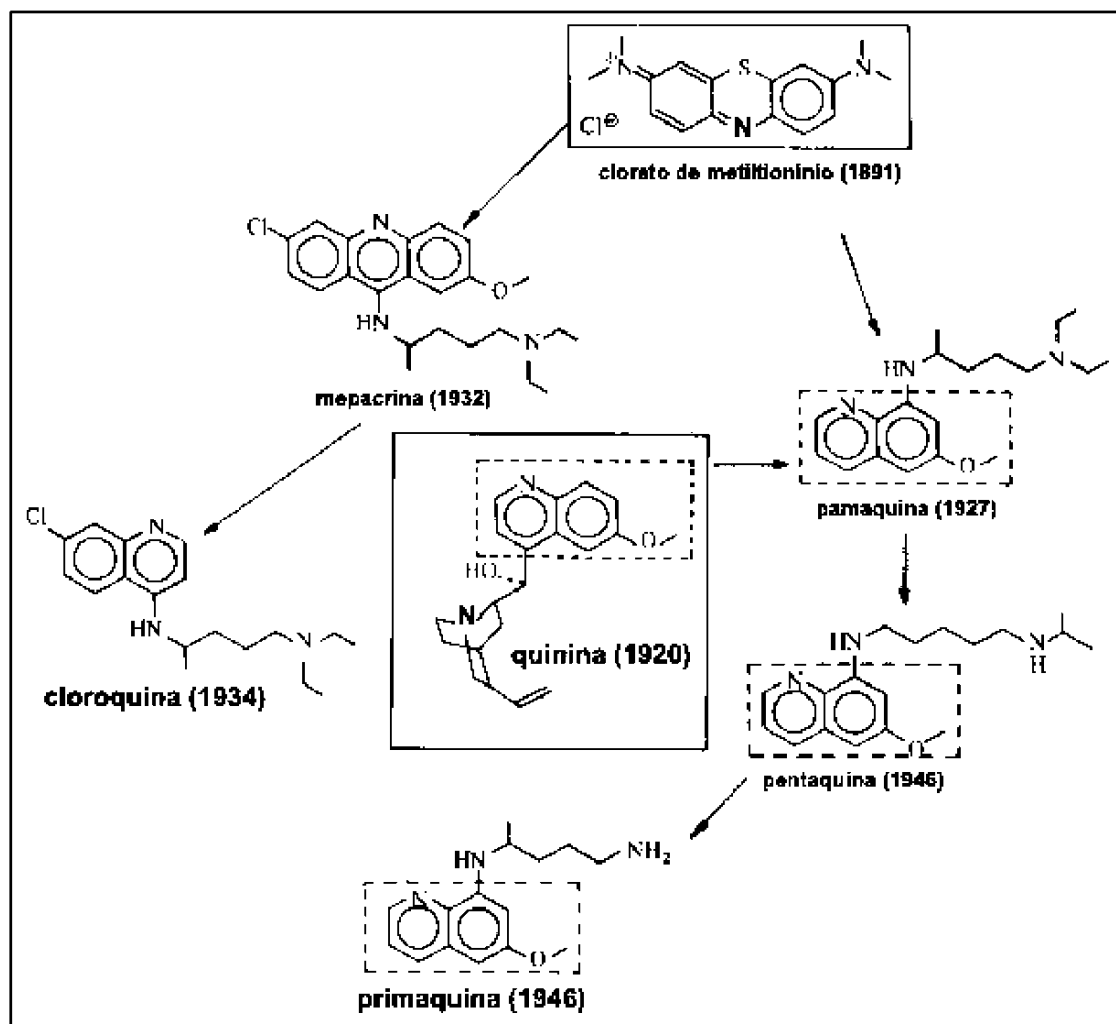
Os animais marinhos foram, até agora, pouco explorados como fontes potenciais de novos fármacos. Onde uma dada espécie de tubarão tem sido estudada como fonte de princípios ativos de interesse terapêutico.

#### 4.4. Modificação molecular.

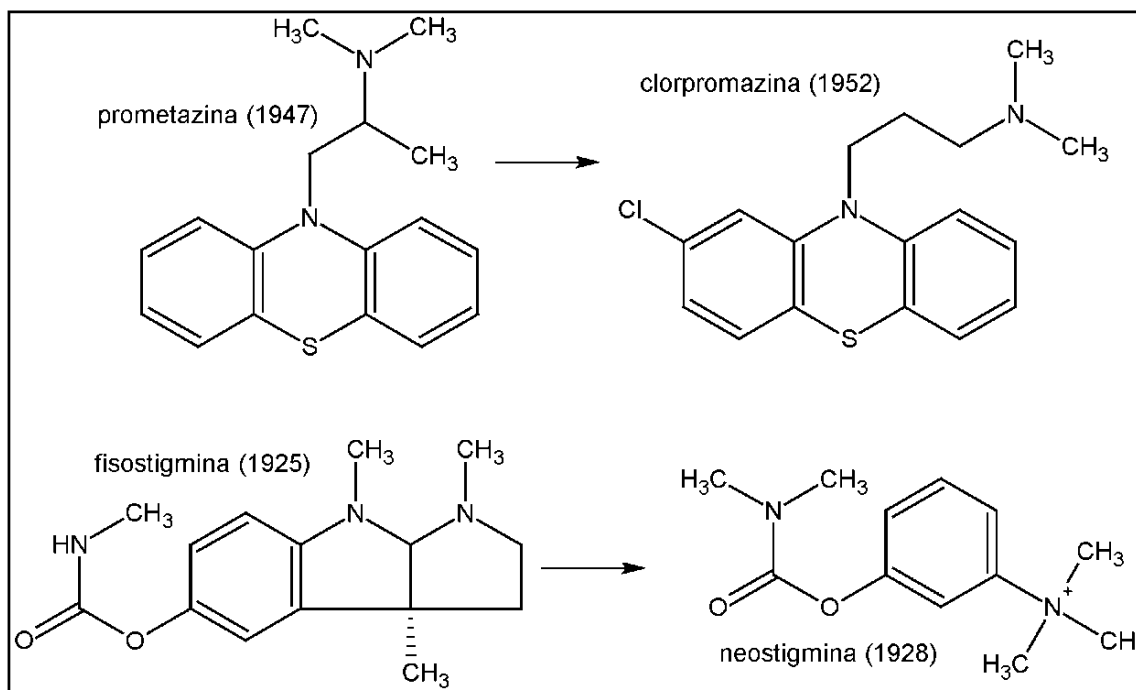
Também denominado manipulação molecular, é o mais usado e, até agora, o mais recompensador.

Constitui um desenvolvimento natural da química orgânica.

Consiste em tomar uma substância química bem determinada e de ação biológica conhecida, como modelo ou protótipo e daí sintetizar e ensaiar novos compostos que sejam congêneres, homólogos ou análogos estruturais do fármaco matriz.







Vantagens deste método:

1. Maior probabilidade dos congêneres, homólogos e análogos apresentarem propriedades farmacológicas semelhantes às do protótipo do que aqueles selecionados ou sintetizados ao acaso;
2. Possibilidade de obter produtos farmacologicamente superiores;
3. Síntese semelhante à do protótipo, com economia de tempo e dinheiro;
4. Os dados obtidos poderão elucidar a relação entre estrutura e atividade;
5. Emprego dos mesmos métodos de ensaios biológicos utilizados para o protótipo.

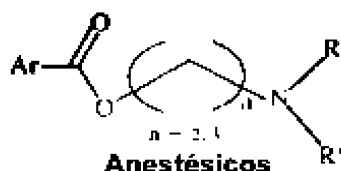
Objetivos deste método:

1. descobrir o grupamento farmacofórico;
2. Obter fármacos que apresentem propriedades mais desejáveis que o protótipo em potência, especificidade, duração de ação, facilidade de administração, estabilidade e custo de produção.

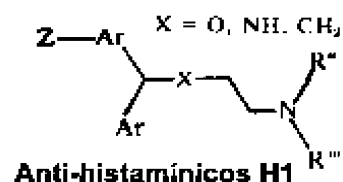
Grupo farmacológico ou fórmula geral de algumas classes de fármacos



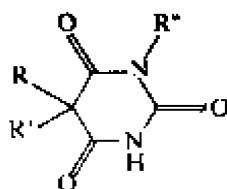
Hipnoanalgésicos



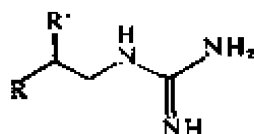
Anestésicos  
Locais



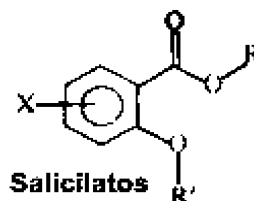
Anti-histamínicos H1



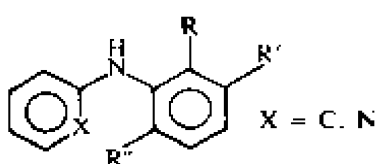
Barbitúricos



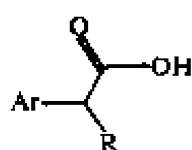
Anti-hipertensivos  
Guanidínicos



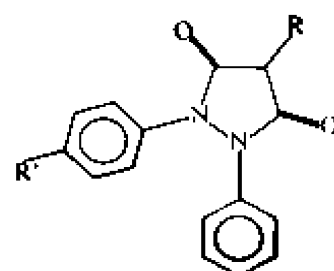
Salicilatos



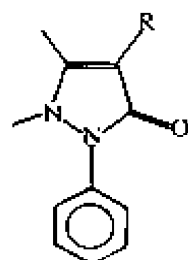
Antiinflamatórios  
Antipiréticos  
(antranilatos)



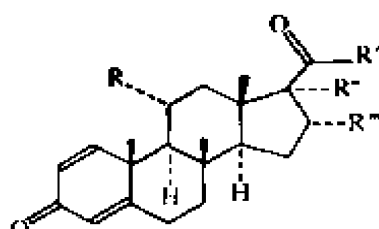
Antiinflamatórios  
(ác. arilalcanóicos)



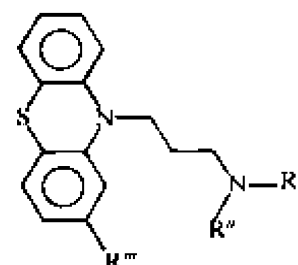
Antiinflamatórios  
Pirazolidinodiónicos



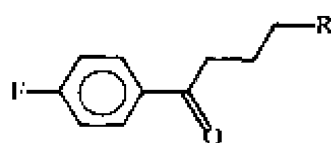
Antiinflamatórios  
Pirazolónicos



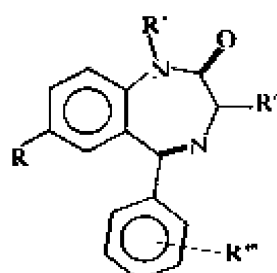
Antiinflamatórios  
Esteróides



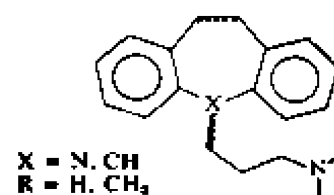
Neurolépticos  
Fenotiazínicos



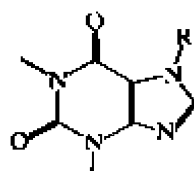
Neurolépticos  
Butirofenônicos



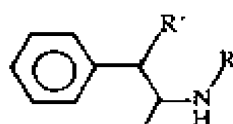
Ansiolíticos  
Benzodiazepínicos



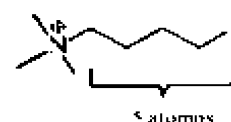
Antidepressivos  
Tricíclicos



Psicoestimulantes  
Metilxantínicos

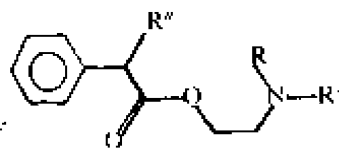


Psicoestimulantes  
Anfetamínicos

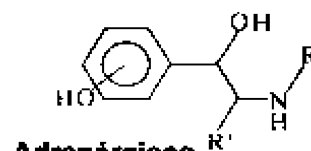


Colinérgicos

Grupo farmacofórico ou fórmula geral de algumas classes de fármacos



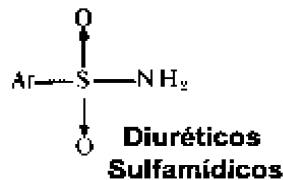
**Antimuscarínicos**



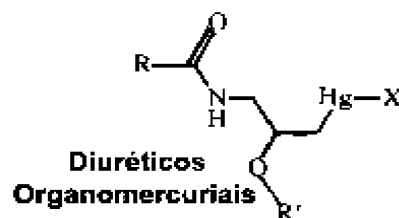
**Adrenérgicos**



**Antagonistas  
B-adrenérgicos**



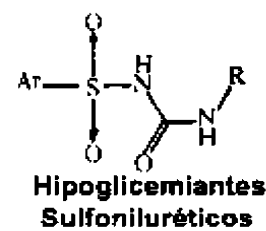
**Diuréticos  
Sulfamídicos**



**Diuréticos  
Organomercuriais**



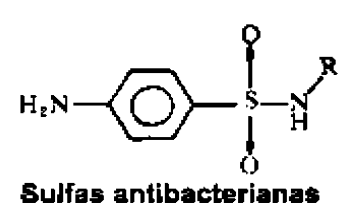
**Diuréticos  
Benzotiazídicos**



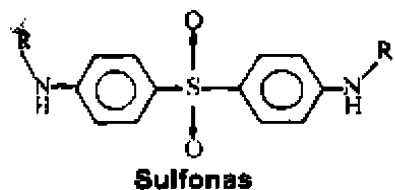
**Hipoglicemiantes  
Sulfoniluréticos**



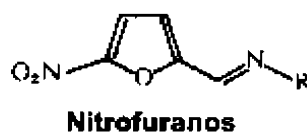
**Hipoglicemiantes  
Biguanídicos**



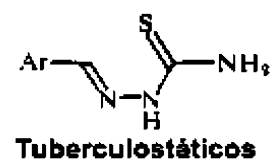
**Sulfas antibacterianas**



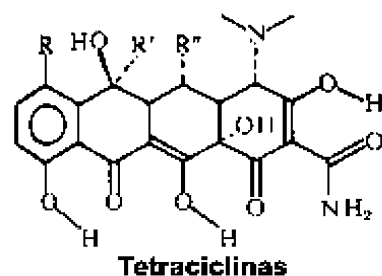
**Sulfonas**



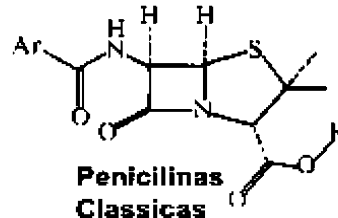
**Nitrofuranos**



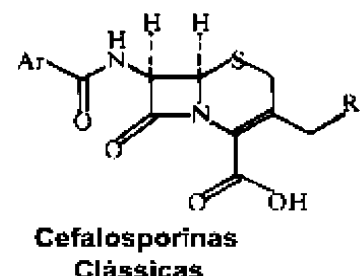
**Tuberculostáticos**



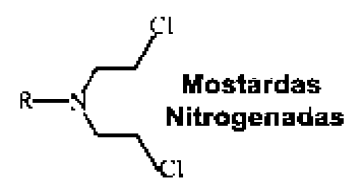
**Tetraciclina**



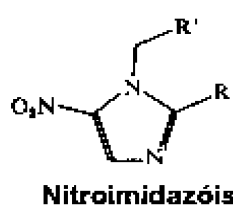
**Penicilinas  
Clássicas**



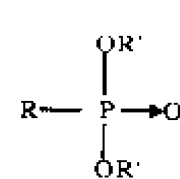
**Cefalosporinas  
Clássicas**



**Mostardas  
Nitrogenadas**



**Nitroimidazóis**



**Organofosforados**

## 5. Processos Gerais.

02 processos gerais podem ser utilizados no método da modificação:

- Simplificação molecular ou dissociação ou disjunção ou dissecção;
- Associação molecular ou conjunção.

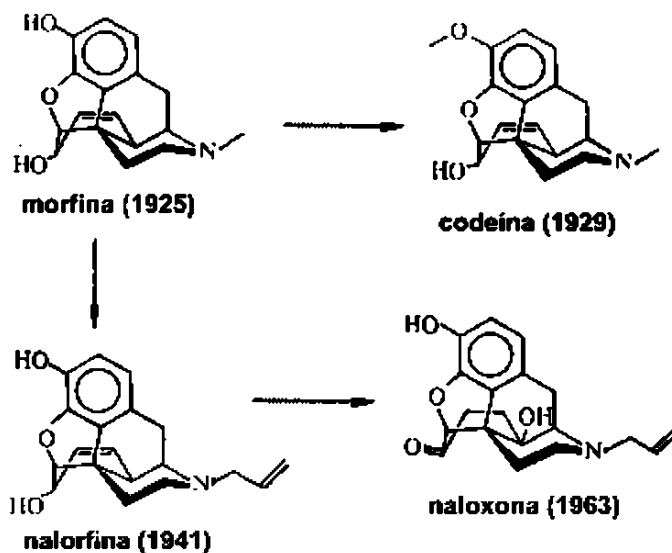
### 5.1. Simplificação molecular.

Consiste na síntese e ensaio sistemáticos de análogos cada vez mais simples do composto matriz, tais análogos são réplicas parciais ou do fármaco matriz ou protótipo.

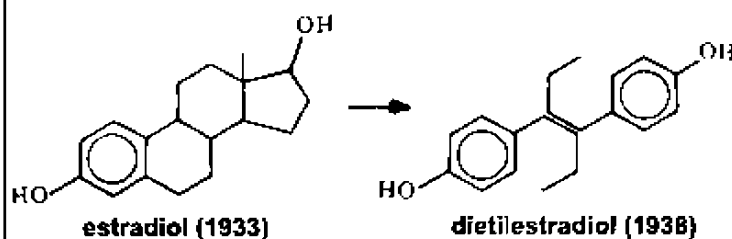
O fármaco matriz é geralmente um produto natural de estrutura química muito complexa.

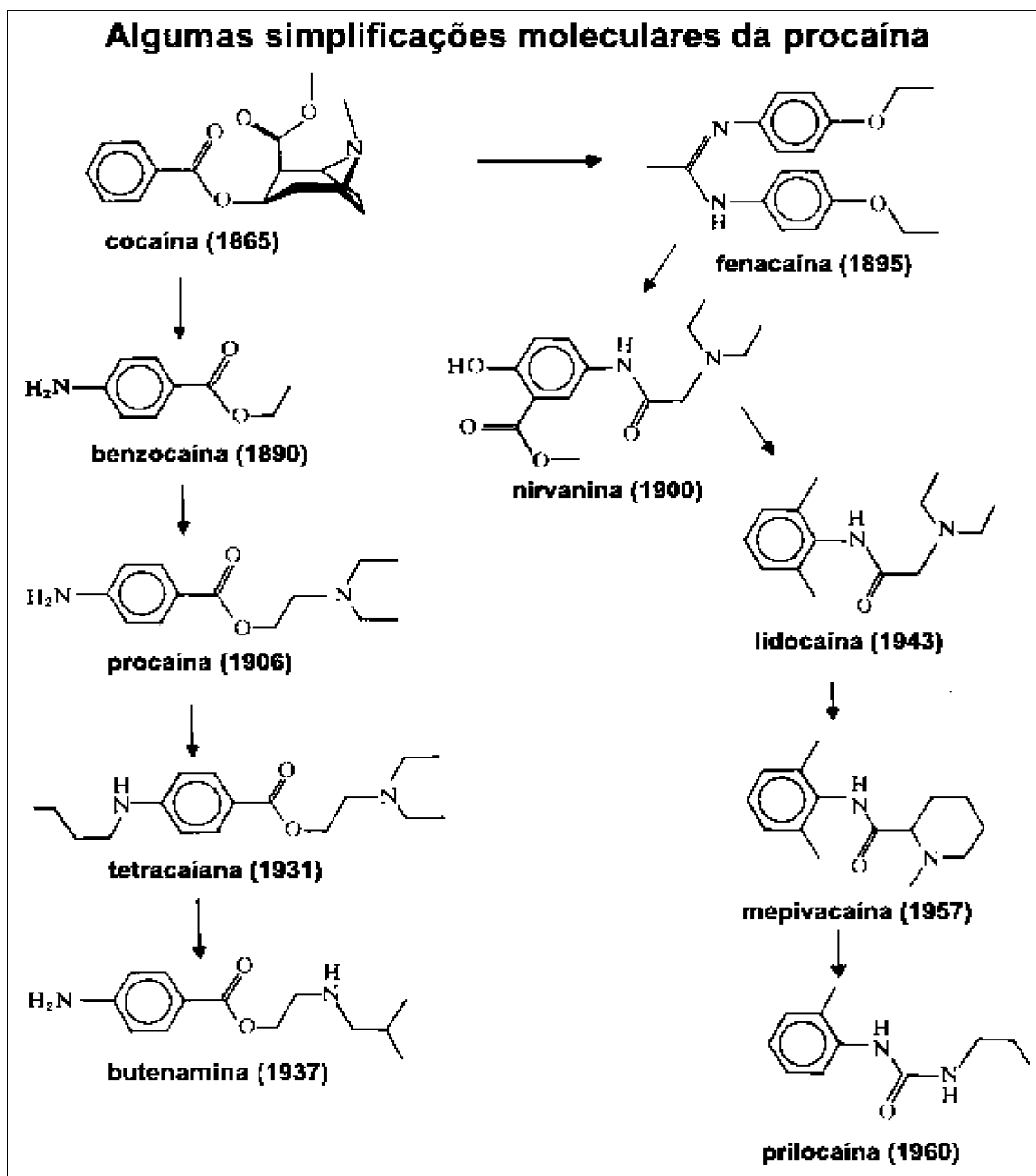
Como exemplos deste processo de simplificação temos a seguir:

#### Algumas modificações moleculares da morfina



#### Simplificação molecular do estradiol

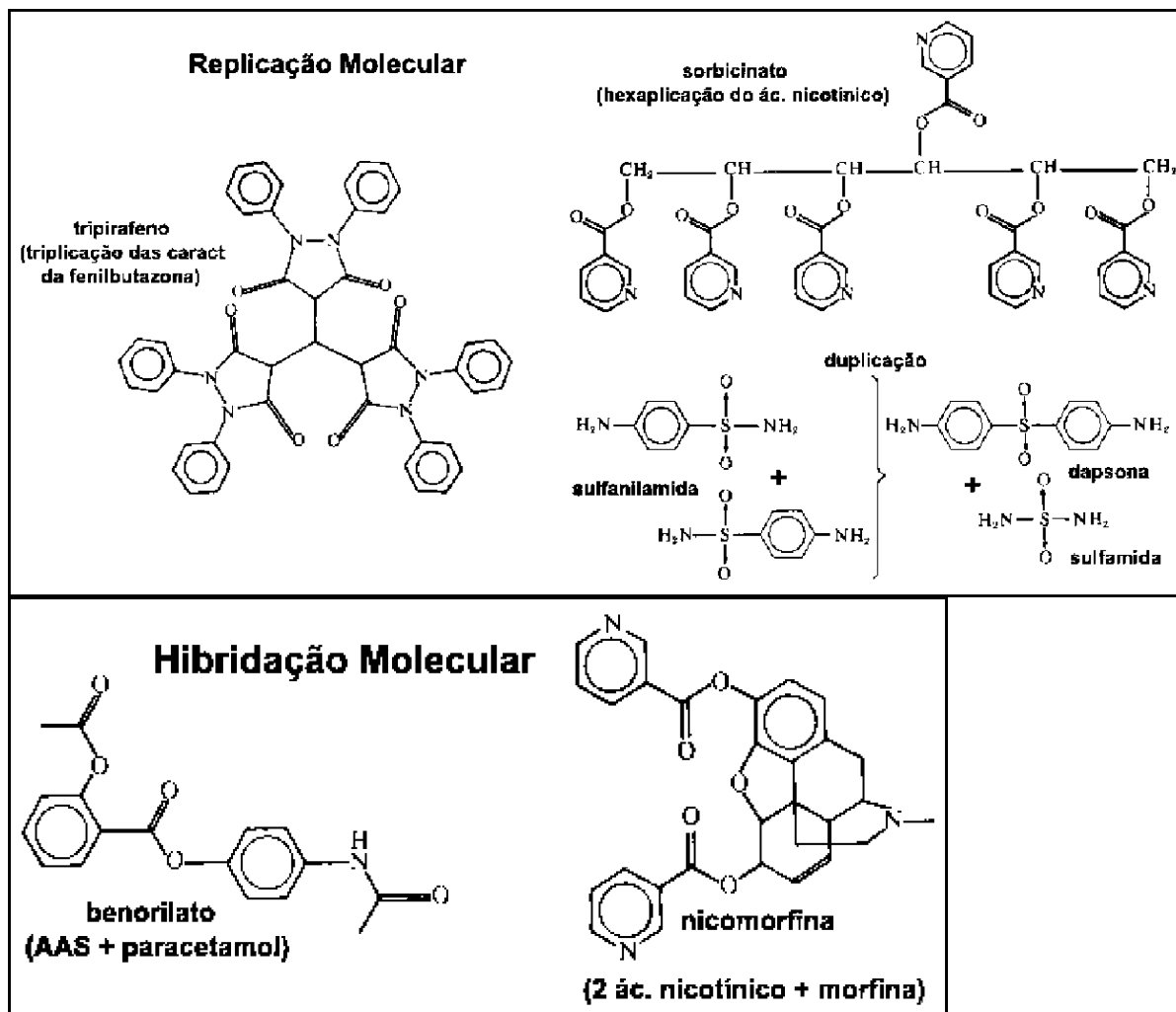




## 5.2. Associação molecular.

Consiste na síntese e ensaio de análogos cada vez mais complexos do composto matriz, tais análogos incorporam determinadas características do composto matriz ou todas elas. Distinguem-se três tipos principais de associação:

- **Adição molecular:** associação de grupos diferentes mediante forças fracas (atração eletrostática e ponte de hidrogênio);
- **Replicação molecular:** associação de grupos idênticos através de ligação covalente. Se a associação for de 02 grupos, teremos duplicação molecular; se for de 03, triplicação molecular; e, assim sucessivamente, tem-se tetraplicação, pentaplicação e hexaplicação moleculares;
- **Hibridação molecular:** associação de grupos diferentes ou mistos através de ligação covalente.



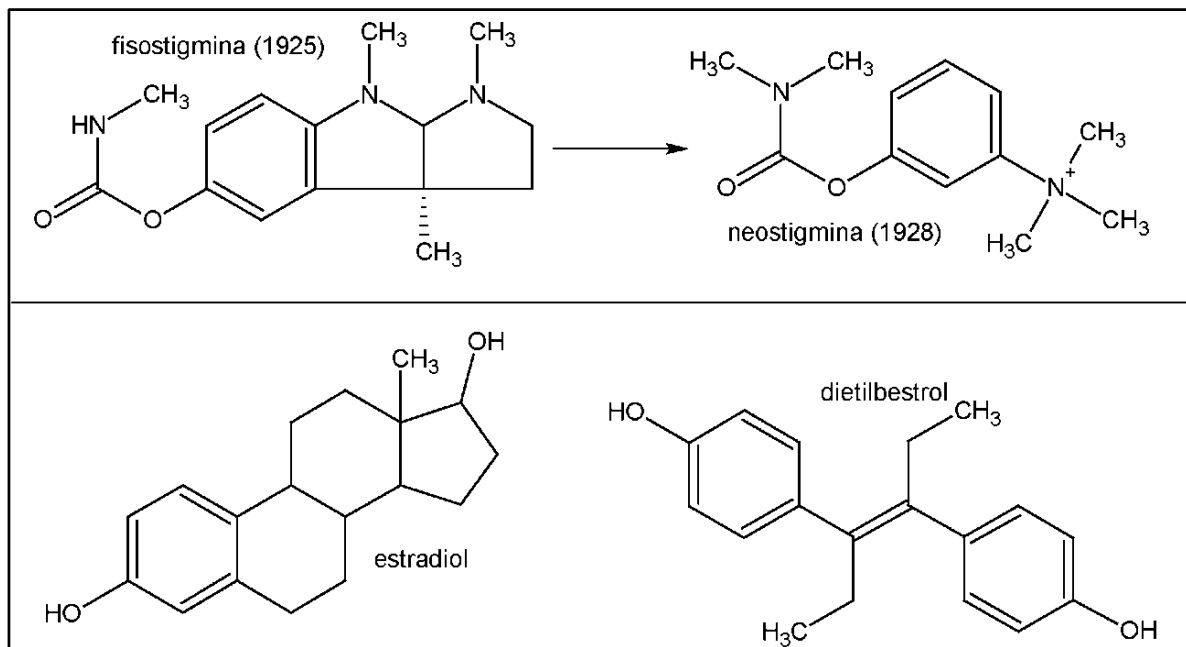
## 6. Processos Especiais.

Além dos 02 processos gerais, o método da modificação molecular utiliza diversos processos especiais, agrupados em 02 classes:

- Alterações que aumentam ou diminuem as dimensões e a flexibilidade de uma molécula, por processos como: fechamento ou abertura de anel; formação de homólogos mais baixos ou mais altos; introdução de ligações duplas; introdução de centros opticamente ativos; introdução, retirada ou substituição de grupos volumosos;
- Alterações de propriedades físicas e químicas, incluindo estado eletrônico, pela da introdução, substituição ou modificação espacial de determinados grupos na molécula.

### 6.1. Fechamento ou abertura de anel

Como exemplos temos fisostigmina e neostigmina e diversos anestésicos locais sintéticos, estradiol e dietilestilbestrol.



### 6.2. Formação de homólogos mais baixos ou mais altos

Infelizmente, não é possível estabelecer regras rígidas para as propriedades farmacológicas de compostos homólogos. Contudo, nas séries alcânicas e polimetilênicas, observa-se que a atividade aumenta regularmente, até atingir um máximo, sendo os membros mais altos quase ou totalmente inativos. Isso é mais observado em fármacos estruturalmente inespecíficos (hipnóticos, anestésicos gerais, e desinfetantes), contudo também ocorre, raramente, em fármacos estruturalmente específicos (anestésicos locais);

### 6.3. Introdução de ligações duplas

Pode originar um composto com atividade biológica diferente daquela apresentada pelo composto saturado. Isso pode ocorrer por 02 processos: **(a)** modificação da estereoquímica do fármaco e **(b)** modificação das propriedades físico-químicas;

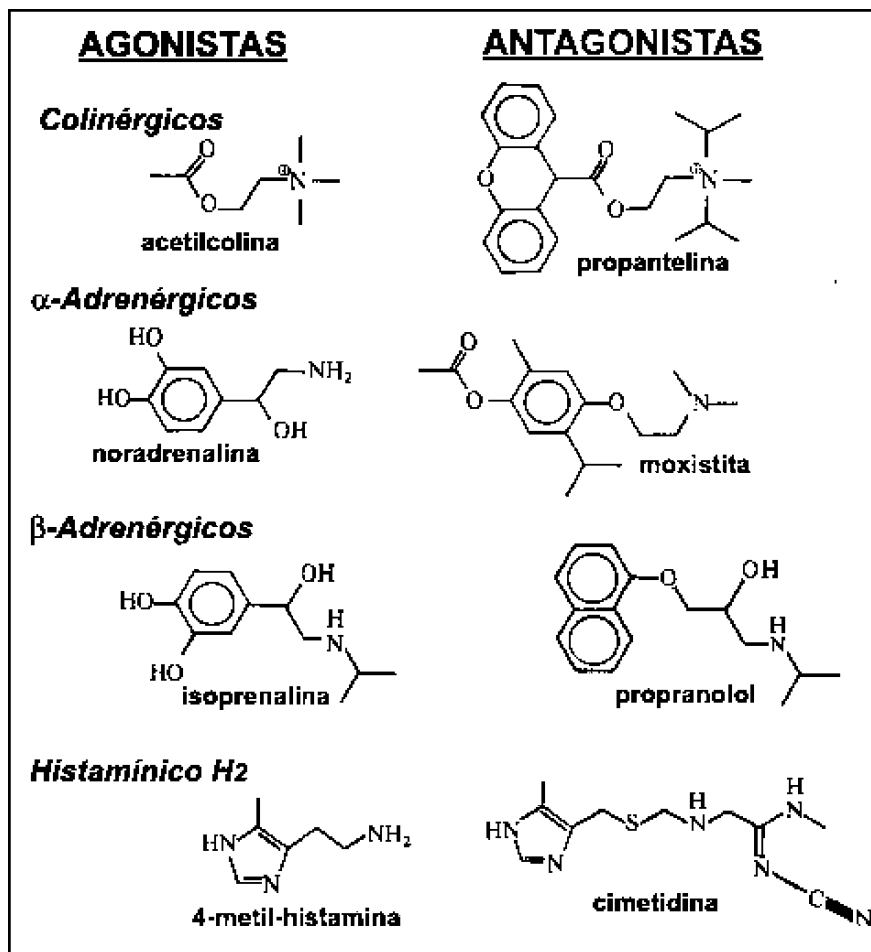
### 6.4. Introdução de centros opticamente ativos

Modificando-se a estereoquímica da molécula do fármaco, pode-se alterar, às vezes drasticamente, sua atividade farmacológica. Como exemplos, temos:

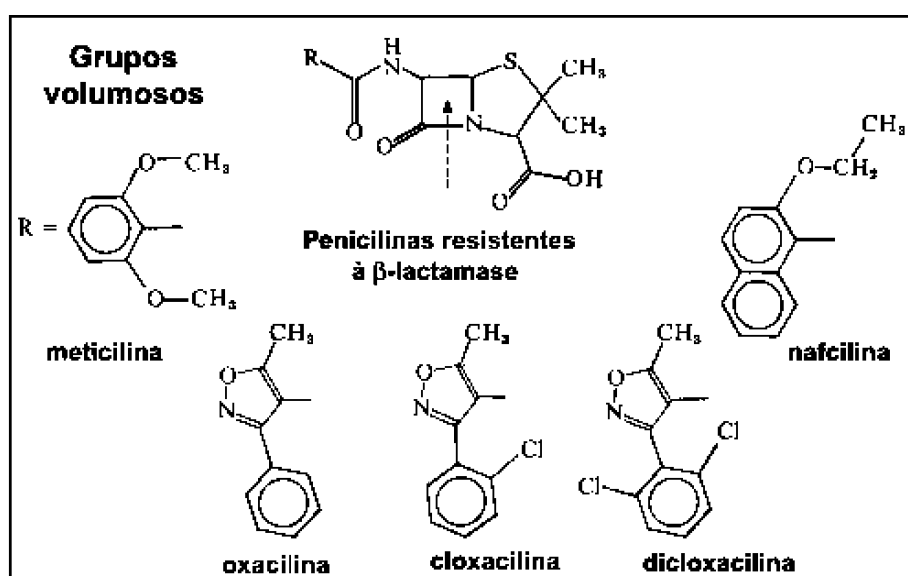
- Os (-)-aminoácidos são ou insípidos ou amargos, mas os (+)-aminoácidos são doces;
- A (+)-cortisona é ativa, contudo a (-)-cortisona é inativa.
- Dos 4 isômeros do cloranfenicol, somente a forma D-(-)-treo é ativa;
- O ácido L-(-)-ascórbico possui propriedades antiescorbúticas, ao passo que o ácido (+)-ascórbico não;
- D-(-)-isoprenalina é 50 a 800 vezes mais ativa como broncodilatadora que a L-(+)-isoprenalina;
- A (+)-muscarina é 700 vezes mais ativa que a (-)-muscarina;

### 6.5. Introdução, retirada ou substituição de grupos volumosos apolares

Geralmente é usado para converter agonistas em antagonistas, e vice-versa. Na figura abaixo, observa-se que a diferença entre agonistas e antagonistas é a presença de grupos volumosos apolares nos antagonistas.



Outro exemplo interessante encontra-se nas penicilinas resistentes à **P**-lactamase. Sabe-se que as penicilinas perdem atividade quando se rompe o anel **P**-lactâmico. Esta ruptura do anel pode ocorrer pela ação catalítica da **P**-lactamase (antigamente chamada penicilinase). Contudo, grupos volumosos introduzidos na proximidade do anel impedem por obstrução estérica a aproximação da enzima, tornando as penicilinas assim formadas resistentes a ela.





### 6.6. Substituição isostérica (Bioisosterismo)

Grupos isostéricos e bioisostéricos são muito aplicados no planejamento de fármacos, para modificação molecular de fármacos já conhecidos, ou no planejamento racional de antimetabólitos.

Em 1919, Langmuir definiu **isósteros** como sendo compostos ou grupos de átomos que tem o mesmo número e disposição de elétrons, como:  $N_2$  e  $CO$ ,  $N_2O$  e  $CO_2$ ,  $N_3$  e  $NCO^-$ .

Os isósteros caracterizam-se por propriedades físicas semelhantes.

Em 1925, Grimm ampliou o conceito de isosterismo, com a idéia de que com a adição de um átomo de hidrogênio com o seu elétron solitário a outro átomo resulta no que se convencionou chamar **pseudo-átomo**. Algumas das propriedades físicas deste pseudo-átomo são análogas às do átomo que apresenta um elétron mais.

Mais tarde, Erlenmeyer redefiniu **isósteros** como sendo "átomos, íons ou moléculas em que as camadas periféricas de elétrons podem ser consideradas idênticas".

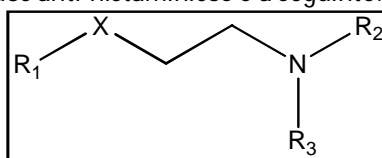
Grupos e átomos com o mesmo número de elétrons periféricos:

4	5	6	7	8
$N^+$	P	S	Cl	ClH
$P^+$	As	Se	Br	BrH
$S^+$	Sb	Te	I	IH
$As^+$	—	PH	SH	$SH_2$
$Sb^+$	—	—	$PH_2$	$PH_3$

Atualmente, **isósteros** também são grupos que possuem configurações eletrônicas e estéricas semelhantes, a despeito do número de elétrons compreendidos. É o caso dos seguintes grupos:

- Carboxilato ( $COO^-$ ) e sulfamido ( $SO_2NR$ );
- Cetônico ( $CO$ ), e sulfônico ( $SO_2$ );
- Cloro (Cl), e trifluormetila ( $CF_3$ ).

Por exemplo, a estrutura geral dos anti-histamínicos é a seguinte:



Onde X pode ser qualquer um dos seguintes grupos isósteros :O, NH ou  $CH_2$ .

Outro exemplo é o dos agentes anticolinérgicos, cuja fórmula geral é a mesma acima, contudo X pode ser um dos seguintes grupos isósteros:  $-COO^-$ ,  $-CONH-$ ,  $-COS-$ .

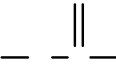
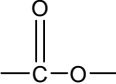
Friedman introduziu o termo **bioisósteros** para significar "compostos que preenchem a mais ampla definição de isósteros e que possuam o mesmo tipo de atividade biológica", mesmo que antagonista.

Portanto, devem existir **2 tipos de isósteros**:

- **Isósteros clássicos**: os abrangidos na definição de Erlenmeyer, os representados na lei de deslocamento de hidreto e os equivalentes anelares como  $-S-$  e  $-CH=CH-$ ; •

**Isósteros não-clássicos**: os que dão origem a um composto com disposição estérica e configuração eletrônica semelhantes às do composto matriz, como:  $HeF$ ,  $-CO-$  e  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH_2$  e  $-PO(OH)NH_2$ .

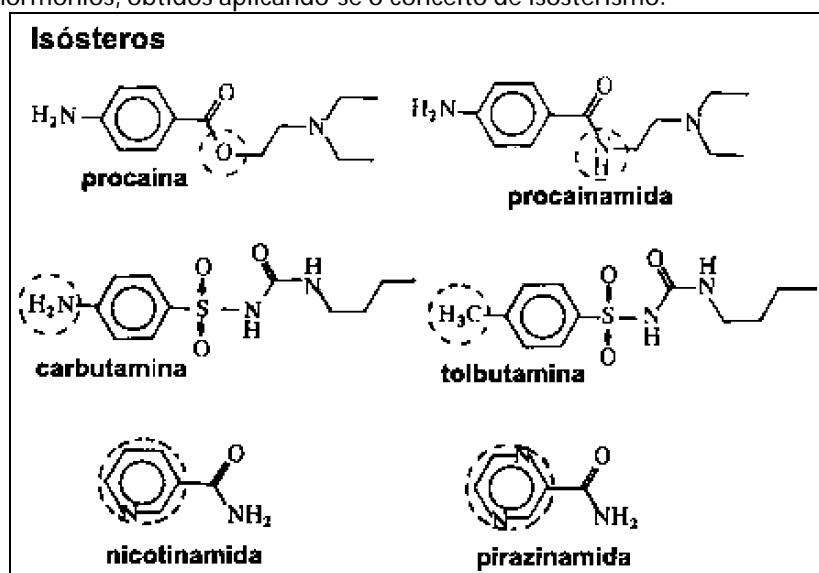
Isósteros clássicos				
Monovalentes	Bivalentes	Trivalentes	Átomos tetrassubstituídos	Equivalentes anelares
F, OH, $NH_2$ , $CH_3$	$-O-$	$-N=$	$=C=$	$-CH=CH-$
Cl, SH, $PH_2$	$-S-$	$-P-$	$=Si=$	$-S-$
Br	$-Se-$	$-As=$	$=N^+=$	$-O-$
	$-Te-$	$-Sb=$	$=P^+=$	$-NH-$
		$-CH=$	$=As^+=$	
			$=Sb^+=$	

Isósteros não clássicos						
—CO—	—COOH	—SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	Estruturas anelares		—OH
—SO <sub>2</sub> —	—SO <sub>3</sub> H	—PO(OH)NH <sub>2</sub>	F	Estrutura abertas		—NH <sub>2</sub>

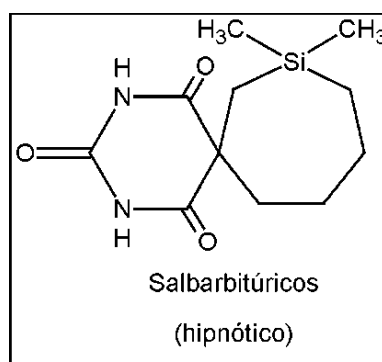
Mesmo que não seja possível o isosterismo puro, os princípios do isosterismo e bioisosterismo são muito empregados para modificar a estrutura de compostos biologicamente ativos.

Mediante tal substituição obtêm-se não só produtos de ação idêntica à dos compostos que serviram de modelo, mas também antagonistas.

Podem ser citados vários exemplos de equivalentes de produtos naturais, para-metabólitos, para-vitâmicas, para-hormônios e miméticos, bem como seus antagonistas específicos, antimetabólitos, antivitaminas e anti-hormônios, obtidos aplicando-se o conceito de isosterismo.

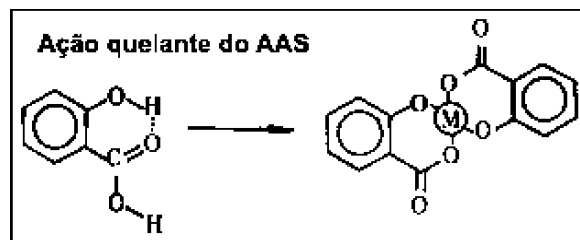


Ultimamente, está sendo estudada a possibilidade de substituir o C por Si em alguns fármacos. Os resultados foram promissores em muitos casos, como nos derivados de colina, barbitúricos, penicilina, cloranfenicol e inseticidas.

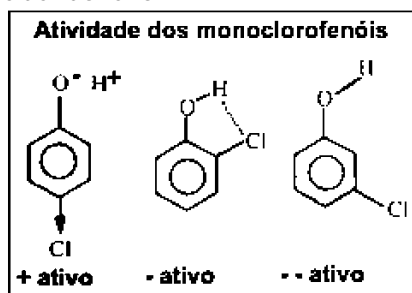


### 6.7. Mudança de posição ou orientação de certos grupos

A posição de certos grupos é às vezes essencial para uma dada atividade biológica. Por exemplo, dos três isômeros do ácido hidroxibenzóico somente o o-hidroxi é ativo, porque pode formar ponte de hidrogênio intramolecular e, deste modo, agir como quelante.



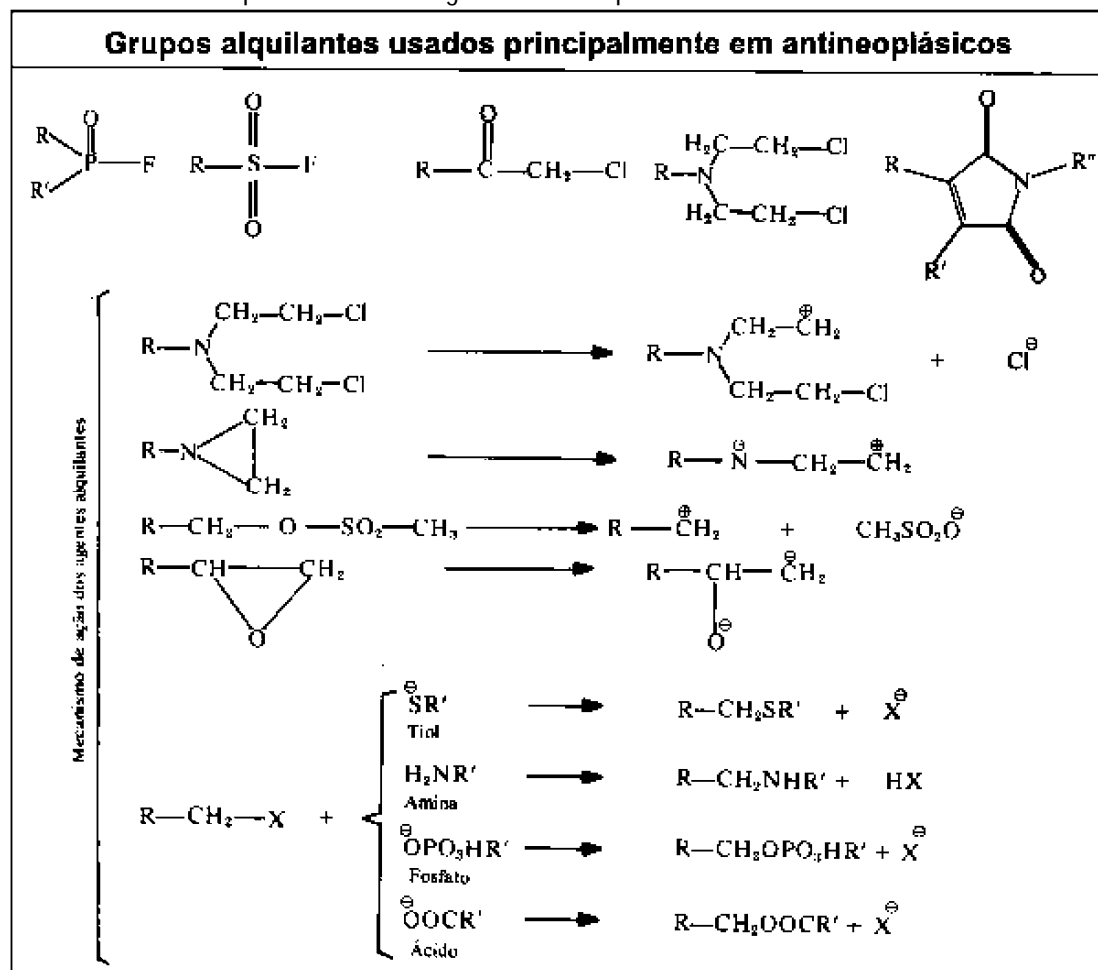
Outro exemplo ocorre nos monoclórofenóis. Eles possuem propriedades anti-sépticas diferentes: o p-clorofenol é o mais ativo, em consequência da posição do átomo de cloro que, por estar adequadamente situado, pode exercer seu efeito indutivo negativo no sentido de realçar a acidez do fenol.



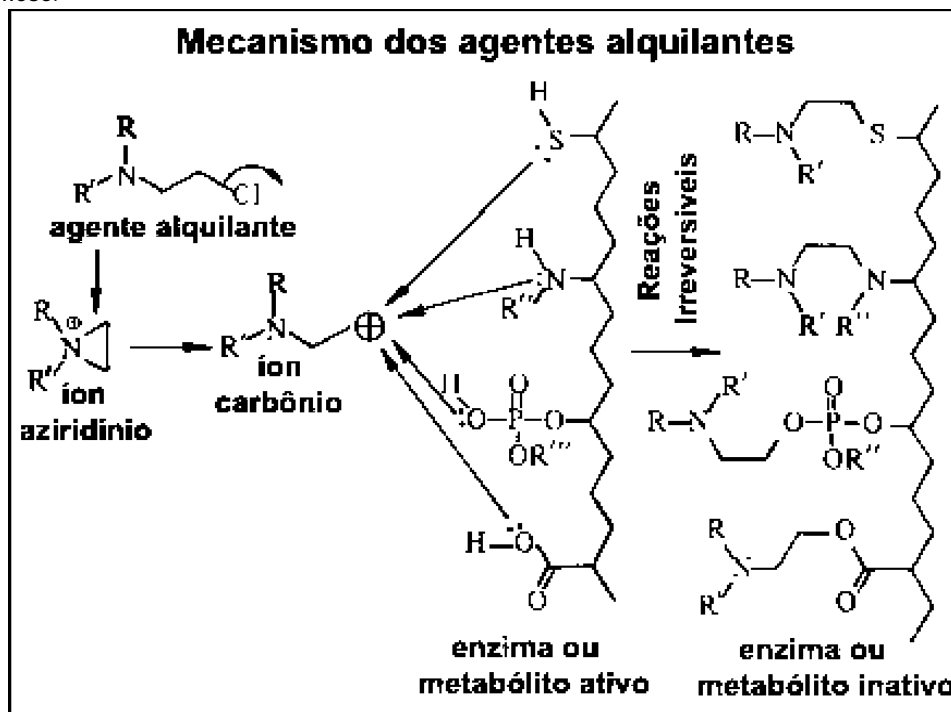
### 6.8. Introdução de grupamentos alquilantes

Quando adequadamente situados, estes grupos podem conferir ação prolongada aos fármacos devido à formação de ligação covalente no local de ação (DNA ou enzimas).

Eles são utilizados especialmente em agentes antineoplásicos.



Formam um íon carbônio, que pode sofrer ataque nucleofílico por parte de tióis, aminas, fosfatos e ácidos carboxílicos.



### 6.9. Modificações para inibir ou promover estados eletrônicos diversos

Determinados grupos químicos produzem 2 efeitos eletrônicos importantes: indutivos e conjugativos. Tais efeitos podem alterar muito, as propriedades físicas, químicas e biológicas.

#### 6.9.1. Efeitos indutivos (ou eletrostáticos)

Resultam de migrações eletrônicas ao longo de ligações simples, em virtude da atração exercida por determinados grupos, em razão de sua eletronegatividade. Assim, os grupos que atraem elétrons mais fortemente que o hidrogênio exercem efeitos indutivos negativos ( $-I$ ), ao passo que aqueles que os atraem menos intensamente que o hidrogênio manifestam efeitos indutivos positivos ( $+I$ ).

Os grupos que exercem efeito  $-I$  são os **aceptores de elétrons**:

- $\text{NH}_3$ ,  $-\text{NH}_2\text{R}$ ,  $-\text{NHR}_2$ ,  $-\text{NR}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ;
- $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}$ ;
- $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}$ ;
- $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CR}=\text{CR}_2$ ,  $-\text{C}=\text{CH}$ .

Os grupos que exercem efeito  $+I$  são **doadores de elétrons**:

- $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{R}$ ,  $-\text{CHR}_2$ ,  $-\text{CR}_3$  e  $-\text{COO}^-$ .

De acordo com a intensidade dos efeitos indutivos, é possível dispor certos grupos ou átomos em ordem decrescente de efeito  $-I$  ou em ordem crescente do efeito  $+I$ :

- $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I} > \text{OCH}_3 > \text{C}_6\text{H}_5$  efeito  $-I$ .
- $\text{Me} < \text{Et} < \text{CHMe}_2 < n\text{-Pr} < \text{CMe}_3$  efeito  $+I$ .

Os efeitos conjugativos (ou de ressonância) devem-se à deslocalização e alta mobilidade dos elétrons nos compostos que com ligações duplas conjugadas.

Os grupos que aumentam a densidade eletrônica nos sistemas conjugados apresentam caráter  $+R$  e os que diminuem tal densidade, caráter  $-R$ .

Os seguintes grupos apresentam simultaneamente efeito -R e -I:

- -NO<sub>2</sub>, -CN;
- -CHO, -COR, -COOH, -COOR, CONH<sub>2</sub>;
- -SO<sub>2</sub>R, -CF<sub>3</sub>.

Os seguintes grupos apresentam simultaneamente efeito +R e +I:

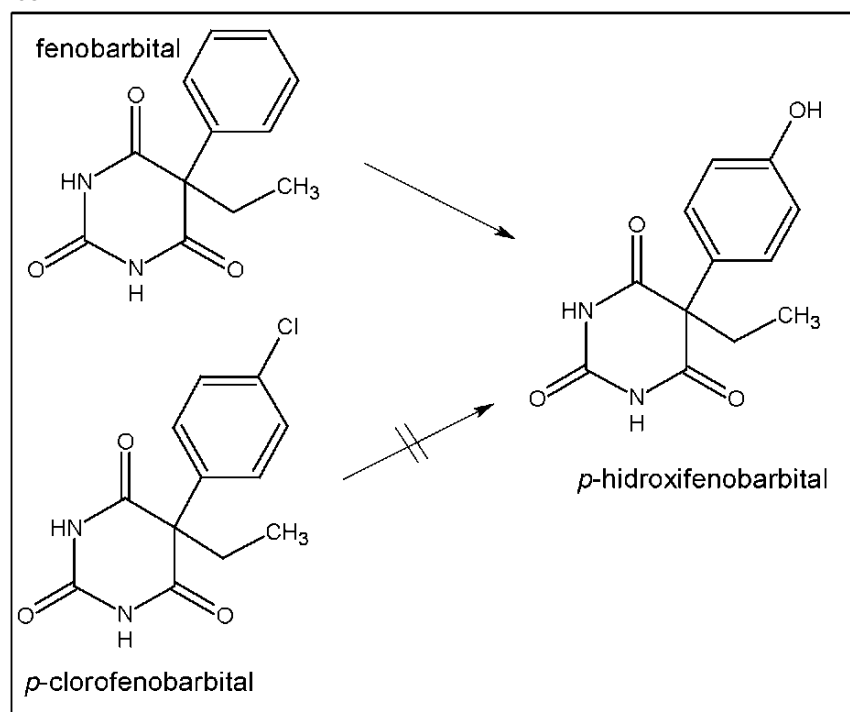
- -O, -S, -CH<sub>3</sub>, -CR<sub>3</sub>.

Os seguintes grupos apresentam simultaneamente efeito +R e -I:

- -F, -Cl, -Br, -I;
- -OH, -OR, -OCOR;
- -SH, -SR;
- -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -NHCOR.

Os halogênios exercem 3 tipos principais de efeitos: estéricos, eletrônicos e obstrutivos. Os quais quando inseridos em diversos fármacos geram compostos estruturalmente análogos com atividade biológica modificada.

Exemplo do efeito obstrutivo é a halogenação na posição *para* dos anéis aromáticos de alguns fármacos como o fenobarbital, a fim de impedir a hidroxilação, nessa posição, seguida de conjugação com o ácido glicurônico.



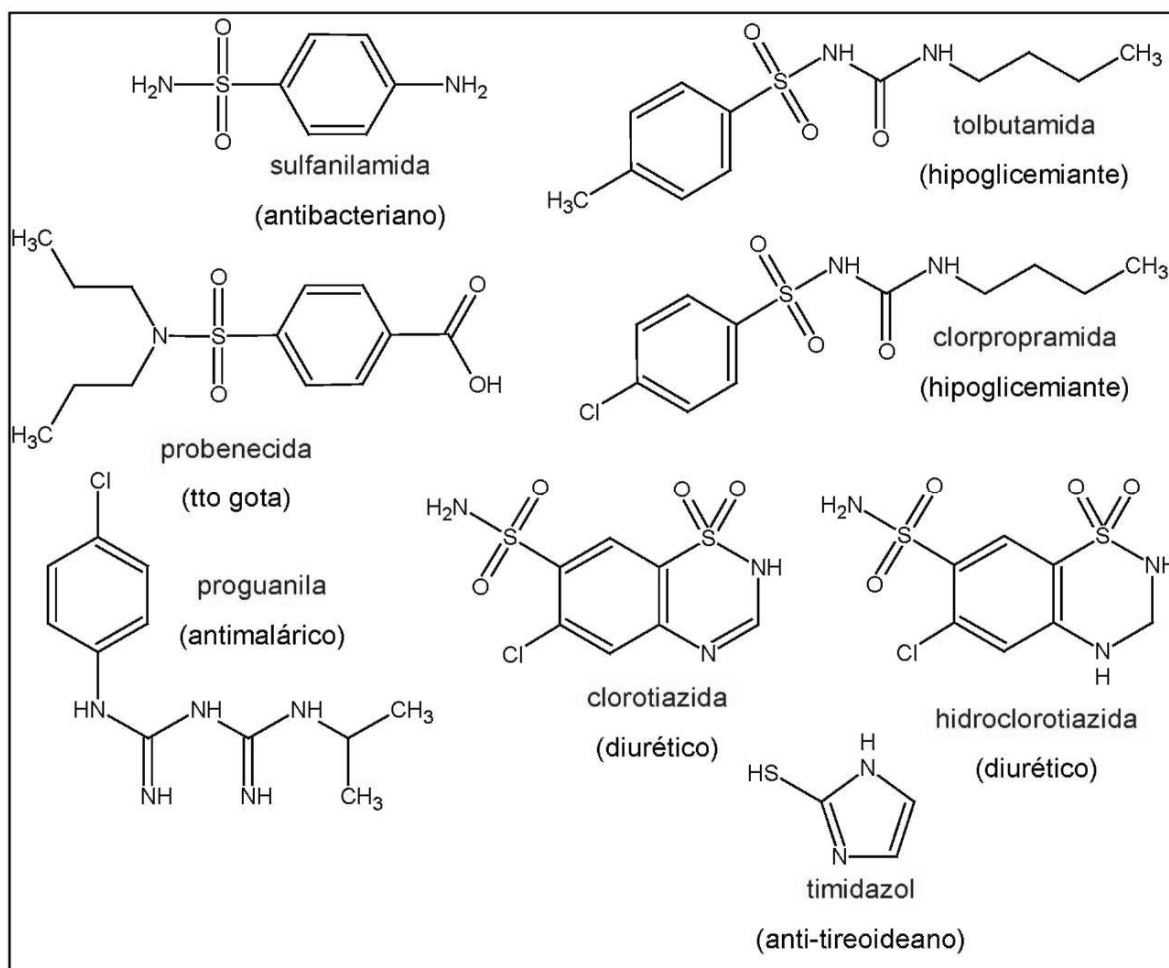
## 7. Exploração de Efeitos Colaterais.

Uma prática muito comum de descobrir novos fármacos consiste em explorar os efeitos colaterais de fármacos conhecidos através de modificação molecular adequada.

Vários exemplos indicam que este método é recompensador. A modificação molecular da atropina e de seu óxido, escopolamina, para explorar seus efeitos colaterais, conduziu a diversos novos fármacos: midríaticos, antiespasmódicos, antidiarréicos, antiulcerosos, anti-parkinsonianos e fármacos que atuam no SNC.

A observação de que o anti-histamínico prometazina produz efeitos sedativos sugeriu a modificação molecular deste fármaco visando a realçar tal propriedade. Isto originou a clorpromazina e a outros agentes antipsicóticos fenotiazínicos.

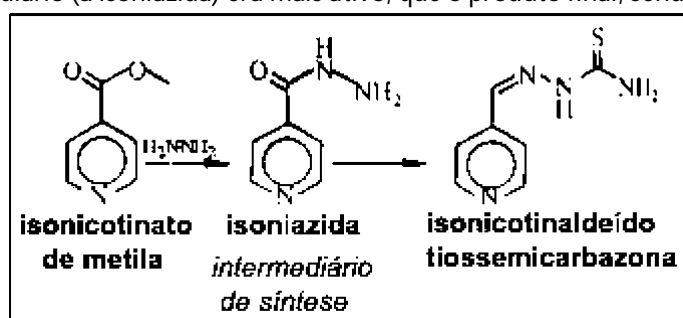
O caso clássico, é o das sulfas, onde modificando a estrutura das sulfas que manifestaram outra atividade além da antibacteriana da primeira sulfa, nasceram muitos novos fármacos: antibacterianos (sulfas), hansenostáticos (sulfonas), diuréticos (tiazidas), antidiabéticos (sulfoniluréias), antimaláricos (proguanila), anti-tireoideanos (tiamazol) e agentes para o tratamento da gota (probenecida).



### 8. Ensaio de Produtos Intermediários.

Devido à sua semelhança estrutural com os produtos finais de uma síntese planejada de novos fármacos potenciais, é aconselhável ensaiar os produtos intermediários.

Seguindo-se este método, foram descobertos vários fármacos. Na síntese de tuberculostáticos, um intermediário (a isoniazida) era mais ativo, que o produto final, sendo agora utilizada na clínica.



### 9. Análogos, Pró-Fármacos e Latência de Fármacos.

Serão estudados em um capítulo especial.

### 10. Planejamento Racional de Fármacos.

Consiste originalmente em uma série de programas postos em prática com o propósito de descobrir novas substâncias químicas que possam ser usadas em medicina, quer para a cura ou prevenção de doença, quer para o restabelecimento da saúde física ou mental.

Tal conceito vem sendo expandido e englobando bioisosterismo, latência e pró-fármacos.

O grande sonho dos químicos farmacêuticos e dos farmacologistas, porém, tem sido obter fármacos mediante planejamento verdadeiramente racional, isto é, fármacos sob medida, que apresentem ação farmacológica específica.

Vários recursos têm sido utilizados para atingir este objetivo. As probabilidades de êxito, todavia, são escassas. Em geral, é preciso sintetizar e depois ensaiar milhares de novos compostos químicos antes que 01 chegue ao uso clínico.

Os cientistas que se dedicam ao planejamento racional de fármacos, devem possuir grande capacidade imaginativa, objetiva e estatística para ter êxito.

Os pesquisadores que se dedicam ao planejamento de novos fármacos necessitam de conhecimentos profundos e modernos de várias áreas do conhecimento humano, principalmente as seguintes: Química, Bioquímica, Biologia (Clássica e Molecular), Fisiologia, Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Farmacologia (Clássica, Molecular e Quântica).

Nas suas investigações, devem aplicar o método científico de trabalho e formular hipóteses válidas.

Assim armados, têm aumentadas as probabilidades de lograr o seu objetivo.

Em suma, o planejamento racional de fármacos consiste em utilizar os conhecimentos ora disponíveis, mormente aqueles relacionados com:

- Local e mecanismo de ação dos fármacos ao nível molecular;
- SAR e QSAR;
- Receptores de fármacos e topografia de receptores;
- Modo de interação fármaco-receptor;
- Efeitos farmacológicos de grupos químicos específicos;
- Parâmetros físico-químicos relacionados com a atividade dos fármacos: hidrofóbicos, estéricos e eletrônicos;
- Diferenças citológicas, bioquímicas e outras, entre mamíferos e parasitos, quando se desenvolve novos quimioterápicos.

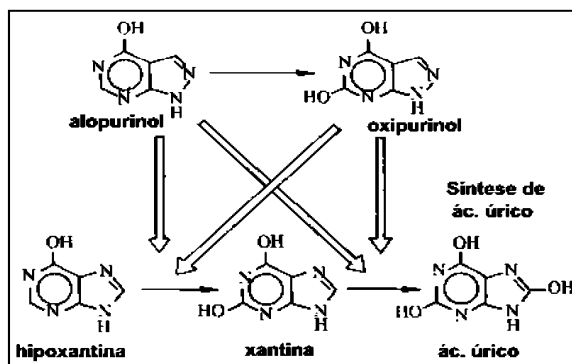
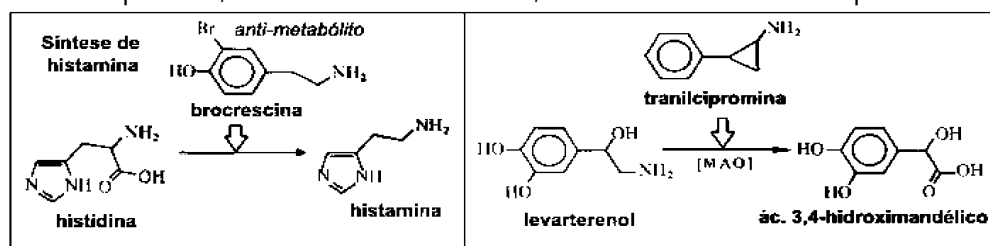
Lançando mão destes conhecimentos, nos últimos anos o arsenal terapêutico foi enriquecido com diversos fármacos novos.

### 11. Inibidores de Enzimas.

São fármacos sintetizados com o objetivo de inibir enzimas com funções específicas no organismo humano e do parasita.

Um dos processos para o planejamento de inibidores de enzimas é a substituição isostérica em moléculas de substratos das mesmas, tendo-se como exemplo:

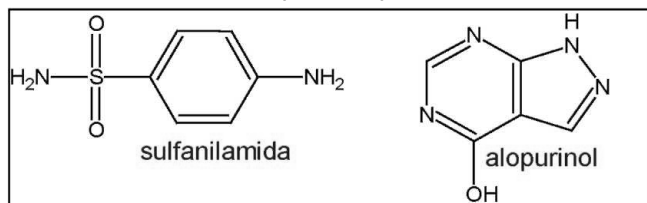
- Brocresina, inibidor da histidinadecarboxilase e, portanto, da biossíntese da histamina;
- Alopurinol, inibidor da xantina oxidase e, desta maneira, do ácido úrico, responsável pela gota;
- Tranilcipromina, inibidor da amino oxidase, usada no tratamento da depressão.



## 12. Antimetabólitos.

São fármacos que, em razão de sua semelhança estrutural com metabólitos celulares normais, podem substituí-los nos processos biológicos, mas não conseguem executar seu papel normal.

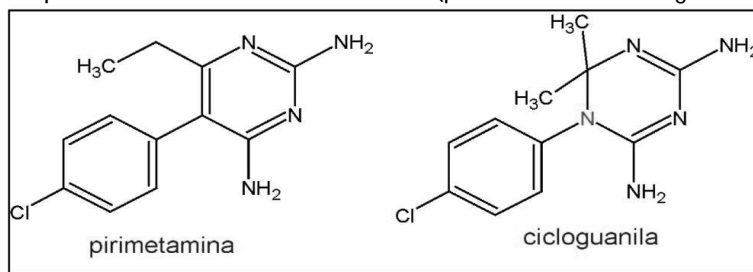
Geralmente são planejados, por substituição isostérica de certos grupos químicos de metabólitos essenciais. Tendo-se como exemplo o alopurinol e a sulfanilamida.



A incorporação destes antimetabólitos nos processos biológicos de uma célula determina a morte da mesma, daí o nome de **síntese letal** dado a este processo.

Os grupos isostéricos utilizados para converter um metabólito em antimetabólito são chamados **grupos deceptores**.

Tais fármacos são classificados em antimetabólitos **clássicos** (metotrexato e aminopterina), com alta semelhança ao metabólito original, e os **não clássicos** com remota semelhança com os metabólitos, tendo-se como exemplo destes temos os antimaláricos (pirimetamina e cicloguanila).



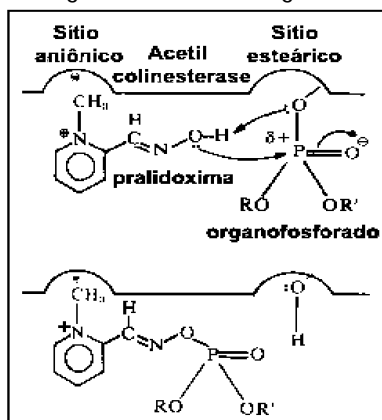
## 13. Agentes Alquilantes.

Estes fármacos, usados na maioria como antineoplásicos, foram planejados para alquilar certos grupos presentes nas macromoléculas de células cancerosas. Infelizmente, são destituídos de seletividade e, são tóxicos.

## 14. Antídotos.

Alguns fármacos usados como antídotos resultaram do planejamento racional de compostos químicos.

Outro exemplo é a pralidoxima, planejada para ser reativador da acetilcolinesterase inativada pelos compostos organofosforados, segundo o mecanismo indicado na figura a seguir.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KOROLKOVAS, A; BURCKHALTER J.H.. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. 54-123 p.



## Latencição de Fármacos

### 1. INTRODUÇÃO.

Ainda hoje, existem diversos fármacos (alguns muito potentes) com características físico-químicas, organolépticas, farmacocinéticas, farmacológicas e toxicológicas, que caracterizam-se como barreiras para sua aplicação clínica.

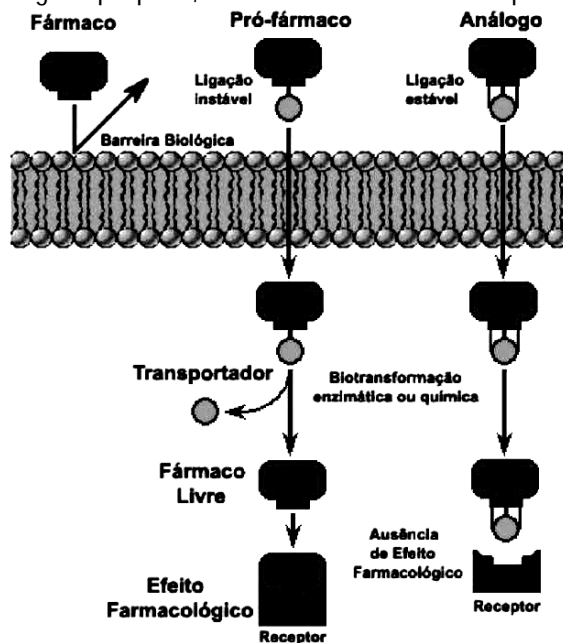
Para otimizar as características físico-químicas de um fármaco pode-se derivar certos grupos funcionais polares com pequenas moléculas orgânicas biorreversíveis, mascarando tais características sem alterar permanentemente as propriedades da molécula. Tal estratégia tem sido utilizada com sucesso, onde grupos funcionais tais como álcoois são convertidos em ésteres os quais podem ser rapidamente hidrolisados *in vivo* quimicamente ou enzimaticamente.

O processo existente para a superação dos problemas anteriormente referidos e para a busca de novos compostos químicos terapêuticos é a *latencição de fármacos*, onde o termo *latente* significa: presente ou existente, mas não manifestada, exibida ou desenvolvida.

A latencição de fármacos foi proposta em 1959 por Harper, a qual consiste na transformação do fármaco em forma de transporte inativo que, *in vivo*, mediante reação química ou enzimática, libera a porção ativa no local de ação ou próximo dele. Entretanto, somente em meados da década de 70, quando pesquisadores começaram a localizar os alvos dos fármacos no organismo e compreender a farmacocinética dos mesmos é que o processo de latencição tomou uma direção mais definida.

Tanto o *fármaco latente* quanto o *análogo*, possuem estruturas químicas similares, mas as propriedades biológicas desses compostos diferem à do *fármaco matriz* quanto a(o): atividade, potência, biodisponibilidade, síntese, espectro de ação, índice terapêutico, entre outros (KOROLKOVAS, 1988).

Um análogo muitas vezes difere do *fármaco protótipo* em um só átomo ou em um grupo de átomos que geralmente sustentam o *fármaco matriz*. Todavia, estruturalmente, o *fármaco protótipo* e o *análogo* possuem características farmacológicas próprias, oriundas de sua estrutura química (FIGURA 1) (KOROLKOVAS, 1988).



**FIGURA 1.** Diferenças entre Fármaco, Pró-fármaco e Análogo.

Nos últimos anos a latencição tornou-se uma das principais ferramentas no desenvolvimento de novos quimioterápicos para o combate às maiores enfermidades na atualidade como o câncer e a SIDA.

Muitas razões relacionadas ao fármaco matriz justificam a busca por novos fármacos latentes. São elas:

1. Inconvenientes farmacocinéticos;
2. Elevada toxicidade;
3. Baixa estabilidade química;

4. Solubilidade inapropriada;
5. Odor e paladar inconvenientes;
6. Dor no local da administração;
7. Formulação farmacêutica de difícil preparo.

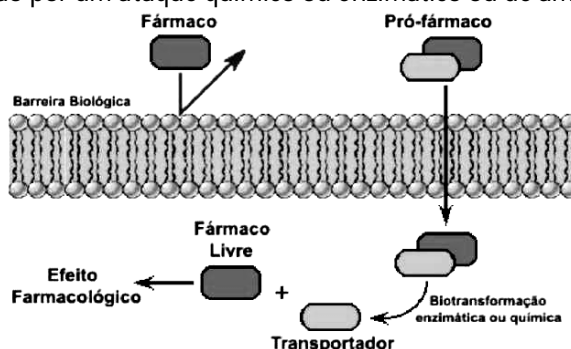
Os principais inconvenientes farmacocinéticos incluem:

1. A deficiência de biodisponibilidade oral (devido à polaridade e/ou solubilidade);
2. Insignificante distribuição específica no local de ação;
3. Incapacidade de atravessar diversos tipos de barreiras biológicas (mucosa gástrica, pele, córnea e barreira hematoencefálica) que separam o fármaco de seu local de ação (BUNDGAARD, 1981).

As formas latentes de fármacos podem ser divididas em *pró-fármacos* e *fármacos-alvo*.

Em 1958 Albert definiu pró-fármacos como qualquer composto o qual sofre biotransformação antes de exibir seus efeitos farmacológicos.

Uma definição expandida, considera um pró-fármaco como um fármaco ativo, quimicamente transformado em um derivado inativo, o qual é convertido no fármaco matriz dentro do organismo antes ou após alcançar seu local de ação por um ataque químico ou enzimático ou de ambos; (FIGURA 2).



**FIGURA 2.** Diagrama esquemático do conceito de pró-fármaco.

Os pró-fármacos possuem alguns fatores importantes em seu desenvolvimento, para permitir o aprimoramento das propriedades do fármaco matriz, tais como:

1. Ser inativo ou menos ativo do que o fármaco matriz;

2. Sua síntese não deve ser significativamente mais expansiva do que a do fármaco matriz;
3. A ligação entre o fármaco matriz e o transportador deve ser desfeita "in vivo", por via química ou enzimática;
4. O transportador não deve ser tóxico;
5. Possuir cinética adequada, assegurando níveis eficazes do fármaco no local de ação;
6. Possuir cinética adequada, minimizando tanto a biotransformação direta do fármaco matriz quanto sua inativação.

O desenvolvimento de pró-fármacos tem como objetivo resolver diversos problemas relacionados aos fármacos atuais, tais como:

1. Alterar a farmacocinética do fármaco *in vivo*, para melhorar sua absorção, distribuição, biotransformação e excreção;
2. Diminuir a sua toxicidade e efeitos adversos;
3. Aumentar sua especificidade;
4. Melhorar sua duração de ação;
5. Melhorar sua solubilidade e estabilidade.

A vantagem do desenvolvimento de pró-fármacos é a facilidade de obtenção de novos compostos, não considerados "me too" e portanto, passível de patentes.

Os principais grupos reversíveis utilizados no desenvolvimento de pró-fármacos estão listados em KOROLKOVAS, 1988.

## 2. MACROMOLÉCULAS UTILIZADAS COMO TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS.

O uso de macromoléculas como transportadores é um dos sistemas baseados no princípio da latência para diminuir toxicidade de um fármaco. A quimioterapia para tratamento do câncer é um bom exemplo desta aplicação devido à alta toxicidade dos agentes antitumorais, uma vez que, são na sua maioria, desprovidos de seletividade.

Várias macromoléculas biológicas naturais e sintéticas têm sido empregadas como transportadores de agentes quimioterápicos, partindo-se do conhecimento de que as características anatômicas e fisiológicas dos tecidos tumorais são diferentes dos tecidos normais.

A estrutura anatômica dos vasos tumorais possui papel essencial na distribuição do fármaco no espaço intersticial, apresentando: (1) aumento da permeabilidade microvascular em relação ao vaso normal, permitindo, assim, a penetração de macromoléculas, (2) alta pressão intersticial, que pode retardar o extravasamento de macromoléculas e, (3) a falta de sistema linfático para drenagem, resultando em acúmulo de macromoléculas no interior dos tecidos tumorais, (JAIN, 1987; O'CONNOR & BALE, 1984; MATSUMARA & MAEDA, 1986; TAKAKURA *et al*, 1987, 1990).

Os transportadores poliméricos (macromoléculas) devem apresentar as seguintes características (SEZAKI & HASHIDA, 1984; SEZAKI *et al*, 1989): (1) ser, de preferência, biodegradável; (2) não apresentar toxicidade ou antigenicidade intrínseca; (3) não acumular no organismo; (4) apresentar grupos funcionais para ligação química; e (5) manter a atividade original do fármaco liberado até que este atinja o local de ação.

A seguir encontra-se alguns exemplos destes transportadores (QUADRO 1 e FIGURA 3).

**QUADRO 1.** Classificação de macromoléculas utilizadas como transportadores não específicos.

<b>Macromoléculas naturais</b>
Proteínas (albumina, globulina);
Polissacarídeos (dextrano, quitina, quitosano, inulina);
Ácidos nucleicos (DNA).
<b>Macromoléculas sintéticas</b>
Ácidos poliamínicos (polilisina, ácido poliaspártico, ácido poliglutâmico).
<b>Macromoléculas mistas</b>
Copolímero de anidrido estireno de ácido maléico (SMA)
Copolímero de anidrido éter divinil maléico (DIVEMA)
Copolímero de N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (HPMA)
Polietilenoglicol (PEG),
Álcool polivinílico (PVA).

Outro tipo de transportador foi obtido por Yokoyama e colaboradores (1990 e 1991). Estes pesquisadores desenvolveram micelas (FIGURA 4) poliméricas de doxorrubicina. Onde a doxorrubicina foi diretamente ligada ao polímero poli(etilenoglicol)-(ácido poli aspártico) através de ligação peptídica (aminogrupos do fármaco e grupo carboxílico do ácido aspártico da cadeia polimérica), conferindo caráter anfifílico ao conjugado.

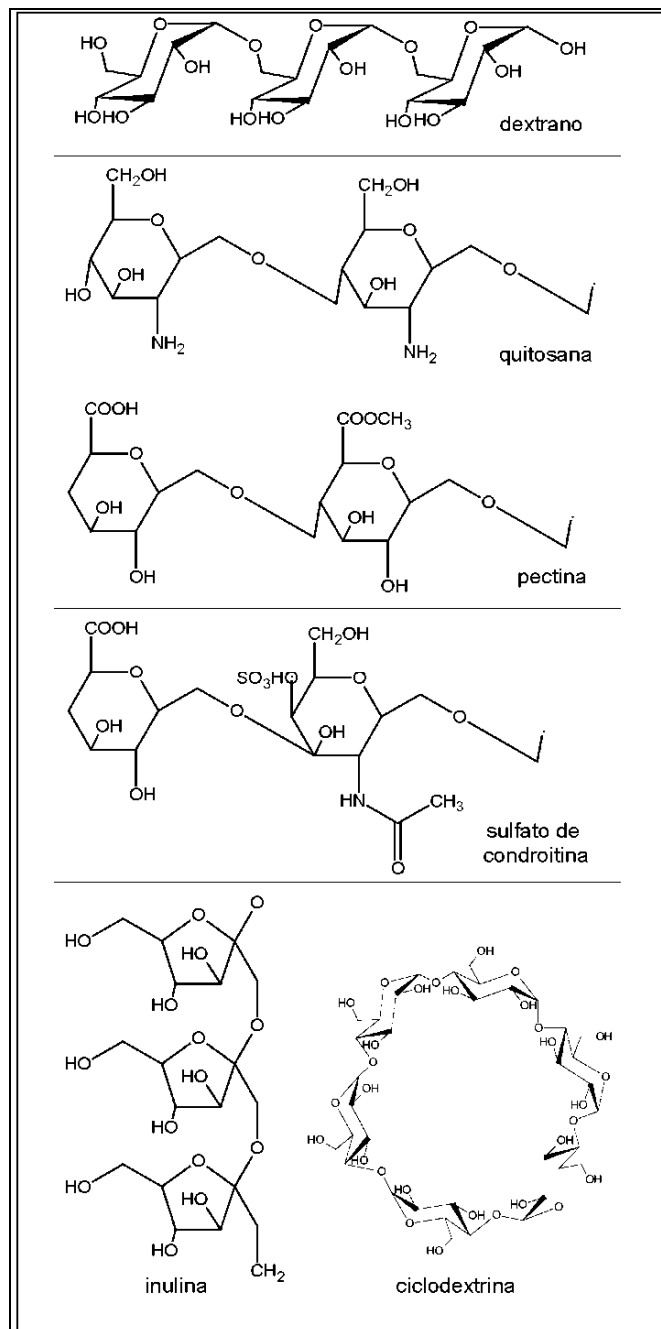


FIGURA 3. Estrutura de alguns transportadores para pró-fármacos.

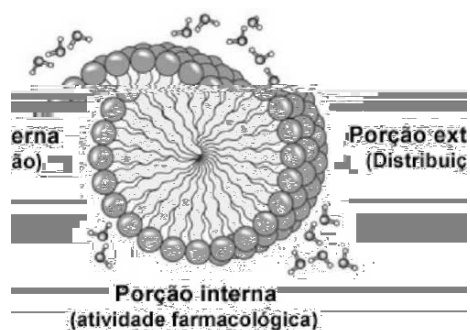


FIGURA 4. Representação de uma micela.

A micela obtida apresentou características hidrofóbicas internas "revestida", externamente, pela parte hidrofóbica. O conjugado micela-doxorrubicina mostrou-se mais potente que o fármaco livre em relação à leucemia e tumores sólidos em camundongos.

A utilização de peptídios como transportadores surgiu de trabalhos de Carl e colaboradores (1980), com o intuito de diminuir a toxicidade de fármacos altamente tóxicos, como os antineoplásicos. Nesse sentido, em 1983, Chakravarty e colaboradores sintetizaram pró-fármacos peptídicos de doxorrubicina, planejados racionalmente com base na seletividade da plasmina. Estes pró-fármacos poderiam ser ativados localmente em razão dos elevados níveis de plasmina produzidos em certos tumores sólidos, através da ação de ativadores de plasminogênio associados ao tumor. Os resultados demonstraram seletividade *in vitro* maior dos derivados peptídicos em relação ao fármaco de origem. Entretanto, os efeitos *in vivo* não foram satisfatórios, possivelmente por deficiência na transformação do pró-fármaco em sua forma ativa.

Com o mesmo objetivo, Trouet e colaboradores (1984) prepararam diversos derivados de aminoácidos e peptídios de primaquina com atividade antimalárica e demonstraram que estes derivados eram menos tóxicos que a primaquina. Os peptídios utilizados por estes autores foram os mesmos utilizados no caso dos antineoplásicos.

### 3. CLASSIFICAÇÃO DE PRÓ-FÁRMACOS.

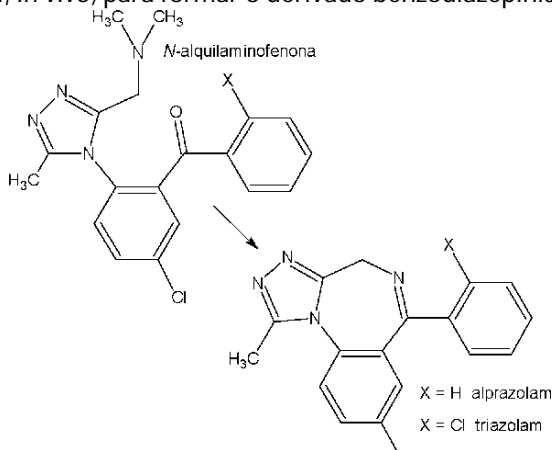
Os pró-fármacos podem ser classificados como:

- Bioprecusores;
- Pró-fármacos clássicos;
- Pró-fármacos mistos;
- Pró-fármacos recíprocos;
- Pró-fármacos dirigidos.

#### 3.1. Bioprecusores.

São fármacos latentes que não apresentam um transportador, pois são moléculas obtidas por modificação molecular, que devem sofrer biotransformação (geralmente pelo sistema redox) para transformar-se em metabólito ativo.

O derivado N-alquilaminobenzofenona é exemplo de agente bioprecursor, pois é necessária a ciclização do anel, *in vivo*, para formar o derivado benzodiazepínico correspondente (FIGURA 12) (GALL, 1976; LAHTI, 1976).



Cl

**FIGURA-12.** Representação da ativação de bio-precusores de benzodiazepínicos

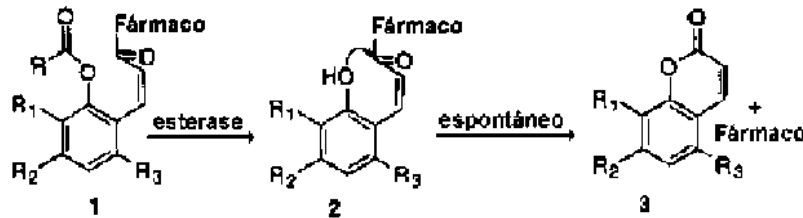
#### 3.2. Pró-fármacos clássicos.

Por si só são inativos ou menos ativos que o fármaco matriz, devendo sofrer hidrólise (química ou enzimática) para liberar a porção ativa.

São obtidos ligando-se o fármaco matriz a um transportador adequado (geralmente lipofílico) sendo capaz de melhorar a atividade terapêutica, promovendo o aumento da biodisponibilidade, aumento da seletividade, redução da toxicidade e prolongamento da ação.

### 3.2.1. Pró-fármacos que promovem alterações na farmacocinética.

Liao em 1999, sintetizou pró-fármacos sensíveis a esterase (FIGURA 13), obtendo aumentos significativos na taxas de liberação.

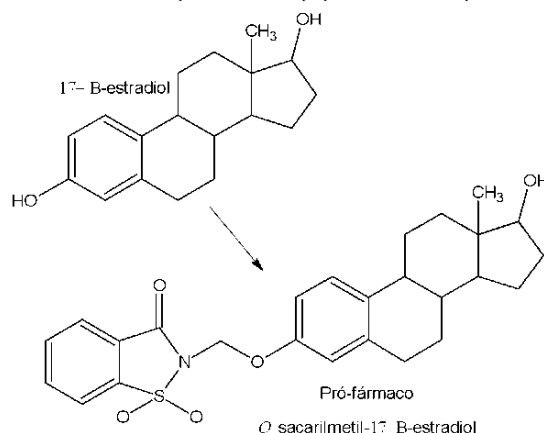


**FIGURA 13.** Sistema de pró-fármacos sensíveis a esterase baseados na cumarina (LIAO, 1999).

Apesar de já se utilizar a abordagem clássica de derivados lipofílicos de fármacos polares para melhorar sua permeabilidade à membrana celular, também pode-se sintetizar pró-fármacos onde parte de sua molécula é constituída de um transportador (glicose, peptídeo ou aminoácido) que facilitará a passagem do fármaco pela membrana.

Dentre estes transportadores, os peptídios são os alvos mais atraentes no planejamento de fármacos para diminuir a toxicidade e melhorar a biodisponibilidade oral (aumentando a hidrossolubilidade) do fármaco matriz, tais como ácido 5-aminossalicílico, budesonida, dapsona, fenitoina, hidrocortisona, levodopa, lorazepam, metronidazol, oxazepam e tetraciclina. Outros transportadores podem ser utilizados com o objetivo de diminuir o metabolismo acelerado do fármaco.

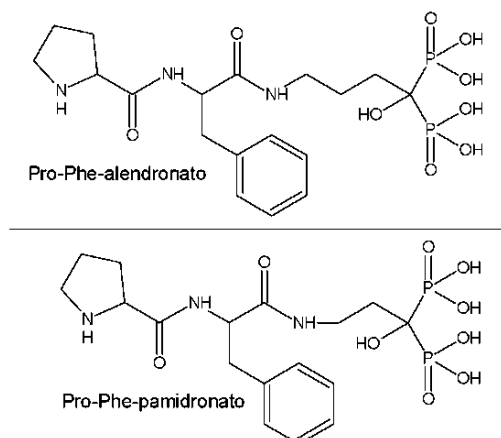
No caso do 17-P-estradiol, a esterificação do grupo fenólico aumentou em 5 a 7 vezes a sua biodisponibilidade oral (FIGURA 14) (PATEL, 1995).



**FIGURA 14.** Pró-fármaco do 17-p-estradiol (PATEL, 1995).

Outro exemplo é o da captação cerebral do ácido 7-clorocinurenico e do ácido 5,7-diclorocinurenico potentes antagonistas de receptor glicina-NMDA, que tiveram aumento significativo de sua captação cerebral por seus pró-fármacos de aminoácidos: L-4-chlorokynurenine e L-4,6-dichlorokynurenine (HAN & AMIDON, 2000).

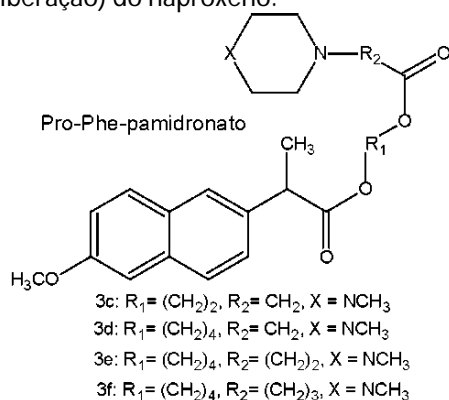
Para melhorar a absorção oral dos bisfosfonatos, Aviva e colaboradores (2000) sintetizaram pró-fármacos de peptídios dos mesmos (FIGURA 15). Verificando alta afinidade destes pró-fármacos pelo tecido intestinal, além dos mesmos serem transportados de forma mais eficiente do que o fármaco matriz pelas células tipo Caco-2, sendo 3 vezes maior a biodisponibilidade oral dos pró-fármacos dipeptídicos de bisfosfonatos quando comparados ao fármaco matriz.



**FIGURA 15.** Pró-fármacos dipeptídicos de bis-fosfonatos sintetizados por AVIVA *et al* (2000).

Jarkko e colaboradores (2000) desenvolveram diversos pró-fármacos de naproxeno com a finalidade de uso tópico, para tais ésteres metilpiperazinilaciloxialquil de ácido 2-(6-metóxi-2-naftil) propiônico (3c-f) (FIGURA 16). Tais compostos demonstraram alta hidrosolubilidade e lipofilicidade semelhante ao naproxeno em pH 5,0. Em pH 7,4 esses mesmos compostos foram significativamente mais lipofílicos que o naproxeno. Sendo o melhor pró-fármaco o

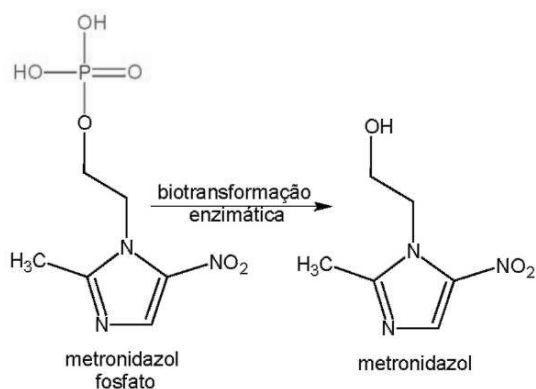
3c, com capacidade de permeabilidade cutânea de 4 e 1,5 vezes maior que o do naproxeno em pH 7,4 e 5,0 respectivamente. Portanto, Jarkko e colaboradores (2000) demonstram que a característica de solubilidade bifásica e a rápida hidrólise enzimática dos derivados metilpiperazinilaciloxialquil melhoram a permeabilidade cutânea (liberação) do naproxeno.



**FIGURA 16.** Pró-fármacos de naproxeno sintetizados por JARKKO *et al* (2000)

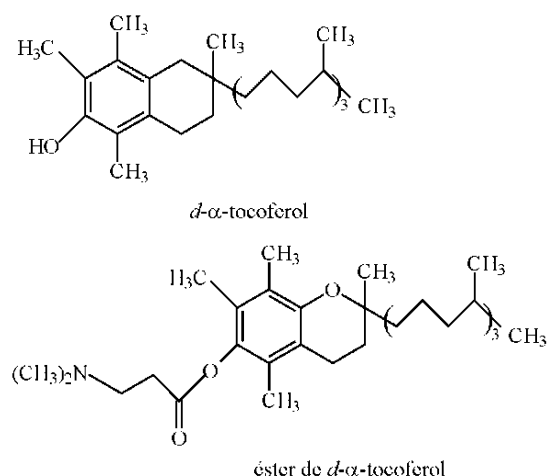
### 3.2.2. Pró-fármacos que auxiliam a farmacotécnica.

Alguns fármacos apresentam problemas relacionados a solubilidade, como o metronidazol e o a-tocoferol (vitamina E). Porém, um grupo de pesquisadores desenvolveu um pró-fármaco de metronidazol livremente solúvel em água para uso parenteral, o qual é convertido enzimaticamente no fármaco matriz por reações de hidrólise (FIGURA 17



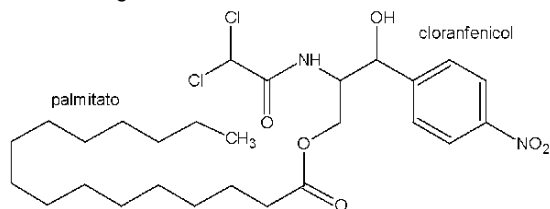
**FIGURA 17.** Regeneração do metronidazol por biotransformação enzimática (CHO, 1982).

Devido o  $\alpha$ -tocoferol, ser praticamente insolúvel em água além de ser rapidamente oxidado pelo oxigênio atmosférico (o que dificulta sua administração parenteral), Takata em 1995, sintetizou pró-fármacos os quais mostraram maior hidrosolubilidade (FIGURA 18).



**FIGURA 18.** Pró-fármacos de  $\alpha$ -tocoferol sintetizados por TAKATA (1995)

O cloranfenicol apresenta sabor amargo, dificilmente mascarado em preparações orais. Pesquisadores da Parke-Davis descobriram, décadas atrás, que o fármaco tornava-se insípido quando transformado em éster palmitato (FIGURA 19). Observaram, também, que esterases intestinais eram as responsáveis pela liberação da porção ativa no organismo.



**FIGURA 19.** Palmitato de cloranfenicol (CHUNG & FERREIRA, 1999).

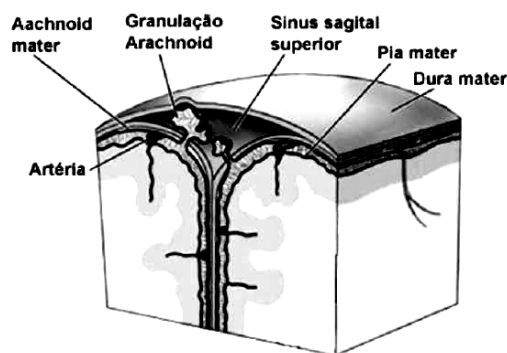
### 3.3. Pró-fármacos mistos.

São aqueles com características de bioprecusores e de pró-fármacos clássicos, constituindo-se de uma molécula biologicamente inerte que necessita sofrer diversas reações químicas para se converter na forma ativa, aumentando a concentração do fármaco ativo em um sítio de ação específico.

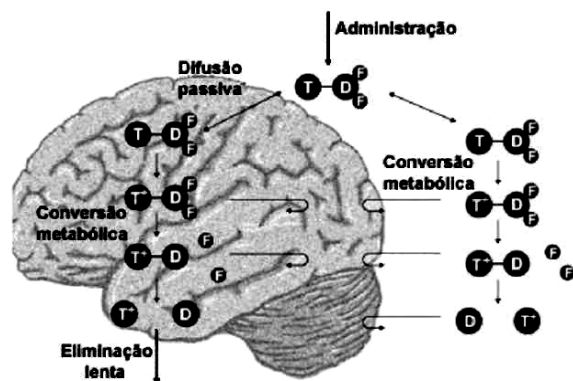
Um dos melhores exemplos é o sistema denominado CDS (*Chemical Delivery System*), o qual utiliza transportadores de ação central para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (FIGURA 22), pois assim que atravessa, sofre primeiramente oxidação sendo acumulado no SNC e em seguida hidrólise, liberando a porção



ativa, diminuindo a concentração de fármaco matriz (ativo) no sistema periférico, diminuindo em consequência a toxicidade (FIGURA 23) (BREWSTER, 1994).

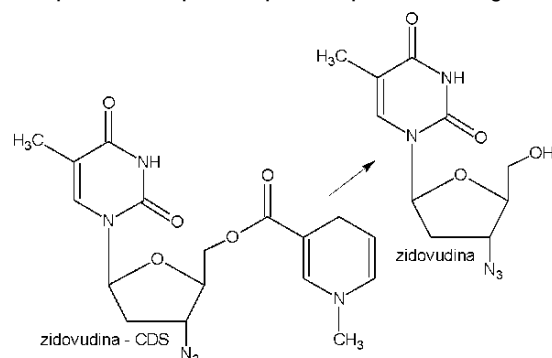


**FIGURA 22.** Representação da barreira hematoencefálica (BHE). Disponível em ([www.arts.uwaterloo.ca/~bfleming/psych261/image22.gif](http://www.arts.uwaterloo.ca/~bfleming/psych261/image22.gif)). Acesso em 25/02/2003.



**FIGURA 23.** Representação do Sistema CDS / SNC (Chemical Delivery System no SNC). Disponível em

Este sistema vem sendo usado para o planejamento de vários fármacos antivirais, principalmente aos usados no tratamento da AIDS, como a zidovudina (AZT) (AZT-CDS) (FIGURA 24) e análogos da dideoxiadenosina, da encefalite provocada por herpes simplex, citomegalovirus e da ecefalite viral japonesa (LITTLE *et al*, 1990).



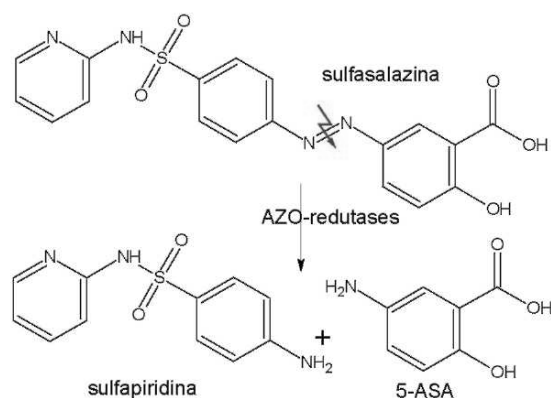
**FIGURA 24.** Pró-fármaco da zidovudina (AZT) para o sistema CDS (LITTLE *et al*, 1990).

### 3.4. Pró-fármacos Recíprocos.

Caracterizam-se por seu transportador também possuir atividade terapêutica, ou seja, podemos ter um pró-fármaco com atividades terapêuticas diferentes ou semelhantes, atuando por mecanismos de ação diferentes ou iguais (KOROLKOVAS, 1988; SINGH, 1994).

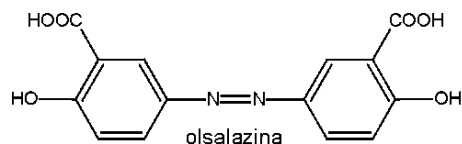
Os pró-fármacos recíprocos não são tão recentes, já que vários compostos foram introduzidos na terapêutica antes do conhecimento de pró-fármaco propriamente dito. A sulfassalazina, é um bom exemplo, pois foi usada em 1942 para o tratamento de artrite reumatóide e atualmente é utilizada no tratamento de colite ulcerativa.

Este fármaco, após sofrer ação das azo-redutases, libera sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), ambos farmacologicamente ativos (*FIGURA 25*) (CHUNG & FERREIRA, 1999).



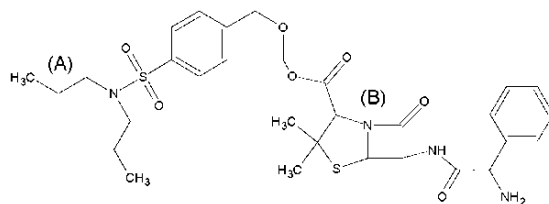
**FIGURA 25.** Pró-fármaco recíproco de sulfapiridina e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) (CHUNG & FERREIRA, 1999).

Após a descoberta de que o 5-ASA era o responsável pela atividade terapêutica da sulfassalazina, foram desenvolvidos vários outros pró-fármacos derivados do mesmo, incluindo o pró-fármaco recíproco de duas moléculas de 5-ASA, a olsalazina (*FIGURA 26*) (CHUNG & FERREIRA, 1999).



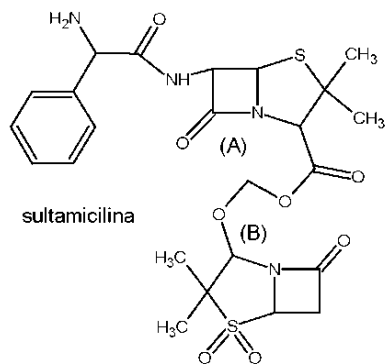
**FIGURA 26.** Estrutura química do pró-fármaco olsalazina (CHUNG & FERREIRA, 1999).

Em 1983, Ferres sintetizou pró-fármacos recíprocos de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, como éster probenecida da ampicilina, para prolongar os efeitos da ampicilina (B), usando a probenecida (A) (*FIGURA 27*) para bloquear sua secreção ativa nos túbulos renais.



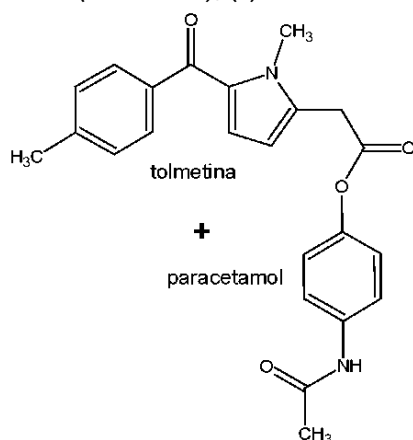
**FIGURA 27.** Pró-fármaco recíproco de ampicilina (B) + probenecida (A) (FERRES, 1983).

Em 1994, Singh ligou a ampicilina (A) a um inibidor da  $\beta$ -lactamase (sulbactam) (B) originando-se assim a sultamicilina (*FIGURA 28*), para melhorar sua ação contra bactérias já resistentes (SINGH & SHARMA, 1994).

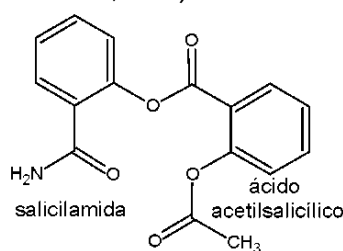


**FIGURA 28.** Pró-fármaco recíproco de ampicilina + inibidor da P-lactamase (sulbactam) (SINGH & SHARMA, 1994).

Os pró-fármacos recíprocos de antiinflamatórios não esteroidais, podem reduzir seus efeitos colaterais gástricos, permitindo seu uso crônico. Como exemplos pode-se citar os pró-fármacos de: (a) paracetamol + ácido acetilsalicílico, (b) paracetamol + tolmetina (*FIGURA 29*), (c) ibuprofeno + guaiaacol, (d) salicilamida + ácido acetilsalicílico (*FIGURA 30*), (e) anidrido acetilsalicílico + outros (CHUNG & FERREIRA, 1999).



**FIGURA 29.** Pró-fármaco recíproco de tolmetina + paracetamol (CHUNG & FERREIRA, 1999).



**FIGURA 30.** Pró-fármaco recíproco de salicilamida + ácido acetilsalicílico (CHUNG & FERREIRA, 1999).

### 3.5. Pró-fármacos dirigidos.

A liberação de fármacos sítio específica via pró-fármacos, tem gerado interesse considerável para aumentar a potência e diminuir os efeitos colaterais de um fármaco (HAN & AMIDON, 2000; HIRABAYASHI, 2001).

Esta classe consiste de fármacos latentes acoplados a um transportador específico para dados receptores ou enzimas existentes no sítio de ação específico do fármaco, reduzindo sua ação inespecífica sobre outros órgãos e/ou tecidos.

Recentemente, com o avanço das técnicas de clonagem e de expressão controlada de genes em células de mamíferos, verificou-se a elucidação da natureza molecular de enzimas e transportadores de membrana, tornando possível um planejamento racional de pró-fármacos dirigidos.