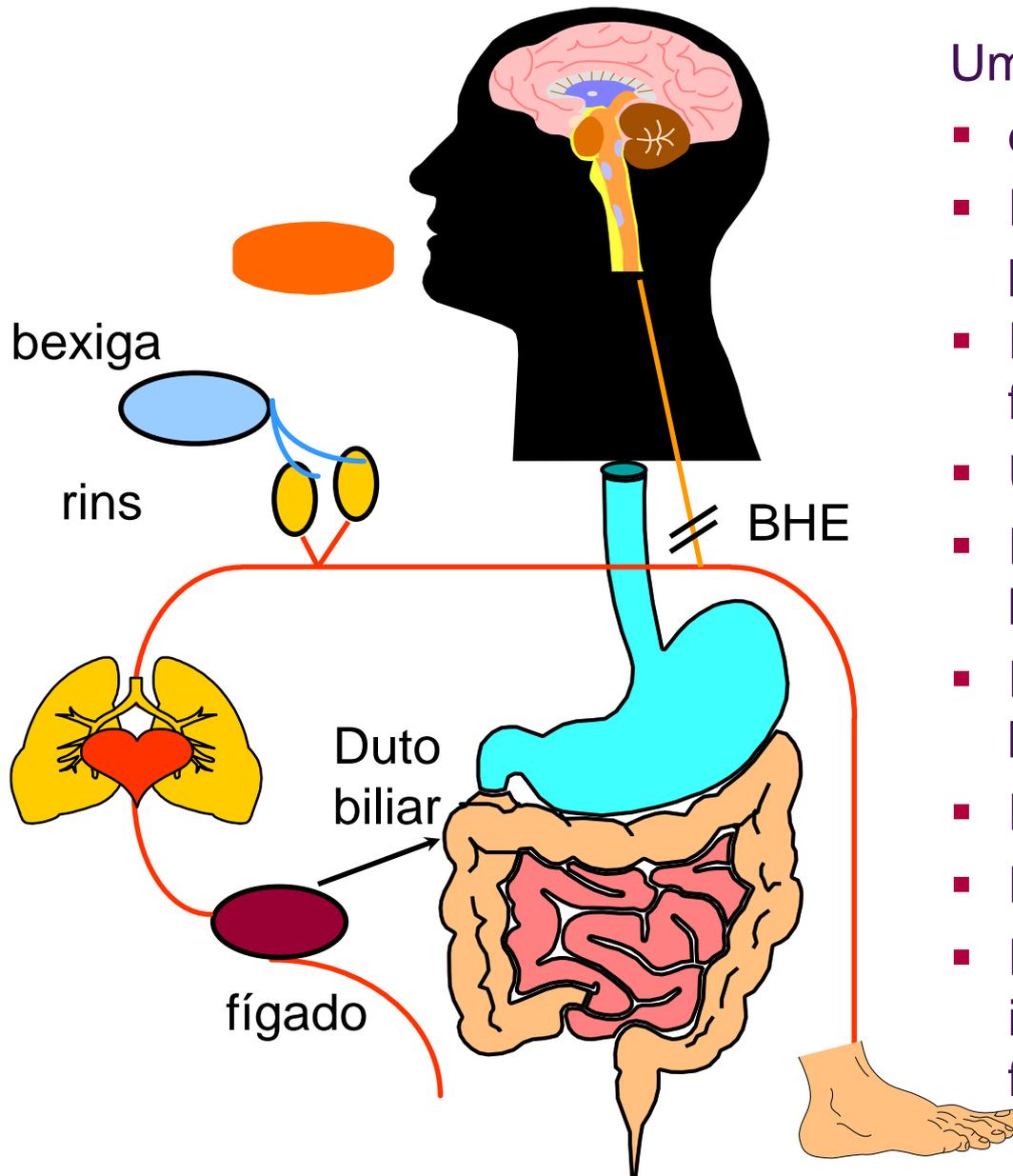


Propriedades Físico-químicas de fármacos

Visão geral

- Ionização
- Lipofilicidade
- Interações de hidrogênio
- Tamanho molecular
- Ligações rotacionáveis
- Propriedades físicas
- Regra de Lipinski
- O paradigma do desenho de fármacos

O que ocorre com o fármaco além de interagir?



Um fármaco oral deve::

- dissolver
- Ficar intacto em diferentes pHs (1.5 a 8.0)
- Ficar intacto ao contato com a flora intestinal
- Ultrapassar membranas
- Ficar intacto ao metabolismo hepático
- Evitar transporte ativo pela bile
- Evitar excreção renal
- Permeiar órgãos
- Evitar partição em tecidos indesejados (p.e., cérebro, feto)

Porque as propriedades físico-químicas são importantes para a química medicinal?

- Antes de alcançar o sítio de interação deve sobrepor diversos obstáculos.
- Entretanto, muitos processos biológicos complexos podem ser **modelados usando propriedades e modelos físico-químicas** – e esta compreensão normalmente leva a otimização de compostos bioativos mais eficientes.
- Cada obstáculo dependerá da forma de administração. O foco será em administração oral.

Reduzindo a complexidade

Processos biológicos na ação de fármacos	Físico-química correspondente	Modelos físico-químico
Dissolução em fluidos gastrointestinais	Energia de dissolução; lipofilicidade & polimorfismo	Solubilidade em tampão, Ácido ou base
Absorção no intestino delgado	Razão de difusão, coeficiente de partição por membranas	logP, logD, área de superfície polar, número de IH, PM
Ligação à proteína plasmáticas	Afinidade por proteínas plasmáticas; p.e.. albumina	Complexos F-P, logP e logD
Distribuição em tecidos	Afinidade de interação com membranas	logP, acidez ou basicidade

Ionização

- Ionização = protonação ou desprotonação resultante de moléculas carregadas
- Por volta de 85% dos fármacos contém grupos funcionais ionizáveis, em diferentes graus, em pH fisiológico (pH 1.5 – 8).

A acidez e basicidade de composto tem papel importante no controle de:

- **Absorção e transporte** ao sítio de ligação
 - Solubilidade, biodisponibilidade, absorção e penetração celular, ligação plasmática e volume de distribuição
- **Ligação ao alvo**
 - Forma não-ionizada envolvida em interação de hidrogênio
 - Formas ionizadas – interações iônicas
- **Eliminação** do composto
 - Excreção renal e biliar
 - Metabolismo CYP P₄₅₀

Como o pH varia no corpo

Fluido	pH
Humor aquoso	7.2
Sangue	7.4
Colon	5-8
Duodeno (vazio)	4.4-6.6
Duodeno (alimentado)	5.2-6.2
Saliva	6.4
Intestino Delgado	6.5
Estômago (vazio)	1.4-2.1
Estômago (alimentado)	3-7
Suor	5.4
Urina	5.5-7.0

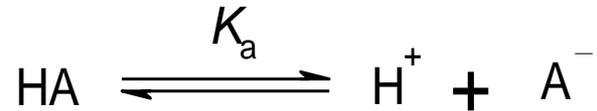
Assim, um fármaco terá diferentes perfis de ionização pelo corpo.

Por exemplo, compostos básicos não serão bem absorvidos no estômago comparados aos ácidos, visto que a forma não ionizada é a forma capaz de difundir à circulação sanguínea.

Constante de ionização

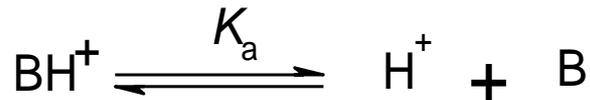
- O equilíbrio entre a forma ionizada e não ionizada é definida por **constante de acidez K_a** ou **$pK_a = -\log_{10} K_a$**

- Para um ácido:



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad \% \text{ ionizada} = \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - \text{pH})}}$$

- Para uma base:

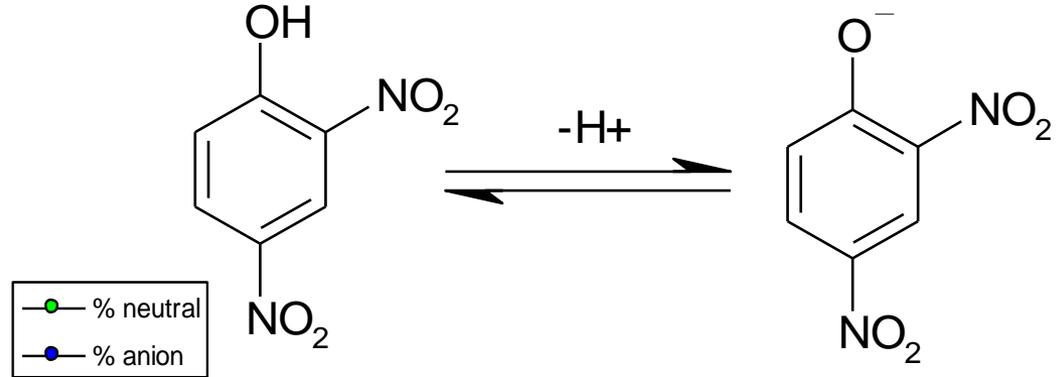
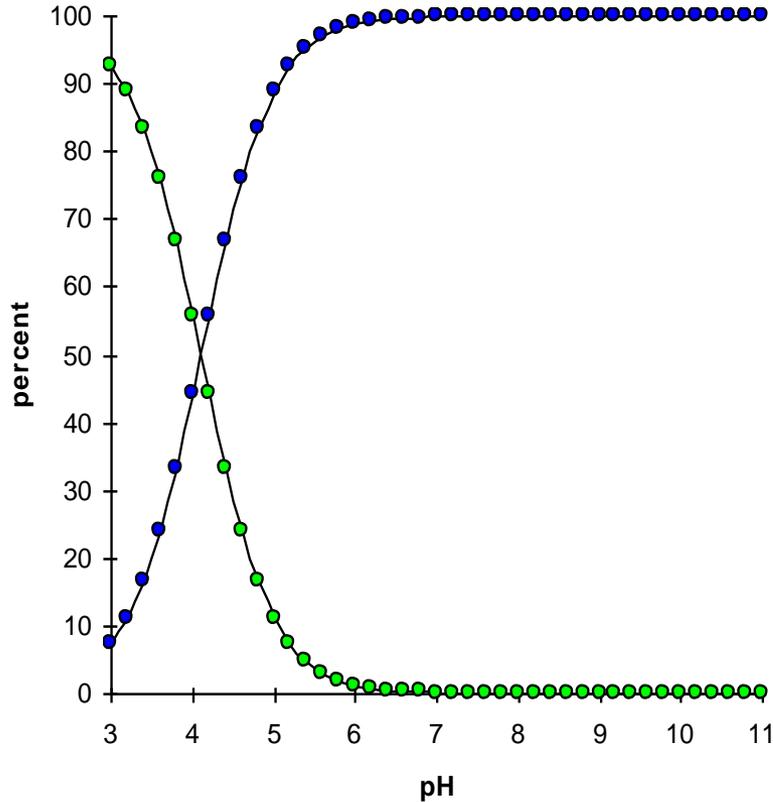


$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \quad \% \text{ ionizada} = \frac{100}{1 + 10^{(\text{pH} - pK_a)}}$$

Quando um ácido ou base está 50% ionizado:

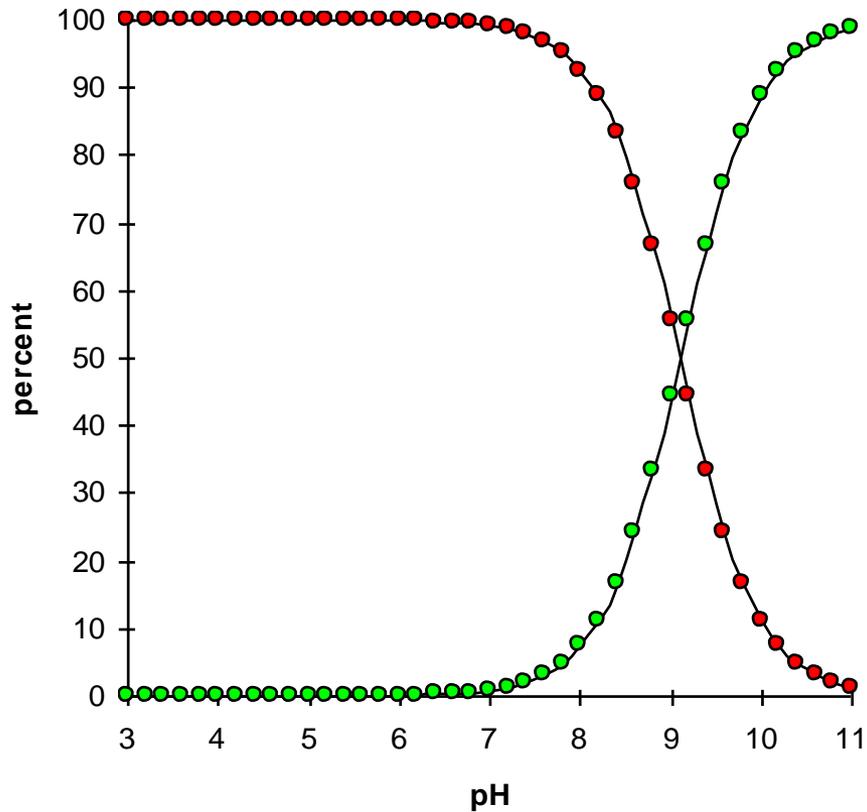
$$\text{pH} = pK_a$$

Ionização do ácido – 2,4-dinitrofenol

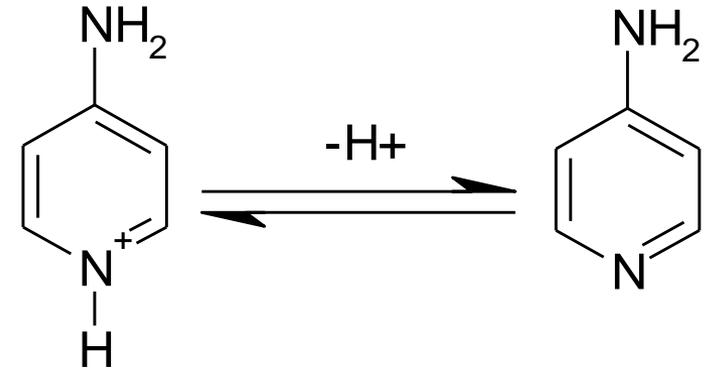


pK_a = 4.1

Ionização de base – 4-aminopiridina

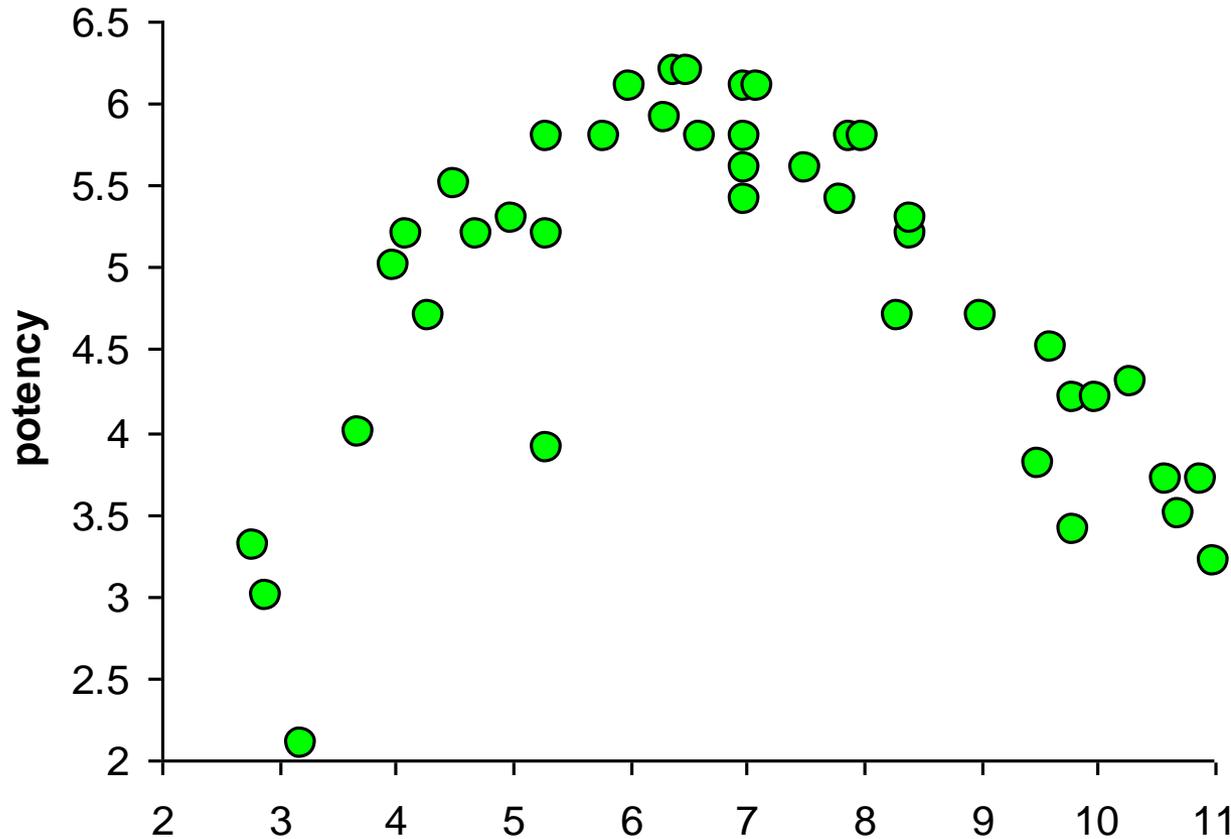


—●— % neutral
—●— % cation

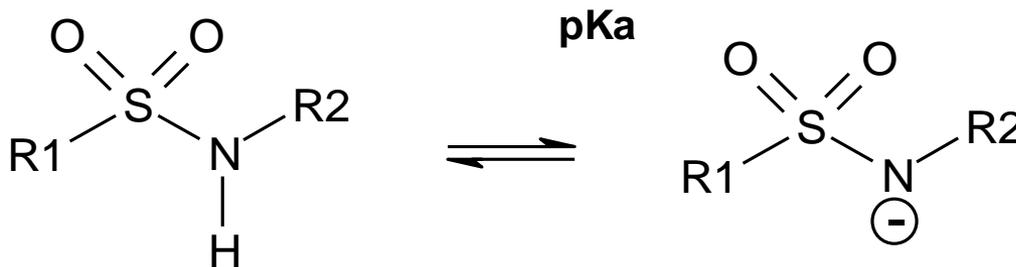


pK_a = 9.1

Efeito da ionização sob a potência de sulfonamidas antibacterianas

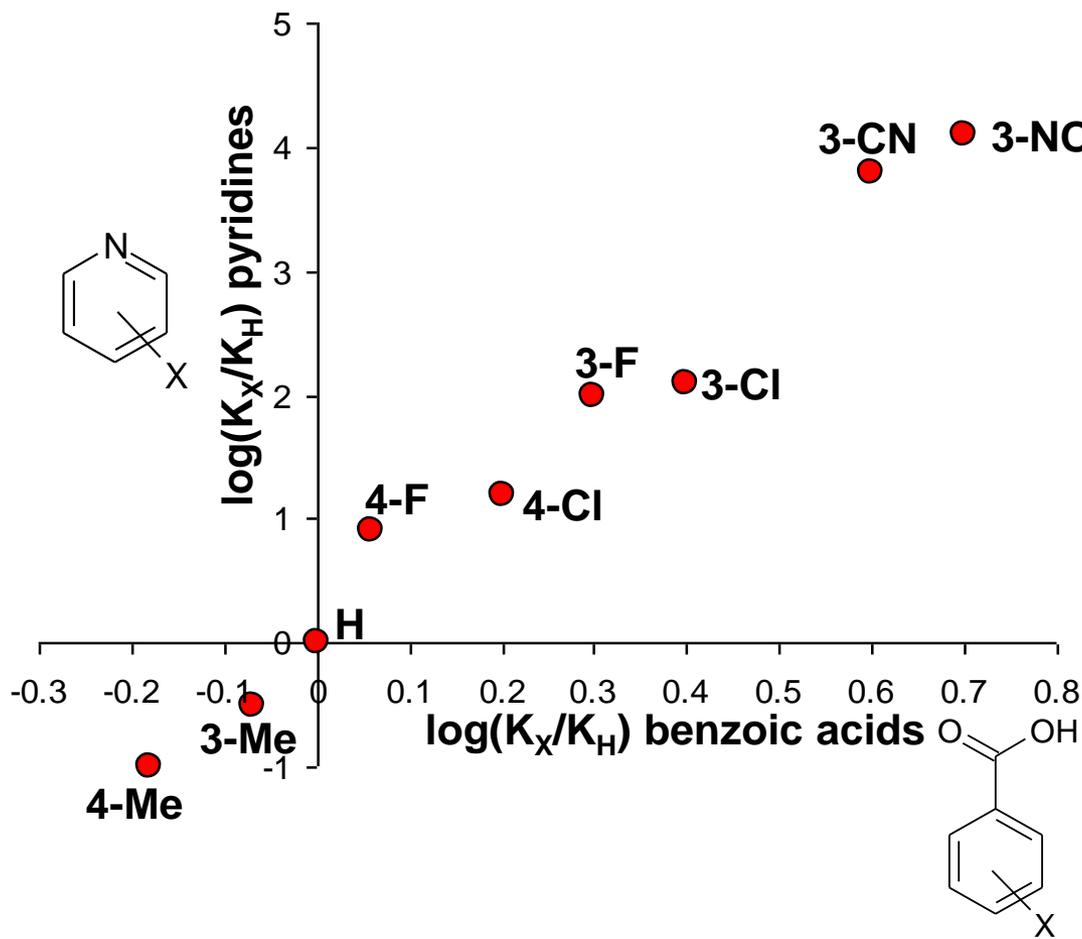


- De pH 11 a 7 a potência aumenta - visto que o ânion é a forma ativa.
- De pH 7 ao 3 a potência diminui - visto que apenas a forma neutra é capaz de permear para dentro da célula.



Efeito dos substituintes na ionização

- Os substituintes tem efeitos similares sob a ionização de diferentes series de compostos.



- Este é um exemplo de relação linear entre energia livre.
- Padrões como estes são comuns para ampla variedade de compostos aromáticos ionizáveis. Isto permite prever o pK_a das moléculas durante o planejamento estrutural.

Lipofilicidade

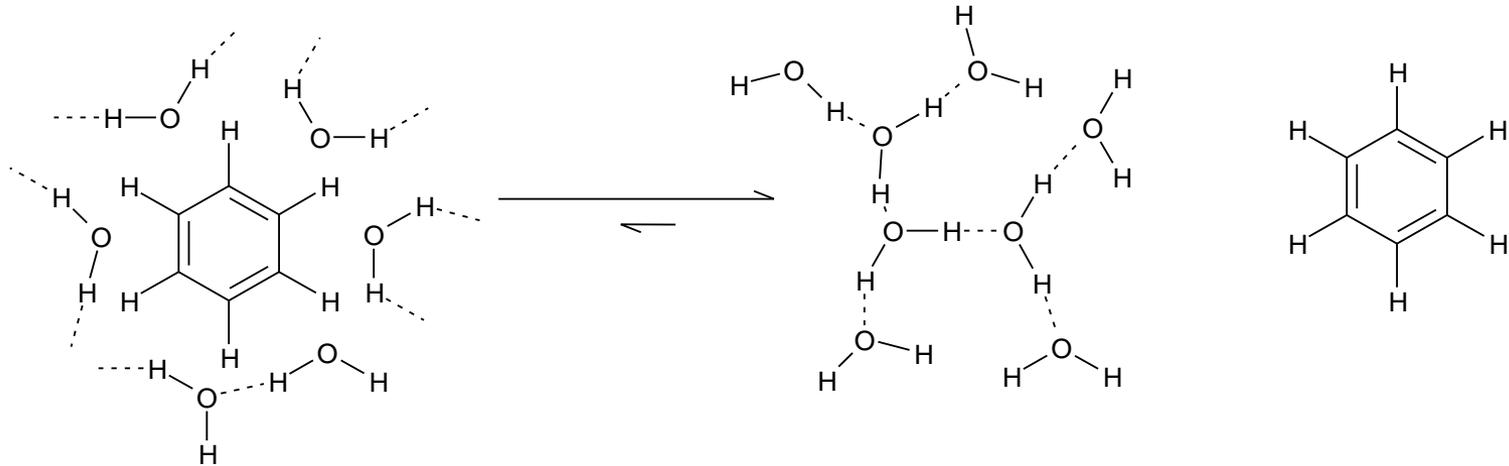
Lipofilicidade é a propriedade mais importante para um fármaco. Está relacionada a absorção, distribuição, potência e eliminação.

Lipofilicidade é um fator importante em **todas** as seguintes propriedades (biológicas ou físico-químicas) :

- Solubilidade
- Absorção
- Ligação proteína plasmáticas
- Clearance metabólico
- Volume de distribuição
- Interação com alvo
- Clearance renal e biliar
- Penetração SNC
- Depósito em tecido
- Biodisponibilidade
- Toxicidade

O efeito hidrofóbico

Interações moleculares – porque óleo e água não se misturam?



- Dirigido por entropia ($\delta G = \delta H - T\delta S$). Moléculas hidrofóbicas tendem a se aglomerar em água.
- Colocar superfície não-polar em água desorganiza a rede de interações água-água. Isto causa reorientação da rede de interações de hidrogênio, para fornecer poucas e fortes IH perto da superfície apolar.
- Organização das IH entre moléculas de água é maior e diminui entropia.

O efeito hidrofóbico

Este princípio se aplica às propriedades físicas de fármacos.

Se um fármaco é **muito lipofílico**, pode:

- Ser insolúvel em meio aquoso (p.e. fluido gastrointestinal ou plasma)
- Se ligar muito fortemente às proteínas plasmáticas e assim a concentração plasmática de fármaco livre diminui, o que pode reduzir potência/eficácia.
- Distribuir para bicamadas lipídicas e ser incapaz de alcançar o meio intracelular.

Por outro lado, se o fármaco for **muito polar**, pode não ser absorvido nas parede intestinal devido a falta de solubilidade na membrana.

Então é fundamental que a lipofilicidade de um potencial fármaco esteja correta.

Como podemos medir esta propriedade?

Coeficiente de partição



Coeficiente de partição P (expresso como $\log_{10}P$ ou $\log P$) é definido como:

$$P = \frac{[X]_{\text{octanol}}}{[X]_{\text{aquoso}}}$$

P é uma medida de afinidade relative de uma molécula por fases lipídicas e aquosas na ausência de ionização.

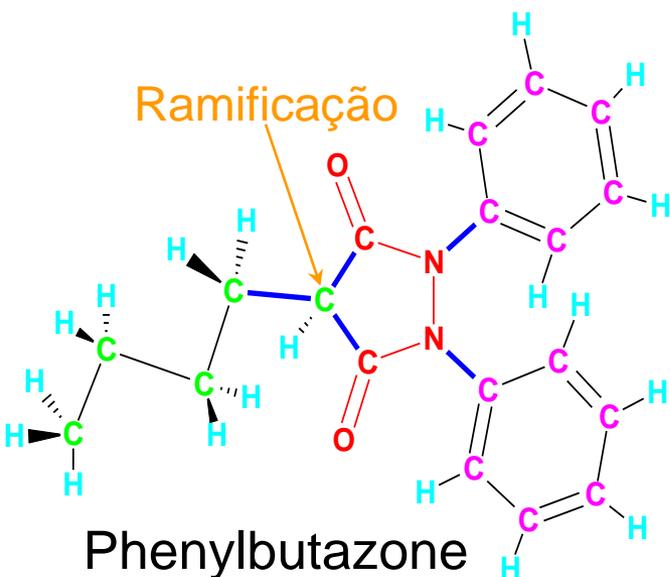
1-Octanol é a fase lipídica mais frequente na pesquisa farmacêutica porque:

- Tem uma região polar e apolar (como uma membrana fosfolipídica)
- $P_{o/a}$ é fácil de ser medida
- $P_{o/a}$ tem boa correlação com propriedades biológicas
- Modelos computacionais podem prever esta propriedade

Cálculo de logP

LogP de uma molécula pode ser calculado por meio da soma das contribuições hidrofóbicas de cada um de seus fragmentos ou átomos mais as diversas correções.

$$\log P = \sum \text{fragmentos} + \sum \text{correções}$$

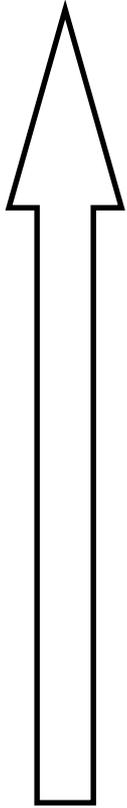


clogP for windows output

C: 3.16 M: 3.16 PHENYLBUTAZONE

Class	Type	Log(P) Contribution	Description	Value
FRAGMENT	# 1		3,5-pyrazolidinedione	-3.240
ISOLATING	CARBON	5	Aliphatic isolating carbon(s)	0.975
ISOLATING	CARBON	12	Aromatic isolating carbon(s)	1.560
EXFRAGMENT	BRANCH	1	chain and 0 cluster branch(es)	-0.130
EXFRAGMENT	HYDROG	20	H(s) on isolating carbons	4.540
EXFRAGMENT	BONDS	3	chain and 2 alicyclic (net)	-0.540
RESULT	2.11	All fragments measured	clogP	3.165

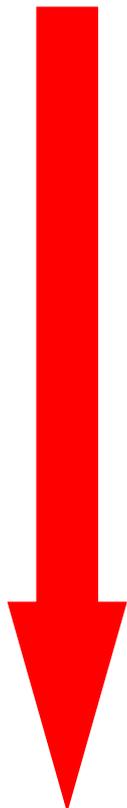
O que mais o LogP afeta?



logP



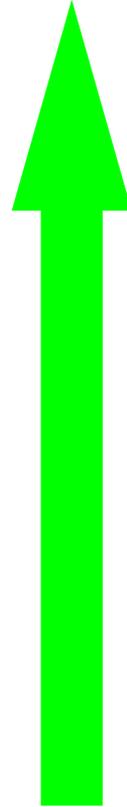
Interação com enzima/receptor



Solubilidade aquosa



Ligação a enzimas metabólicas
P₄₅₀



Absorção por membranas



Ligação às ptn plasmáticas – menos fármacos livres

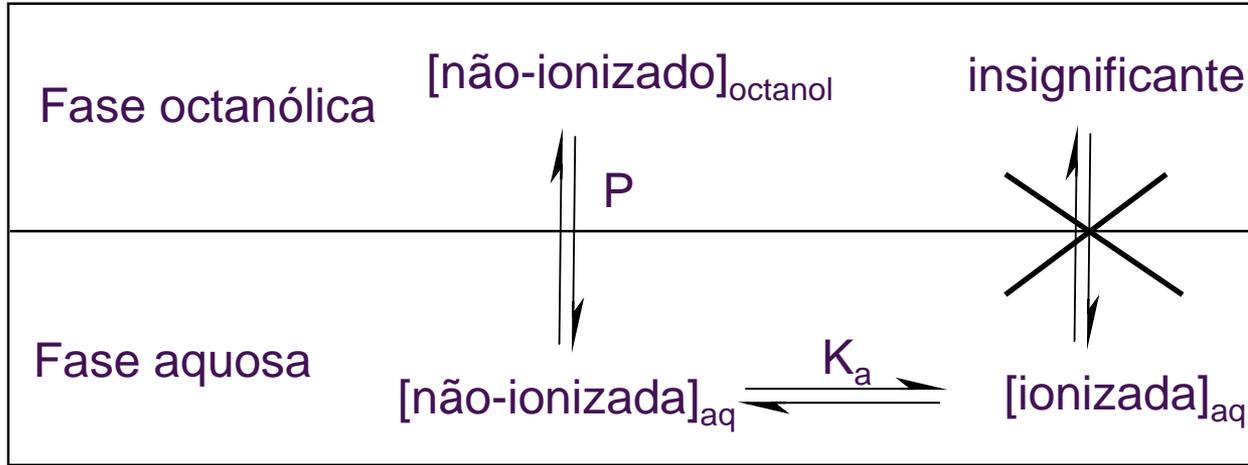


Ligação ao canal iônico hERG -risco de cardiotoxicidade

Então, LogP deve ser otimizado

Coeficientes de distribuição

Se um composto **ioniza**, então a partição observada entre água e octanol é dependente de pH.



Coeficiente de distribuição D (expresso como logD) é a lipofilicidade efetiva de um composto em dado pH, e é uma função da contribuição do LogP e grau de ionização.

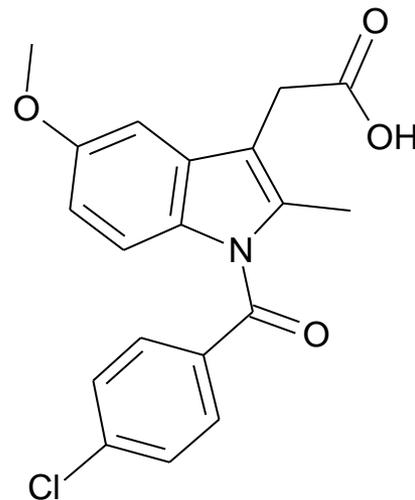
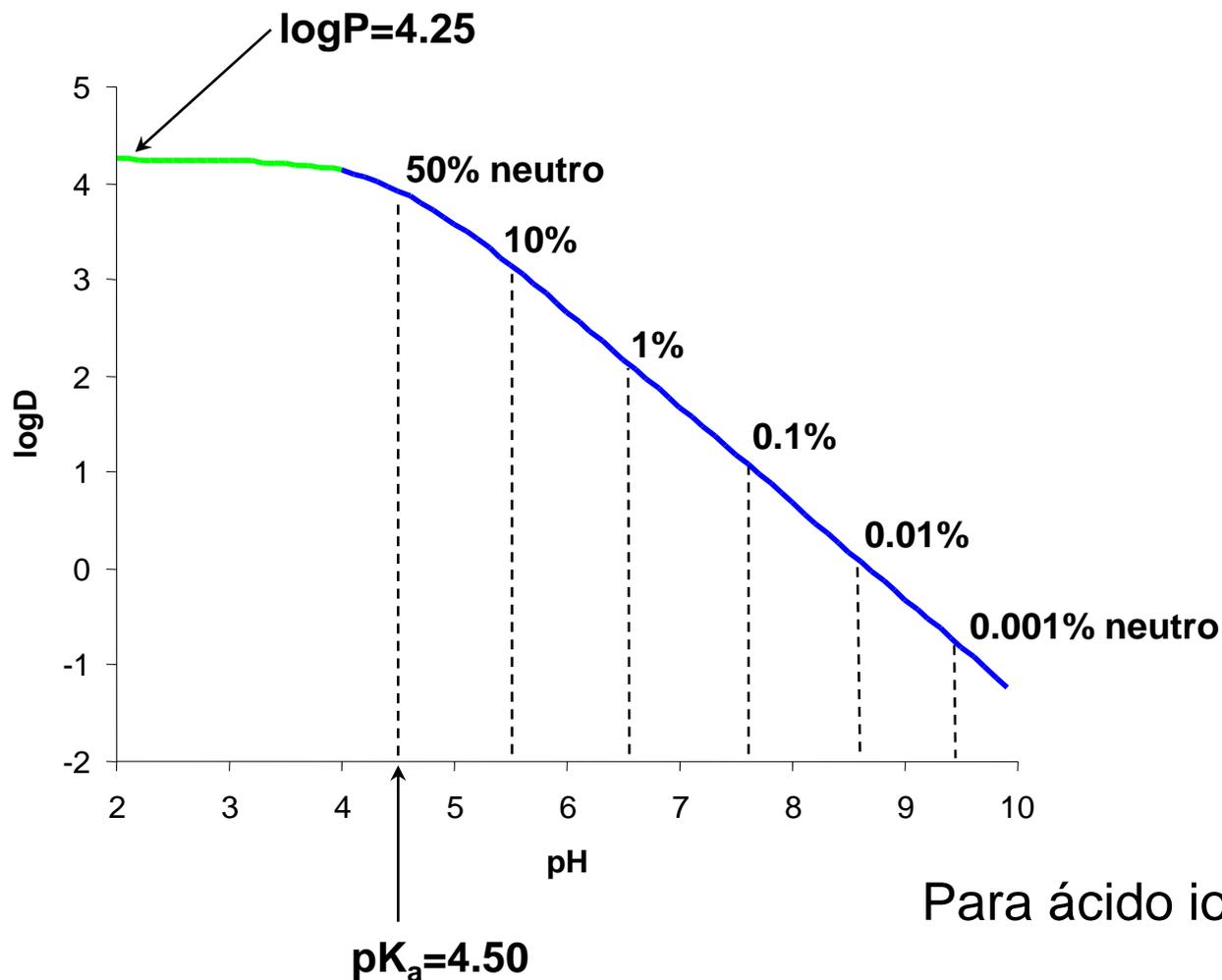


$$D = \frac{[\text{HA}]_{\text{octanol}}}{[\text{HA}]_{\text{aq}} + [\text{A}^-]_{\text{aq}}}$$



$$D = \frac{[\text{B}]_{\text{octanol}}}{[\text{BH}^+]_{\text{aq}} + [\text{B}]_{\text{aq}}}$$

Relação entre logD, logP e pH para um fármaco ácido

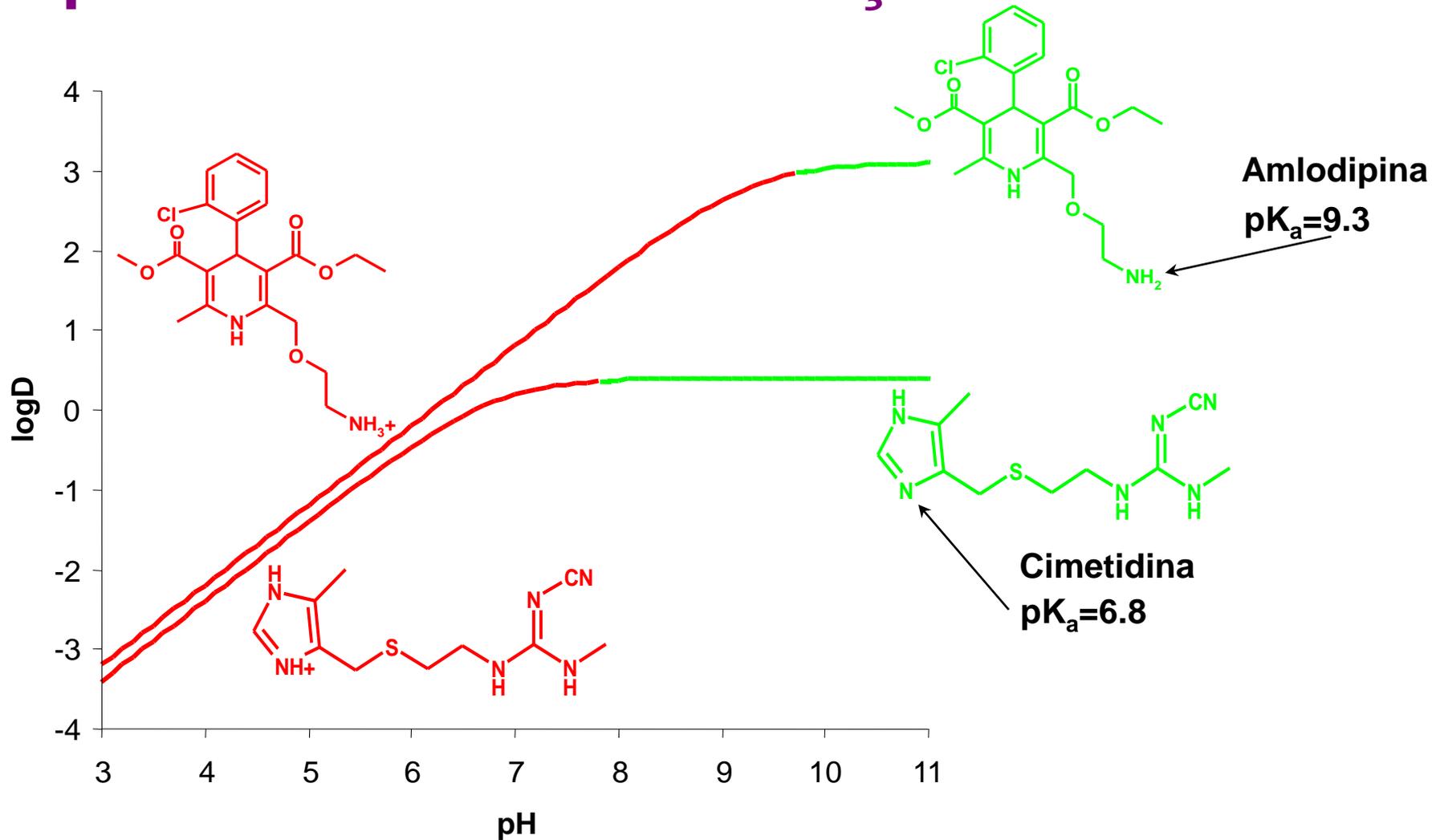


Indometacina

Para ácido ionizáveis em geral:

$$\log D = \log P - \log[1 + 10^{(\text{pH} - \text{pK}_a)}]$$

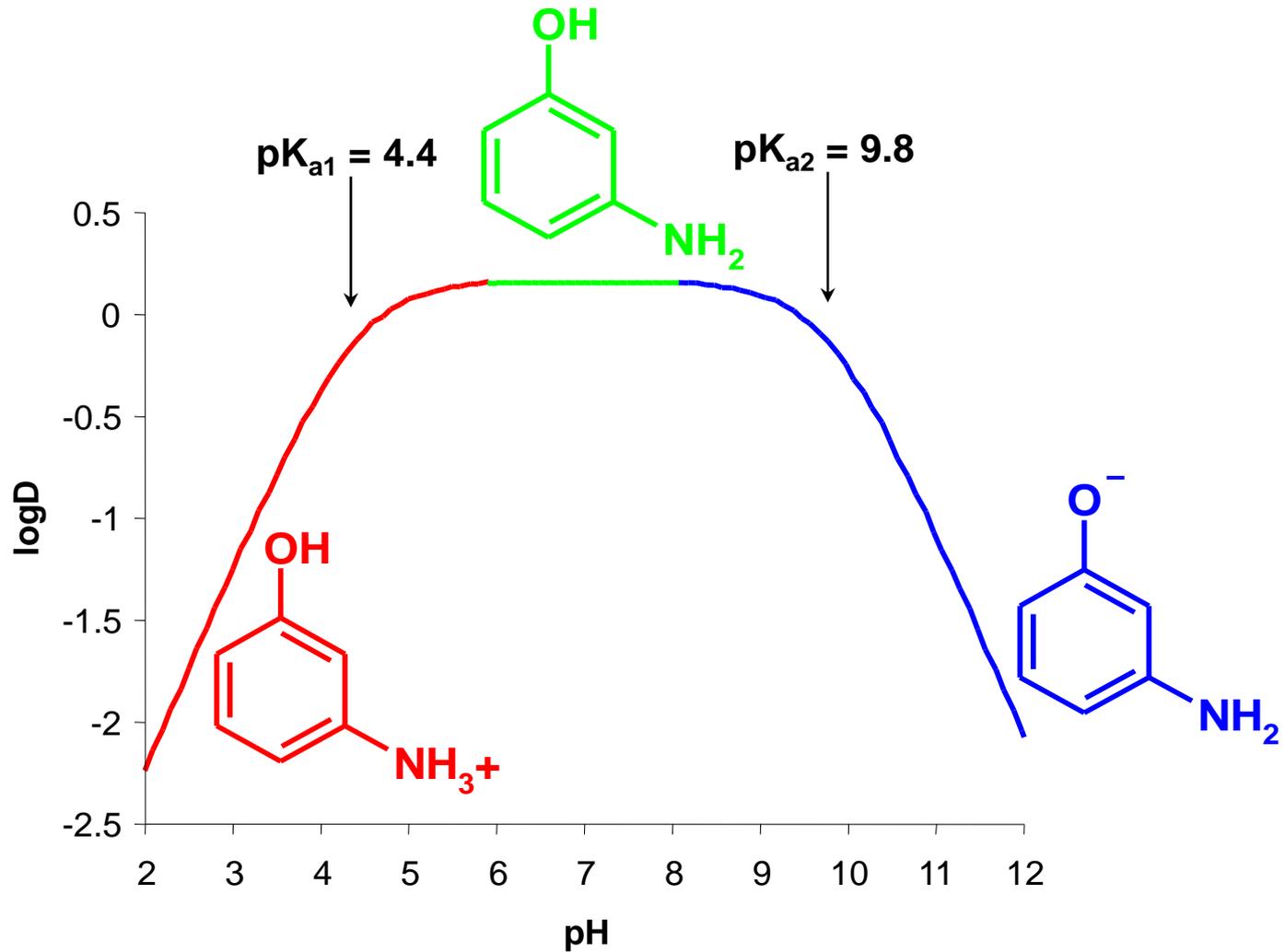
pH – Padrão de distribuição de bases



Para bases simples ionizáveis:

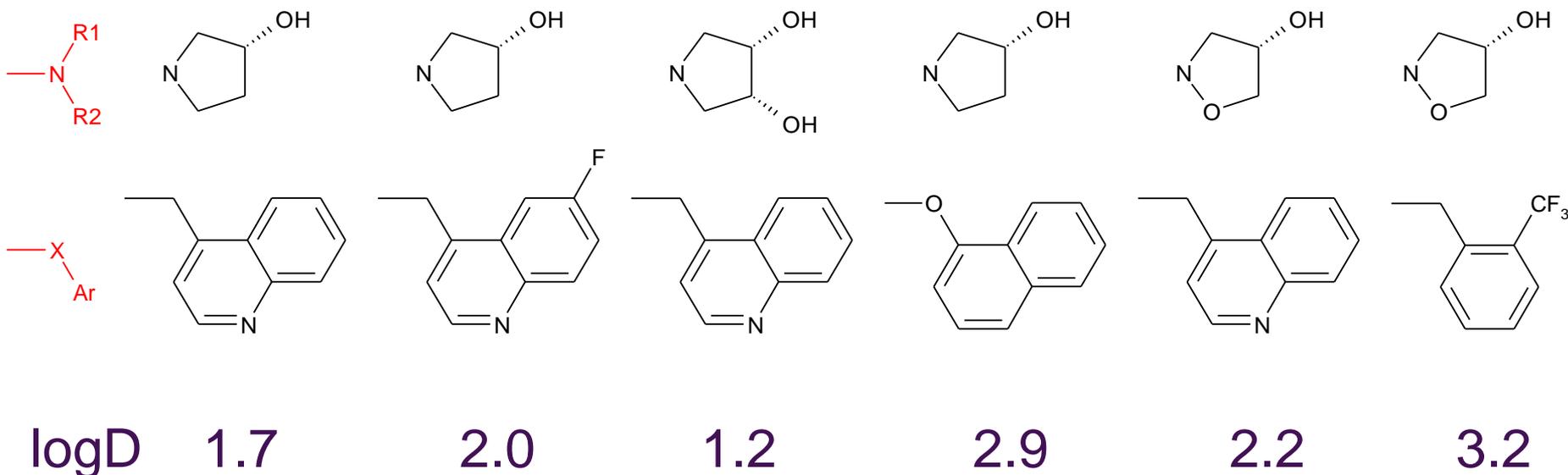
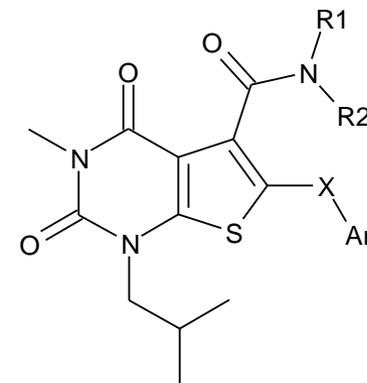
$$\log D = \log P - \log[1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})}]$$

pH – Padrão de distribuição de compostos anfotéricos



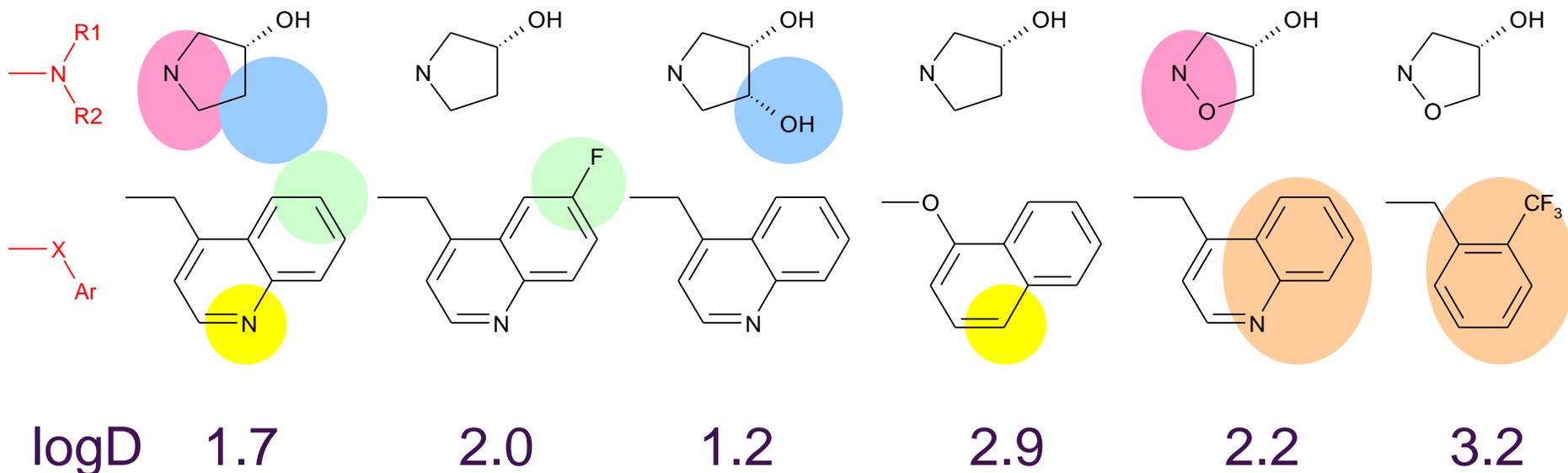
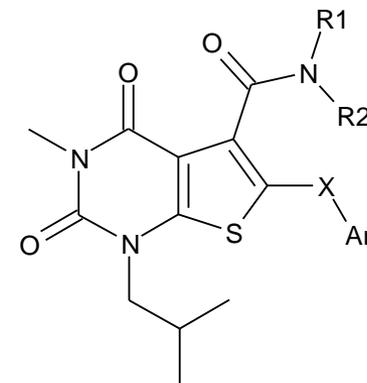
Como a lipofilicidade pode ser alterada?

p.e. Bloqueador de Transportador de Monocarboxilato 1



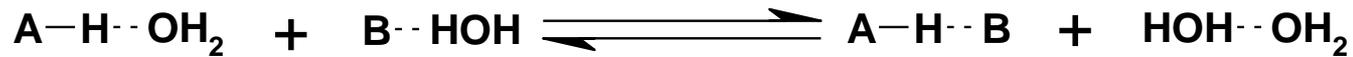
Como a lipofilicidade pode ser alterada?

p.e. Bloqueador de Transportador de Monocarboxilato 1



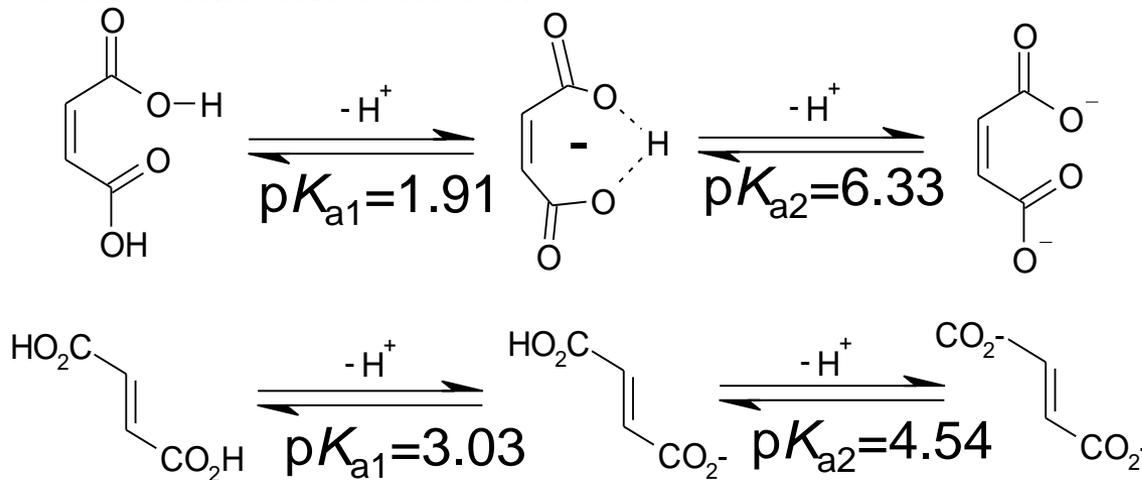
Interação de hidrogênio

- **Interações de hidrogênio Intermolecular** são virtualmente inexistentes entre pequenas moléculas em água. Para formar IH entre acceptor e doador deve haver a quebra da ligação com água.



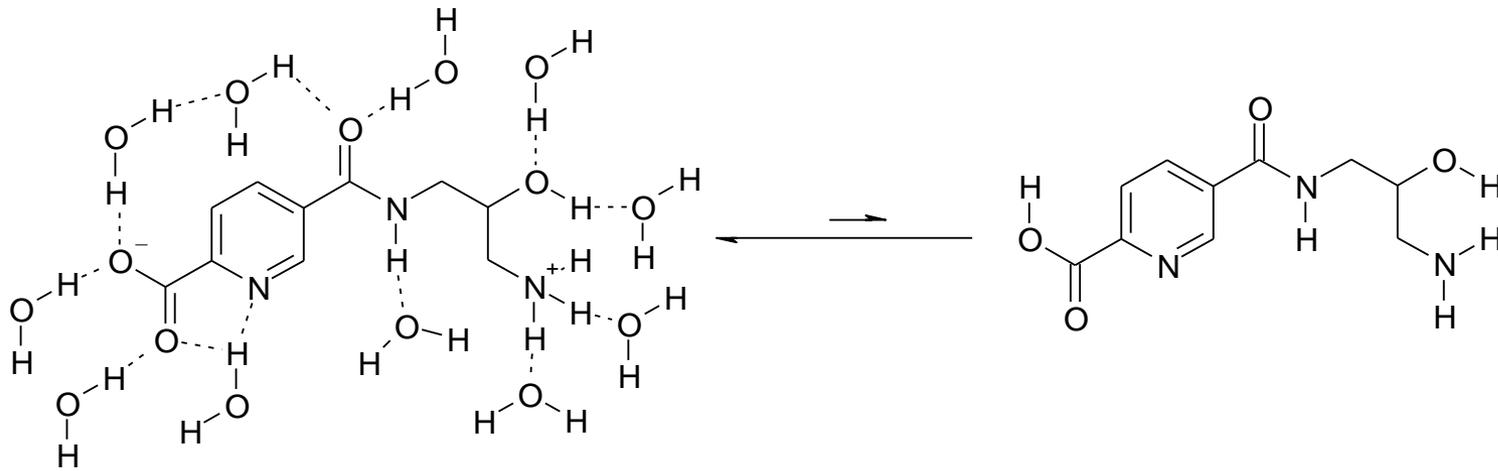
- A posição de equilíbrio depende da energia relativa das espécies em cada lado. E não apenas a energia do complexo D-A

- **Interações de hidrogênio Intramolecular** são mais viáveis em água – entropicamente mais favoráveis.



IH e biodisponibilidade

Lembre! A maioria dos fármacos são absorvidos no intestino por absorção transcelular.



- Desolvatação e formação de uma molécula neutra é desfavorável se: o composto faz muitas IH e iônicas com água.
- então, uma boa regra é: Muitas IH doadoras ou aceptoras são indesejadas, visto que o fármaco não será transportado do intestino para o sangue.
- Existem algumas exceções – açucars, por exemplo, São absorvidos via mecanismo especial de transporte.

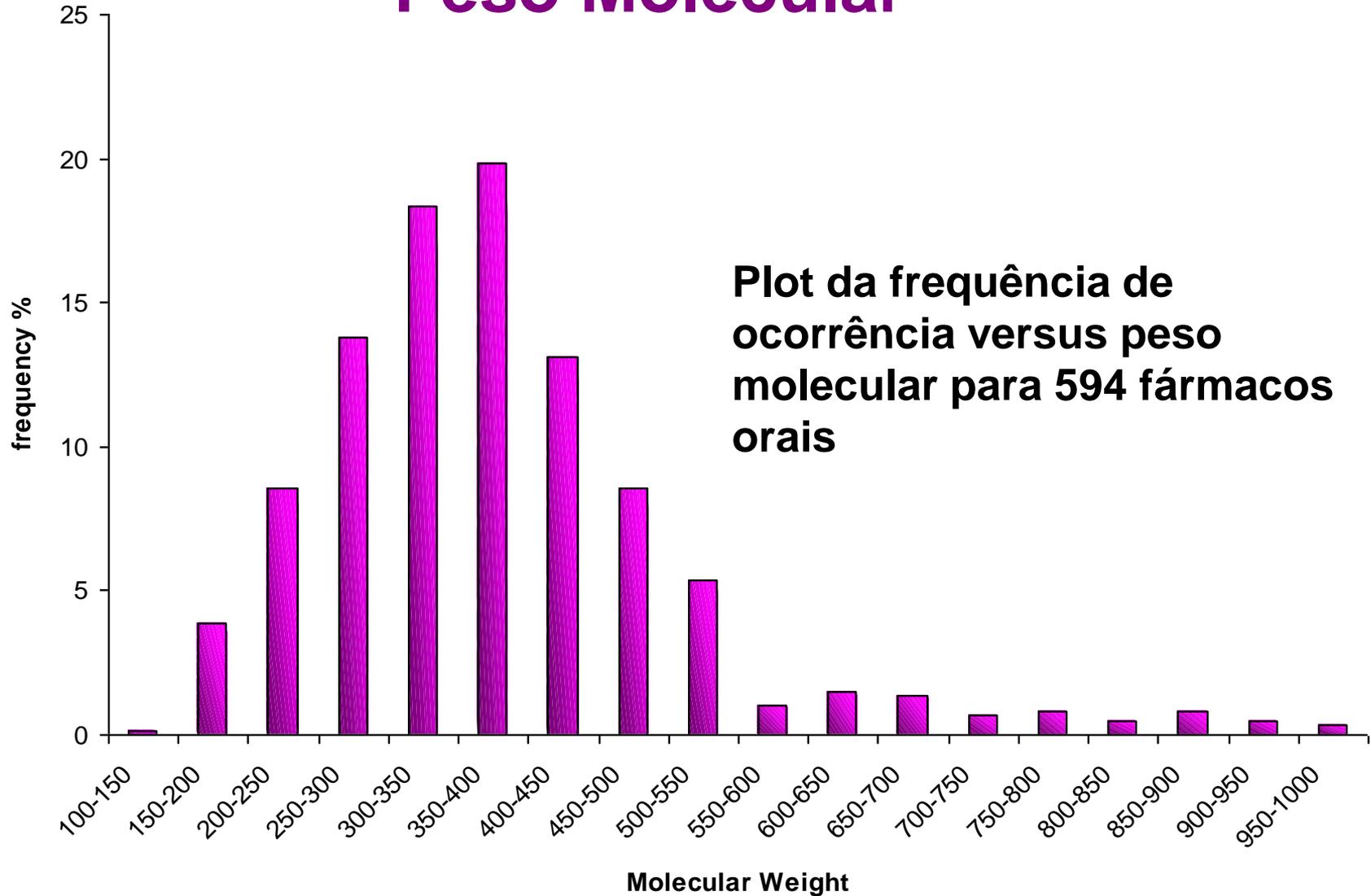
Volume molecular

Volume Molecular é um dos fatores que afetam a atividade biológica, mas também é difícil de medir.

Existem vários métodos de investigar o VM, incluindo a medida de:

- Peso Molecular (mais importante)
- Densidade eletrônica
- Área de superfície polar
- Superfície de Van der Waals
- Refratividade Molar

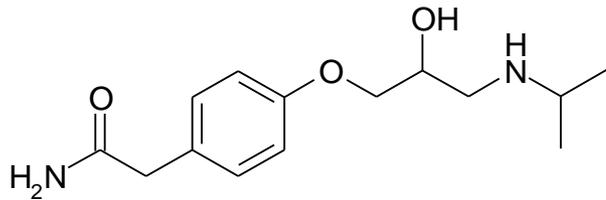
Peso Molecular



Maioria dos fármacos tem PM < 500

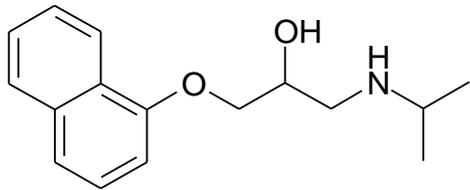
Número de ligações rotacionáveis

Uma **ligação rotacionável** é definida com uma ligação simples de fragmento acíclico, ligado a um átomo diferente de hidrogênio. Ligações amida C-N não são contadas por causa da barreira rotacional.



Atenolol

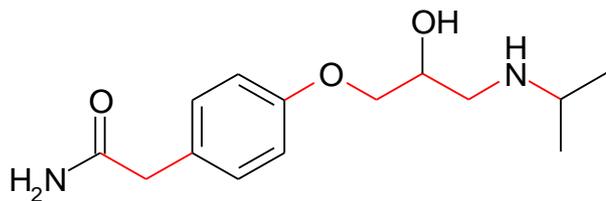
Número de Lig.
rotacionáveis



Propranolol

Número de ligações rotacionáveis

Uma **ligação rotacionável** é definida com uma ligação simples de fragmento acíclico, ligado a um átomo diferente de hidrogênio. Ligações amida C-N não são contadas por causa da barreira rotacional.



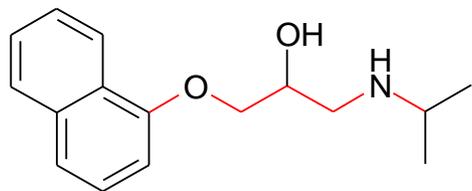
Atenolol

Número de lig.
rotacionáveis

8

Biodisponibilidade

50%



Propranolol

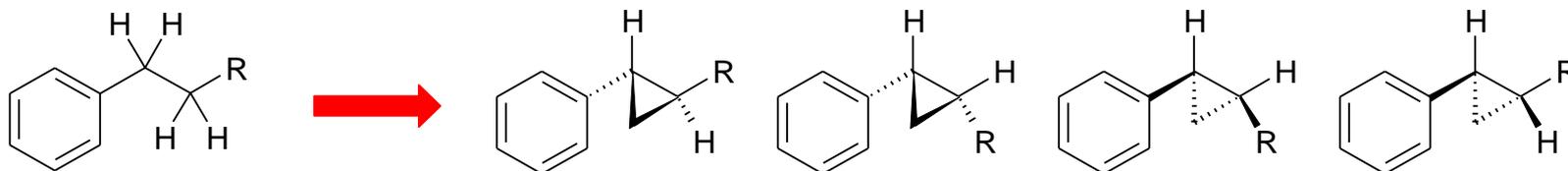
6

90%

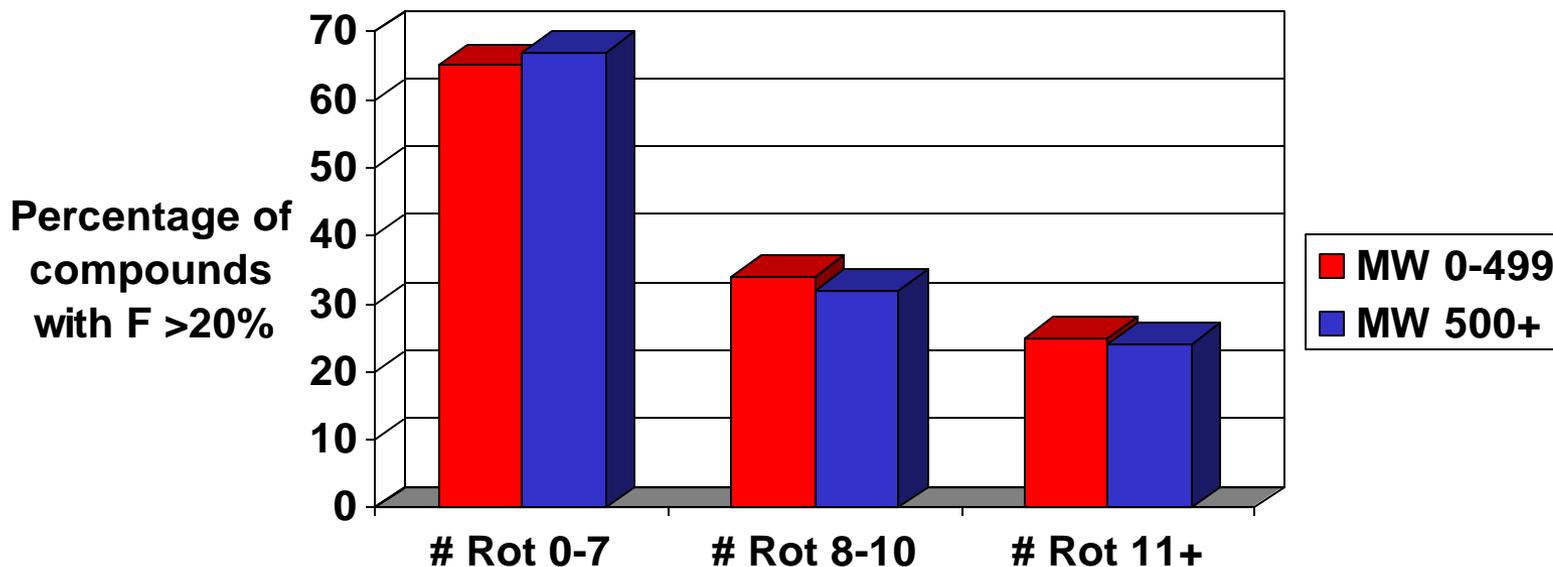
O número de lig. Rotacionáveis influencia, em particular, biodisponibilidade e potência de ligação. Porque?

Número de ligações rotacionáveis

$\delta G = \delta H - T\delta S$! Uma molécula terá que adotar uma conformação fixa para interagir com o alvo, e para passar pela membrana. Isso envolve perda de entropia, então, se a molécula é mais rígida menos entropia é perdida. Mas, cuidado!



Algun (ou nenhum) destes poderia adotar a conformação ativa!



Propriedades físicas

Quando o composto está próximo a ingressar em ensaios clínicos, devemos olhar para:

- **Solubilidade**, incluindo em fluido intestinal
- **Higroscopia**, i.e. quanto um composto absorve água prontamente da atmosfera
- **Formas cristalinas** – propriedades diferentes
- **Estabilidade química** (estabilidade independente do pH, temperatura, água, ar...)

Como podem ser alteradas?

- Diferentes contra-íons e sais
- Diferentes métodos de cristalização

Parece muito para se lembrar!

Existem guias para auxiliar, o mais conhecido é a **Regra dos cinco de Lipinski**

- $PM < 500$
- $\log P < 5$
- < 5 doadores de H em IH (soma de NH e OH)
- < 10 aceptores de H em IH (soma de N e O)

Regra adicional proposta por **Veber**

- < 10 ligações rotacionáveis

Caso contrário, absorção e biodisponibilidade oral serão baixas. Apenas para fármacos **orais**.