

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área de Insumos Farmacêuticos

Introdução à gênese de fármacos

Trabalho a ser apresentado no Programa de Pós-Graduação em  
Fármaco e Medicamentos FCF-USP na disciplina FBF5777-  
Tópicos Gerais em Fármacos e Medicamentos.

Profa. Dra. Jeanine Giarolla Vargas

Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araújo

Prof. Dr. Felipe Rebello Lourenço

São Paulo

2019

## RESUMO

Na química farmacêutica o processo de descoberta de novos princípios bioativos é chamado de gênese de fármacos. A gênese de fármacos, por sua vez, é uma grande área que abrange algumas técnicas de obtenção desses novos compostos. Conforme o passar dos séculos o ser humano foi aprimorando suas habilidades na química orgânica e com isso deu origem a diversos métodos de produção de moléculas bioativas, desde as formas mais simples até as mais complexas. O objetivo deste trabalho é caracterizar cada uma das metodologias e demonstrar sua importância, não somente na gênese de fármacos, mas também no desenvolvimento racional e de novas tecnologias.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. EXTRAÇÃO DE FONTES NATURAIS.....</b>	<b>1</b>
<b>2.1 Extratos vegetais.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 A partir de fontes microbianas.....</b>	<b>2</b>
<b>3. AO ACASO.....</b>	<b>4</b>
<b>4. TRIAGEM EMPÍRICA.....</b>	<b>6</b>
<b>5. MODIFICAÇÃO MOLECULAR.....</b>	<b>6</b>
<b>5.1 Simplificação.....</b>	<b>7</b>
<b>5.2 Associação molecular.....</b>	<b>8</b>
5.2.1 <i>Adição molecular.....</i>	<i>8</i>
5.2.2 <i>Duplicação molecular.....</i>	<i>9</i>
5.2.3 <i>Hibridação molecular.....</i>	<i>9</i>
<b>5.3 Latenciação.....</b>	<b>10</b>
<b>5.4 Bioisosterismo.....</b>	<b>11</b>
5.4.1 <i>Bioisósteros clássicos.....</i>	<i>12</i>
5.4.2 <i>Bioisósteros não-clássicos.....</i>	<i>14</i>
<b>5.5 Outros métodos.....</b>	<b>15</b>
<b>6. PLANEJAMENTO RACIONAL.....</b>	<b>16</b>
<b>6.1 SBDD – Structure based drug design.....</b>	<b>16</b>
<b>6.2 LBDD – Ligand based drug design.....</b>	<b>17</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

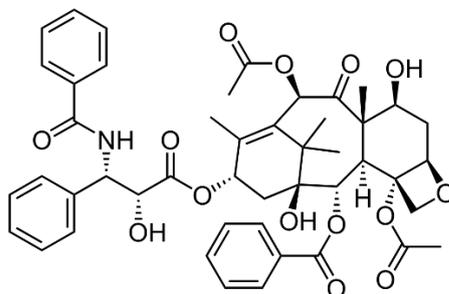
A procura por substâncias que sejam capazes de fornecer efeito farmacológico no organismo humano está presente desde os primórdios da história da humanidade. Mesmo sem o conhecimento adquirido hoje, o ser humano foi capaz de extrair substâncias contidas na natureza para uso próprio, seja em busca da cura de uma doença ou em busca do prazer que a essa substância era capaz de provocar. Por séculos, na China antiga (em meados de 3.000 a.C.) a utilização da raiz (Ch'ang Shan) e as folhas (Shuu Chi) de *Dichroa febrifuga* era utilizada no tratamento da febre causada pela malária. Apenas em 1948 foi descoberto que suas atividades anti-maláricas era devido a presença de alcaloides e quinazolina localizados nas folhas e raízes desta planta (JANG et al., 1948). A descoberta de alcaloides presentes em extratos vegetais foi um marco importante na gênese de fármacos, fato que resultou na produção das primeiras farmacopeias no século XVI com objetivo de documentar as propriedades particulares físicas, químicas e comportamento biológico de cada princípio ativo obtido a partir de extratos naturais (KOROLKOVAS, 1988) (WERMUTH, 2008). Conforme o passar dos séculos a extração de substâncias provindas da natureza começaram a ser otimizadas a fim de aumentar suas propriedades farmacológicas, diminuir seus efeitos tóxicos e/ou melhorar suas propriedades farmacocinéticas. No presente trabalho é demonstrado de maneira introdutiva as técnicas utilizadas pelos pesquisadores que possibilitaram o descobrimento de novos princípios ativos sejam eles de origem natural ou sintética.

## **2. EXTRAÇÃO DE FONTES NATURAIS**

Como já apontado o primeiro contato do homem com a gênese de fármacos proveio da natureza, nos seguintes tópicos serão abordados exemplos de extratos vegetais e fontes microbianas na descoberta de novos fármacos.

## 2.1 Extratos vegetais

Cerca de 18% de todas as substâncias químicas identificadas e caracterizadas são de origem vegetal. A importância do descobrimento dessas substâncias foi essencial tanto para o tratamento de diversas doenças como para o desenvolvimento de novas substâncias. O paclitaxel (Taxol®), por exemplo, é um medicamento utilizado no tratamento do câncer e tem sua extração através da casca de *Taxus brevifolia*. Tanto sua extração quanto relato de atividade anti-tumoral foram descobertos por Monroe Wall (1971) e colaboradores em 1971.

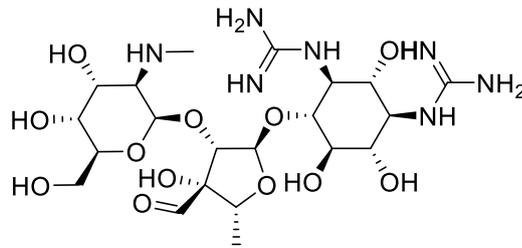


**Figura 1.** Estrutura química do paclitaxel.

## 2.2 A partir de fontes microbianas

A descoberta da estreptomicina, um agente tuberculostático, foi feita por Waksman e Schatz em meados de 1940. Com objetivo de encontrar substâncias com propriedades antibacterianas, ambos descobriram que a presença de actinomicetos, uma bactéria Gram-positiva essencial na decomposição de produtos orgânicos, inibia o crescimento de colônias de bactérias Gram-negativas. O então aluno de PhD do Dr. Waksman, Dr. Schatz coletou diferentes amostras de solo contendo actinomicetos e testou sua capacidade de inibir o crescimento de bactérias Gram-negativas. Dentre as espécies coletadas e isoladas, foi identificada uma colônia que tinha a capacidade de produzir uma determinada substância capaz de inibir o crescimento de colônias Gram-negativas. A espécie isolada era a *Streptomyces*

*griséus* e seu produto foi denominado de estreptomicina (WAKSMAN; SCHATZ, 1945). Mais tarde foi descoberto que a estreptomicina inibia a síntese proteica de bactérias Gram-negativas, como a *Mycobacterium Tuberculosis*, ao se ligar na subunidade 30S do ribossomo levando a formação de proteínas tóxicas ou ineficazes (DEMAIN; NAGAOKA, 1976).



**Figura 2.** Estrutura química da streptomicina

Diversos medicamentos inseridos na terapia atual provêm de origem natural, a tabela 1 demonstra alguns deles e seu emprego na terapêutica.

**Tabela 1.** Outros fármacos extraídos de fontes naturais (Adaptado de KOROKOLVAS, 1988).

Fármaco (classe)	Ano (isolamento)	Origem	Emprego Terapêutico
Morfina (opioide)	1804	<i>Papaver somniferum</i>	Analgésico (dores intensas)
Atropina (anticolinérgico)	1833	- <i>Atropa belladonna</i> , - <i>Datura innoxia</i> , - <i>D. metel</i> , - <i>D. stramonium</i>	- Distúrbios gastrointestinais - Antiarrítmico - Cólicas
Cocaína (estimulante SNC)	1859	<i>Erythroxylum coca</i>	Anestésico local
Escopolamina (antagonista muscarínico)	1881	<i>Hyoscyamus niger</i>	- Distúrbios gastrointestinais - Náusea - Anti-inflamatório
Efedrina (agonista adrenérgico)	1885	<i>Ephedra sinica</i>	- Narcolepsia - Asma - Obesidade
Tubocurarina (bloqueador neuromuscular não-despolarizante)	1895	<i>Chondrodendron tomentosum</i>	- Anestésico*
Insulina (hipoglicemiante)	1926	- <i>Bos taurus</i> - <i>E. coli</i> ** - <i>Saccharomyces cerevisiae</i> **	- Diabetes
Penicilina (antibiótico $\beta$ -lactâmico)	1929	<i>Penicillium notatum</i>	- Meningite meningocócica - Sífilis
Cloranfenicol (antibiótico amplo espectro)	1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>	- Febre tifoide aguda - Meningite

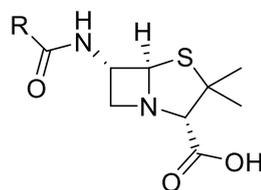
\* Apesar de utilizado inicialmente como anestésico, sabe-se que não possui ação depressora do SNC, apenas bloqueio neuromuscular.

\*\* Através de terapia recombinante.

### 3. AO ACASO

Certos fármacos introduzidos na terapêutica foram resultantes de uma descoberta ao acaso. O termo ao acaso nos remete a sorte, entretanto pode-se dizer que na gênese de fármacos a sorte favorece as mentes preparadas. A descoberta ao acaso mais impactante foi a da Penicilina por Alexander Fleming. Em 1928 após retornar da Primeira Guerra Mundial, o microbiologista se dedicou a estudar a bactéria *Staphylococcus aureus*, responsável pela infecção de soldados através de feridas causadas por armas de fogo. Após longo período de estudos Fleming fez uma pausa de alguns dias e deixou suas colônias de *S. aureus* sem a

proteção necessária. Ao retornar aos estudos notou a presença de uma espécie de bolor em uma de suas culturas, nesse momento pensou como pôde ser tão desleixado e ao mesmo tempo notou que não havia presença de *S. aureus* onde havia bolor. Fleming então isolou este micro-organismo fúngico e descobriu que este fungo produzia uma substância que inibia o crescimento não só de *S. aureus*, mas como diversas bactérias que infectavam o ser humano (FLEMING, 1929; GAYNES, 2017). A espécie fúngica isolada era o *Penicillium notatum* e a substância produzida por ele foi chamada de penicilina. O isolamento da penicilina, no entanto, foi feito apenas 10 anos depois por Howard Florey e colaboradores. Em ordem de conseguir extrair quantidades suficientes de penicilina trocou-se a espécie *Penicillium notatum* por *Penicillium chrysogenum* (BRITANNICA, 1969). Mais tarde foi descoberto que a atividade bactericida da penicilina estava relacionada ao anel  $\beta$ -lactâmico, presente em sua estrutura. Sua atividade bactericida está relacionada à inibição da biossíntese de peptídeoglicano, um componente essencial na parede celular de bactérias, em particular Gram-positivas (ERLANGER, GOODE, 1967). Alexander Fleming poderia ter jogado fora sua colônia contaminada e atrasado alguns bons anos de desenvolvimento de antibióticos – a sorte favorece mentes preparadas – mas ao invés, fez uma das descobertas mais importantes para a humanidade e a partir dela derivaram-se novos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos como as cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos.



**Figura 3.** Estrutura química geral das penicilinas

#### 4. TRIAGEM EMPÍRICA

A triagem empírica é um método não muito convencional de gênese de fármacos, uma vez que essa técnica é caracterizada pelo teste de todas substâncias químicas existentes frente a uma variedade de ensaios biológicos, totalmente randômico. Eventualmente alguma substância terá algum efeito biológico pertinente, contudo estima-se que para descoberta de um novo fármaco é necessário triar 200.000 compostos novos.

Todavia, a triagem empírica racionalmente dirigida é uma variante deste processo que utiliza meios racionais para descoberta de novos fármacos. Sabe-se por exemplo que substâncias provindas de micro-organismos e plantas podem conter atividade antibacteriana, portanto extrair todo tipo possível de substâncias desses organismos e testá-los frente a colônias de bactérias soa mais lógico do que testar todas as substâncias químicas existentes (KOROLKOVAS, 1988; WERMUTH, 2008). Um outro exemplo de triagem empírica racionalmente dirigida é a descoberta do paracetamol. Por anos utilizou-se acetanilida e fenacetina como analgésico, porém ao realizar um estudo metabólico dessas substâncias verificou-se que o princípio ativo responsável pela analgesia era um de seus metabólitos, o paracetamol. Com o passar dos anos fármacos como acetanilida e fenacetina passaram a ser pouco utilizados devido a descoberta de seu metabólito, paracetamol, comercializado hoje como medicamento (BRUNE *et al.*, 2015).

#### 5. MODIFICAÇÃO MOLECULAR

A modificação molecular é a técnica mais empregada na descoberta de novos fármacos. É considerado um desenvolvimento natural da química orgânica. Este método envolve a utilização de uma substância química, bem definida e com ação biológica caracterizada, como protótipo para criação de análogos, homólogos ou congêneres estruturais

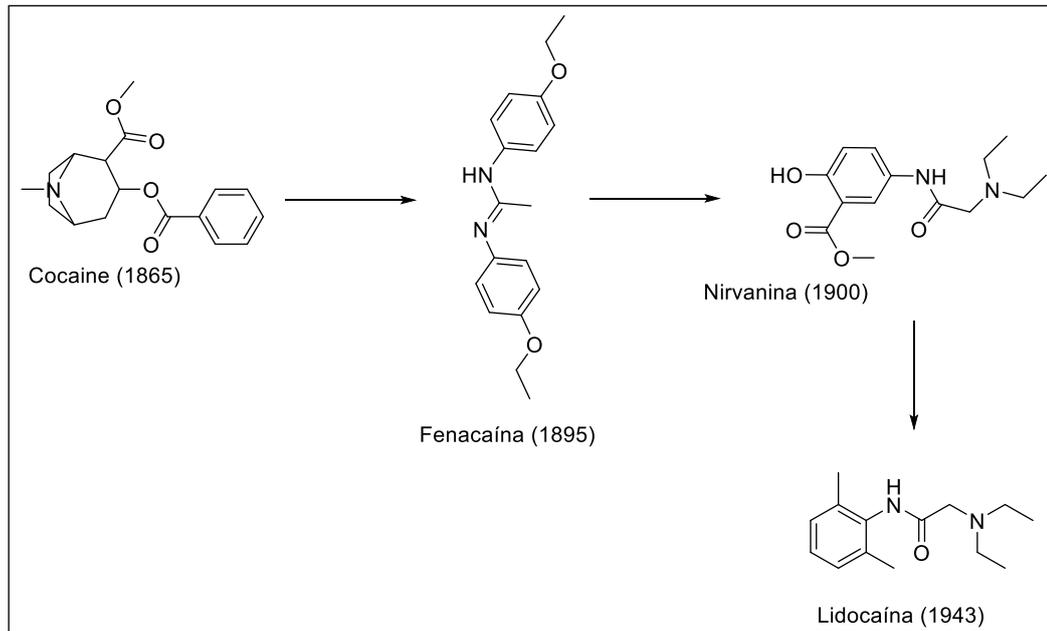
do fármaco protótipo. Ao realizar essas modificações na molécula inicial pode-se descobrir o grupamento *farmacofórico*, isto é, o grupo funcional químico presente na molécula responsável pelo efeito farmacológico. Ademais, as mudanças estruturais presentes nos análogos derivados permite a obtenção de fármacos superiores tanto em potência como, especificidade, tempo de ação, rotas de administração, estabilidade e custo de produção (KOROLKOVAS, 1988).

## 5.1 Simplificação

As simplificações moleculares geralmente partem de um princípio ativo natural como protótipo. São feitas reações químicas para simplificar a molécula, mantendo apenas as estruturas essenciais para propagação do efeito farmacológico. A lidocaína por exemplo é resultado de simplificação molecular da cocaína (Fig. 4). Apesar da cocaína ser conhecida como droga recreativa, ela também possui efeito anestésico. Em um estudo realizado por Alañón e colaboradores (2014) comparou-se o efeito anestésico por via tópica entre cocaína e lidocaína, bem como seus efeitos adversos. Os pacientes foram separados em dois grupos de 46 participantes, no qual o grupo 1 recebeu 5 mL com 4% de concentração de cocaína e o grupo 2, 5 mL com 2% de concentração de lidocaína e 1/100,000 adrenalina. A tabela 2 compara os resultados obtidos.

**Tabela 2.** Comparação dos efeitos adversos e farmacológicos entre cocaína e lidocaína (Adaptado de Alañón *et al.*, 2014)

	Pressão arterial elevada	Frequência cardíaca > 100	Sangramento > 5 mL	Sem complicações	Tempo de ação	Duração do efeito
Grupo 1	16	12	12	6	4 minutos	60 minutos
Grupo 2	2	2	2	40	3-5 minutos	> 60 minutos



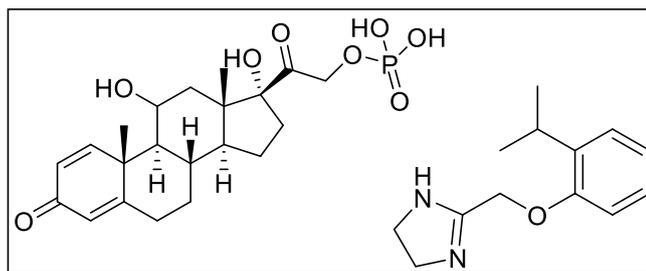
**Figura 4.** Simplificação da molécula de cocaína (Adaptado de Korolkovas, 1988).

## 5.2 Associação molecular

A associação molecular, diferentemente da simplificação, é o resultado da síntese de compostos mais complexos que o original, podendo adicionar algumas características da molécula protótipo, ou todas elas. Existem três tipos de associação molecular, a adição, replicação e hibridação.

### 5.2.1 Adição molecular

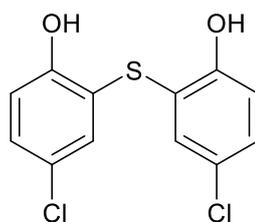
Consiste na adição de uma molécula diferente ao fármaco matriz, unidas por forças fracas como ligação de hidrogênio e atração eletrostática. A prednazolina (Fig. 5) é um fármaco composto por duas substâncias ligadas por pontes de hidrogênio, a prednisolona e a fenoxazolina. Com a adição da fenoxazolina à prednisolona, é possível obter um tratamento mais eficaz no tratamento de patologias do trato respiratório, visto que, a fenoxazolina é um descongestionante nasal capaz de auxiliar no tratamento de inflamações respiratórias, uma vez que pacientes neste quadro tendem a apresentar dificuldades respiratórias.



**Figura 5.** Estrutura química da prednazolina.

### 5.2.2 Duplicação molecular

A duplicação molecular por sua vez, consiste na adição da mesma molécula através de ligação covalente. Caso associe-se três moléculas idênticas passa a ser uma triplicação molecular, se for de quatro moléculas, tetraplicação molecular e assim sucessivamente. O fármaco fenticloro é classificado como antisséptico e é utilizado como germicida, fungicida, algicida e conservante de madeira (SCHMELTZER, ULRICH, 2006). Sua estrutura é baseada na duplicação da molécula p-clorofenol mediante a ligação covalente através de um átomo de enxofre.

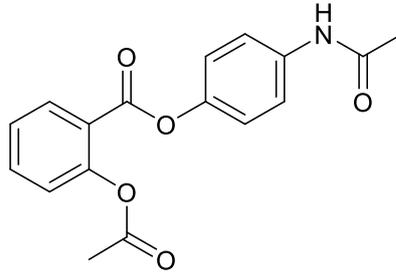


**Figura 6.** Estrutura química do fenticloro

### 5.2.3 Hibridação molecular

A hibridação molecular consiste no mesmo método apresentado pela duplicação molecular, ou seja, duas substâncias unidas mediante a ligação covalente. Entretanto, na hibridação as substâncias não são idênticas, podendo ser diferentes ou mistas. O benorilato

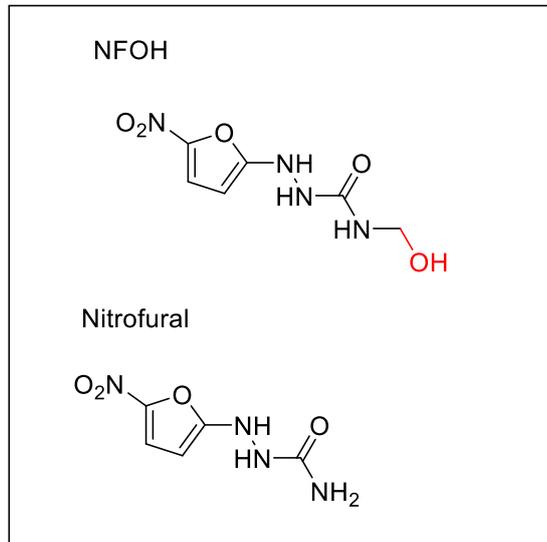
consiste na hibridação entre paracetamol e ácido acetilsalicílico para produção de efeito antipirético e anti-inflamatório.



**Figura 7.** Estrutura química do benorilato.

### 5.3 Latenciação

A latenciação tem como principal objetivo a produção de molécula bioativa ou fármaco em forma de transporte inativo, que, conforme sofre processos biológicos ou químicos, libera seu composto ativo para que ele exerça sua ação (CHUNG et al., 2005; SILVA et al., 2005; RAUTIO et al., 2008; CHOISLEDESKI, WERMUTH, 2015). A latenciação permite, então, que as características farmacêuticas, farmacocinéticas e, indiretamente, as farmacodinâmicas sejam aprimoradas, comparativamente à molécula protótipo. O nitrofurais é um medicamento utilizado em infecções bacterianas, mas tem seu uso limitado a administração tópica, devido a sua toxicidade. Foi constatado também sua atividade tripanocida devido a inibição da tripanotiona redutase, enzima da *Trypanosoma cruzi*, que desempenha papel fundamental no metabolismo oxidativo. Em um trabalho realizado por Chung e colaboradores (2003) foi sintetizado um análogo do nitrofurais denominado hidroximetilnitrofurais (NFOH), que contém um grupo hidroximetil, para aumento da solubilidade. Foi verificado que o pró-fármaco possui maior atividade tripanocida frente as formas tripomastigota e amastigota quando comparado com benzinidazol e nitrofurais. O NFOH também demonstrou toxicidade menor do que o fármaco matriz (CHUNG et al, 2003).



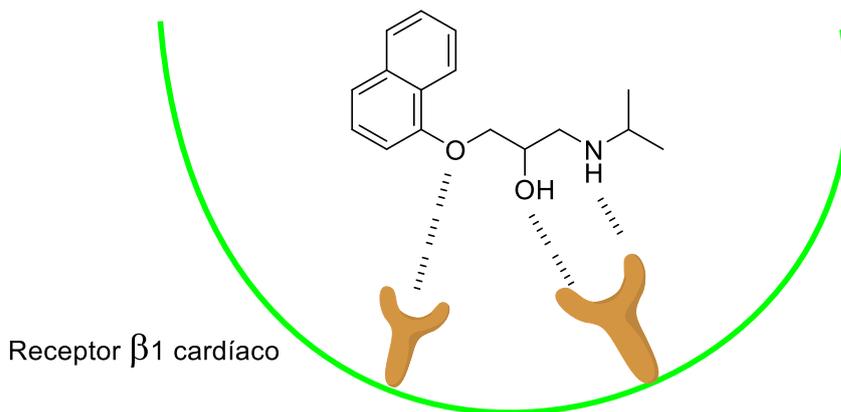
**Figura 8.** NFOH, pró-fármaco tripanocida derivado do nitrofurantoin

#### 5.4 Bioisosterismo

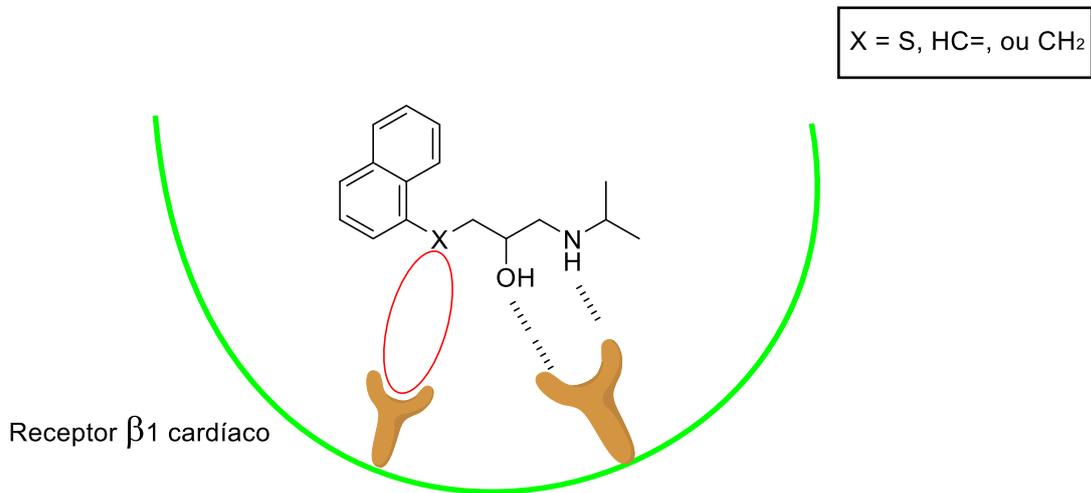
O isosterismo é uma técnica que utiliza a substituição de um átomo ou grupo de átomos por átomos ou grupo de átomos semelhantes. A similaridade entre os átomos ou grupos de átomos pode ser devido às similaridades eletrônicas e/ou estereoquímica (volume molecular, número de átomos, disposição eletrônica). Com o desenvolvimento dessa técnica chegou-se ao conceito de bioisosterismo, que consiste na mesma substituição de átomos ou grupo de átomos por substituintes semelhantes que apresentam atividade biológica semelhante. Essas substituições têm como objetivo a produção de moléculas metabolicamente mais estáveis ou antagonistas. Os bioisósteros são divididos em duas classes.

#### 5.4.1 Bioisósteros clássicos

São fundamentados pela similaridade dos átomos presentes na camada de valência. Por exemplo, ao substituir um átomo de O por CH<sub>2</sub>, a disposição do número de átomos é mantida e o tamanho do análogo é similar, entretanto o oxigênio irá alterar a disposição eletrônica da molécula, bem como aumentar sua polaridade. O bioisosterismo é uma boa ferramenta para se desvendar qual tipo de interação entre fármaco e receptor é essencial para o efeito biológico. Ao substituir OH por CH<sub>3</sub>, é perdida uma possível ligação de hidrogênio entre micro e macromolécula. A molécula de propranolol, por exemplo, possui um grupo éter OCH<sub>2</sub> que ao ser substituído por um isósteros como CH=CH, SCH<sub>2</sub> ou CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> resulta em eliminação da atividade antagonista do propranolol, ao mesmo tempo que a substituição pelo isósteros NHCH<sub>2</sub> a atividade é mantida, apesar de reduzida. Conclui-se que a presença de uma ligação de hidrogênio nesta posição da molécula é essencial e mais efetiva quando o átomo envolvido é o oxigênio (PATRICK, 2013).

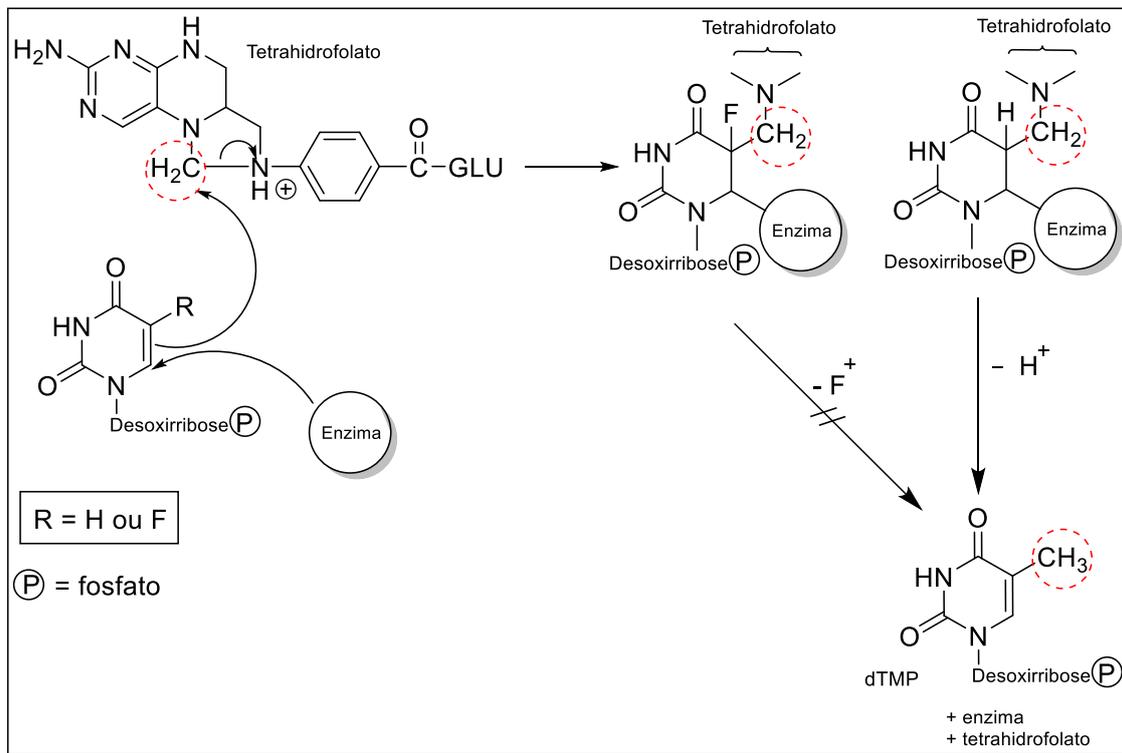


**Figura 9.** Interação de hidrogênio entre fármaco (propranolol) e receptor.



**Figura 10.** Isósteros do propranolol demonstrando perda do efeito antagonista.

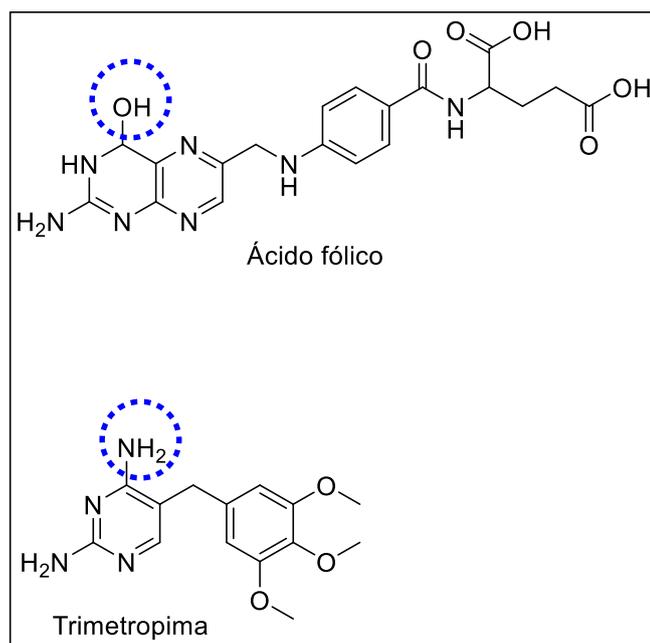
Apesar de virtualmente ocuparem o mesmo espaço, o átomo de flúor é muito mais eletronegativo que o hidrogênio, conferindo uma característica eletrônica totalmente diferente. A fluorouracila (Flusan®) é um antineoplásico utilizado no tratamento do câncer de pele e mama. O princípio ativo é a 5-fluoracila, um antimetabólito que mimetiza o papel da uracila (Fig. 10). O alvo é a enzima timidilato sintetase que reconhece a 5-fluoracila como substrato para síntese de dTMP, nucleotídeo essencial para biossíntese do DNA. Após a formação do complexo enzimático composto pela ligação covalente entre o análogo fluorinado, enzima e tetrahidrofolato, é necessário a saída do hidrogênio na posição 5 em forma de próton. Devido a substituição isostérica, o flúor é incapaz de sair na forma catiônica, resultando no bloqueio da enzima de maneira irreversível, que por sua vez não produz um intermediário essencial na síntese de DNA, impedindo a replicação celular (PATRICK, 2013).



**Figura 11.** Mecanismo de inibição enzimática da fluoracila (Adaptado de Patrick, 2013).

#### 5.4.2 Bioisósteros não-clássicos

Os bioisósteros não-clássicos não obedecem às regras de substituição dos isósteros. Portanto, a substituição de átomos ou grupo de átomos não possuem similaridade eletrônica, conformacional e não possuem o mesmo número de átomos necessariamente. No entanto, os análogos não-clássicos a nível molecular produzem respostas agonistas ou antagonistas similares. A trimetoprima por exemplo é um antagonista metabólico não clássico do ácido fólico. O ácido fólico é um substrato utilizado pelas bactérias para produção de um metabólito ativo, o ácido tetrahidrofólico, que por sua vez é um intermediário essencial na síntese de DNA. A trimetoprima mimetiza a função do ácido fólico, no entanto, ao invés de dar origem ao ácido tetrahidrofólico, ela inibe a di-hidrofolato redutase, impedindo a formação do intermediário necessário para biossíntese de DNA, impedindo por sua vez a replicação bacteriana.



**Figura 12.** Antagonismo metabólico não-clássico.

## 5.5 Outros métodos

Existem diversos métodos específicos dentro da modificação molecular que merecem destaque, como abertura e fechamento de anéis e introdução de grupos volumosos. A técnica consiste literalmente na modificação estrutural da molécula, isto é, introdução de ciclos na estrutura ou grupos volumosos. Em geral a introdução de grupos volumosos é eficaz para conferir estabilidade a estrutura ou aumentar afinidade pelo receptor. A penicilina, por exemplo, pode ser degradada pela bactéria devido a produção de penicilases que são responsáveis pela clivagem do anel  $\beta$ -lactâmico. A introdução de grupos volumosos é uma estratégia utilizada para evitar a clivagem do farmacóforo pelas penicilases devido ao impedimento estérico. Já a introdução de anéis na estrutura pode, por exemplo, rigidificar a molécula favorecendo apenas uma conformação estrutural. O objetivo é aumentar os efeitos biológicos, uma vez que moléculas muito flexíveis tendem a possuir mais conformações e apenas uma conformação será ativa (PATRICK, 2013).

## 6. PLANEJAMENTO RACIONAL

O avanço da tecnologia permitiu a introdução de metodologias computacionais com objetivo de aumentar a eficiência na descoberta de novos fármacos, que se mostra um grande desafio para a indústria farmacêutica. No planejamento racional existem dois métodos utilizados para descoberta de novas entidades químicas, podendo ser baseado na estrutura alvo molecular (SBDD – *structure based drug design*) ou baseado em um ligante já conhecido (LBDD – *ligand based drug design*). Ambos processos utilizam a triagem virtual (VS – *virtual screening*) e a triagem biológica automatizada em alta escala (HTS – *High throughput screening*) para identificação de novos compostos de maneira mais ágil que o habitual. Apesar de serem técnicas amplamente utilizadas pelas indústrias farmacêuticas, como toda metodologia possuem pontos contra e favor. A facilidade de encontrar novas entidades químicas para determinados alvos em um curto espaço de tempo valorizou muito o planejamento racional, no entanto rapidamente reconheceu-se sua principal desvantagem, o número elevado de falsos-positivos gerados. Nos seguintes tópicos será pontuado a essência da descoberta de novos fármacos via SBDD e LBDD (FERREIRA, 2011).

### 6.1 SBDD – *Structure based drug design*

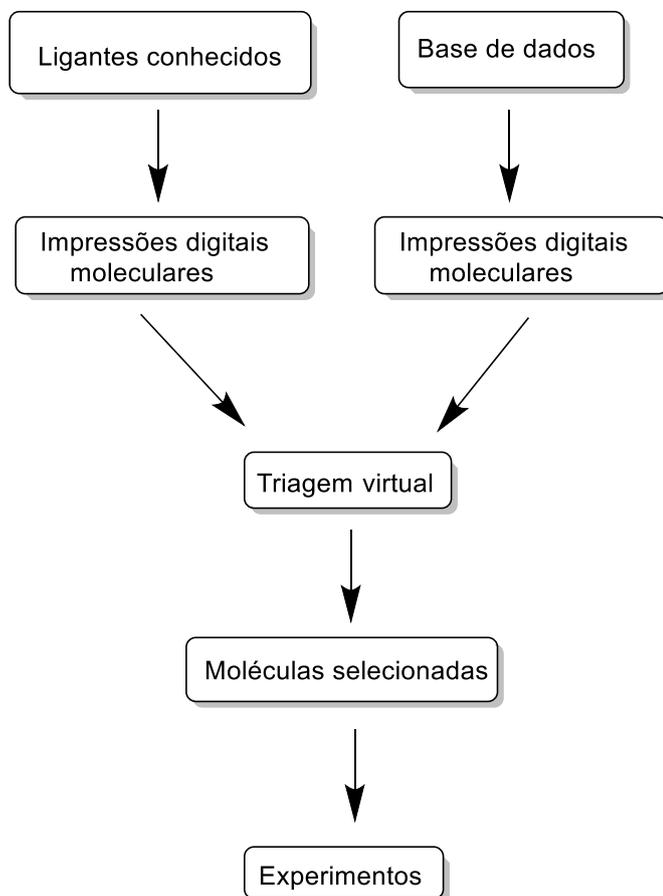
Como já diz o próprio nome, a SBDD baseia sua busca por fármacos através de uma estrutura alvo (receptor). Em suma, nessa técnica simula-se as interações moleculares entre o ligante (micromolécula) e a estrutura alvo identificada (macromolécula). Portanto, antes de iniciar a busca por fármacos é necessário o conhecimento da estrutura alvo (em geral uma proteína), isto é, validar essa estrutura, desde a sua importância na patologia escolhida até a cristalografia da proteína isolada, para que o alvo possa ser simulado em programas computacionais. Após seleção da estrutura alvo, busca-se em bases de dados computacionais

estruturas químicas que interajam com o receptor, para produção do efeito biológico. Depois de finalizado o processo de HTS inicia-se a *docagem* molecular, com objetivo de pontuar (*score* – literalmente dar uma pontuação) a interação molecular entre os ligantes buscados e o receptor. Nessa etapa as pontuações podem ser feitas de acordo com as propriedades físico-química, como cálculo de interações eletrostáticas, ou de acordo com o conhecimento, por exemplo, utilização de dados estatísticos, como distância, ângulo e interações já catalogadas. Portanto, o *docking* molecular fornece, através de números (*score*), os melhores *hits* computacionais (um novo ligante ou composto bioativo) sob as condições pré-definidas. O próximo passo é a síntese, ou obtenção comercial desses hits para comprovação real de sua atividade biológica. Vale ressaltar que durante o *score* dos hits é levado em consideração a facilidade da síntese ou disponibilidade comercial. A desvantagem desse método consiste na dificuldade de prever se o que foi simulado realmente irá acontecer, uma vez que ensaios *in silico* não possuem, ainda, a capacidade de simular o ambiente biológico de maneira precisa (FERREIRA, 2011).

## 6.2 LBDD – *Ligand based drug design*

Diferente da SBDD, a LBDD baseia seu estudo em um ligante ou mais, que será(ao) utilizado(s) como referência. Portanto, é utilizado um composto bioativo como referência para procura, através de VS, de outras moléculas quimicamente semelhantes. Para essa técnica são utilizados principalmente estudos da relação estrutura-atividade (QSAR - *quantitative structure-activity relationships*), que visa investigar como alterações na estrutura podem produzir efeitos biológicos mais eficazes ou aumentar afinidade pelo receptor. A desvantagem desse método é que os ligantes devem pertencer a mesma classe de fármacos e devem se acoplar a uma única cavidade na proteína alvo, além de atuarem pelo mesmo mecanismo de ação (FERREIRA, 2011). Na vertente dos ligantes, existe ainda a utilização de fragmentos de

moléculas como estrutura referencia para busca de novas moléculas nas bases de dados, chamado de FBDD (*fragment based drug design*).



**Figura 13.** Fluxograma LBDD (adaptado de Ferreira, 2011).

## 7. CONCLUSÃO

A busca por novos fármacos está inserida no desenvolvimento do ser humano há séculos, seja por conclusões empíricas ou fundamentadas. Desde as formas mais primitivas de se obter os efeitos biológicos desejados, como mastigar folhas, até o planejamento racional por meio de fundamentos computacionais, o homem sempre buscou meios de obtenção desses produtos bem como sua otimização. As técnicas apresentadas demonstram um pouco da capacidade humana de superar desafios através da química orgânica e do raciocínio lógico.

Com as técnicas disponíveis atualmente, as indústrias farmacêuticas têm investido anualmente bilhões na descoberta de novas entidades na busca de uma cura, além do retorno financeiro, o que torna essas descobertas algo mais do que apenas fazer o “bem” ou desenvolver a ciência. O desenvolvimento da química farmacêutica afetou diretamente a relação do homem com o medicamento, uma vez que antigamente diversos medicamentos eram comercializados sem pensar em seus efeitos adversos. Hoje, diversos candidatos a fármacos são “barrados” durante a transição da fase pré-clínica para fase clínica, no qual 70% falham devido a toxicidade. Da mesma forma que a química farmacêutica foi capaz de contornar as dificuldades impostas a ela, o homem será capaz, cada vez mais, de produzir moléculas bioativas com maior eficiência.

## 8. REFERÊNCIAS

- ALANÓN, F.; ALANÓN, M. A.; JIMÉNEZ, J. A.; CALERO, B.; NORIEGA, A.; PLAZA, G. Comparison between topical anesthesia with cocaine versus lidocaine plus adrenaline for outpatient laser dacryocystorhinostomy. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, vol. 89, n.2, p.53–57, 2014.
- BLAIN A. E. *et al.* Penicillin Use in Meningococcal Disease Management: Active Bacterial Core Surveillance Sites. *Open Forum Infect Dis.*, v.3, 2016, doi: 10.1093/ofw152.
- BRUNE, K.; RENNER, B.; TIEGS, G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur. Journal Pain*, v.19, n.7, p.953-65, 2015.
- CHOI-SLEDESKI, Y.M.; WERMUTH, C.G. Designing prodrugs and bioprecursors. In: WERMUTH, C.G.; ALDOUS, D.; RABOISSON, P.; ROGNAN, D. (Eds.) *The practice of medicinal chemistry. 4 ed.*, New York, Academic Press, 2015. p.657-696.
- CHUNG, M.-C.; GÜIDO, R. V. C.; MARTINELLI, T. F.; GONÇALVES, M. F.; POLLI, M. C.; BOTELHO, K. C. A.; FERREIRA, E. I. Synthesis and in vitro evaluation of potential antichagasic hydroxymethylnitrofurazone (NFOH-121): a new nitrofurazone prodrug. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.11, n.22, p.4779–4783.
- CHUNG, M.; TÁVORA, A.; SILVA, D. A.; et al. Latenciação e formas avançadas de transporte de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, p. 155–179, 2005.
- DEMAIN, A. L; NAGAOKA, K. "Derivatives of streptomycin and method of producing streptomycin derivatives by mutational biosynthesis." Patente Americana US3993544 23 de novembro, 1976.
- Enciclopédia BRITANNICA*: Fleming, Sir Alexander. UK, 1969., p.437, v.9.
- ERLANGER, B. F.; GOODE, L. Mode of Action of Penicillin. *Nature*, v.213, p.183–184, 1967.
- FERREIRA, R. S.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D de fármacos. *Quim. Nova*, v. 34, N. 10, p. 1770-1778, 2011.
- FLEMING A. On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of B. influenza. *Br J Exp Pathol.* v.10, p.226–36, 1929.
- GAYNES, R. The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerging Infectious Diseases*, v.23, n.5, p.849–853.
- JANG, C. S.; FU, F. Y.; HUANG, K. C.; WANG, C. Y. Pharmacology of Ch'ang Shan (Dichroa febrifuga), a Chinese Antimalarial Herb. *Nature*, v.161, n.4089, p.400–40.
- LAURENCE, B.; CHABNER, A. B.; KNOLLMAN, B. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Edition. McGraw-Hill, 2010.
- MELODY R. Cocaine: What is the Crack? A Brief History of the Use of Cocaine as an Anesthetic. *Anesth Pain Med.*, v.1, n.2, p.95–97, 2011.

PATRICK, Graham. *An introduction to medicinal chemistry*. 5 ed. Estados Unidos: Oxford Univ Press, 2013, 816.

ROSENFELD L. Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem.*, v.48, n.12, p.2270-88, 2002.

SCHMELTZER, R.C.; UHRICH, K.E. Synthesis and characterization of antiseptic-based poly(anhydride-esters). *Polym Bull (Berl)*, v.57, n.3, p. 281-291, 2002.

SCHMITZ, R. Friedrich Wilhelm Sertürner and the Discovery of Morphine. *Pharmacy in History*, Vol. 27, n. 2, p. 61-74, 1985.

THANDLA R. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med.*, v.95, n.7, p.363–367, 2002.

WAKSMAN, S. A.; SCHATZ, A. Streptomycin-Origin, Nature, and Properties. *Journal of the american pharmaceutical association*, v.11, n.22, p.273-291, 1945.

WANI, M. C.; MONROE WALL, T.; COGGON, P. A.; MCPHAIL, T. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, v.93, p.2325-2327, 1971.

WIEST, D. B.; COCHRAN J. B.;TECKLENBURG, F. W. Chloramphenicol Toxicity Revisited: A 12-Year-Old Patient With a Brain Abscess. *J Pediatr Pharmacol Ther* ,v.17, n.2, p.182–188, 2012.