

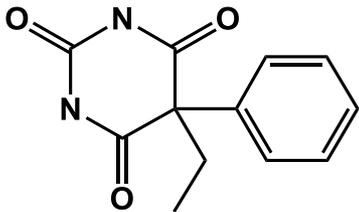
**Disciplina**  
**A química medicinal e o**  
**planejamento de fármacos**

**Prof. Dr. Andrei Leitão**

# Um pouco de história: Exemplo - Terapia da epilepsia

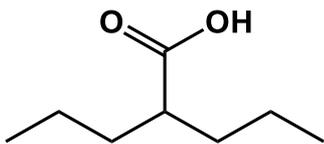
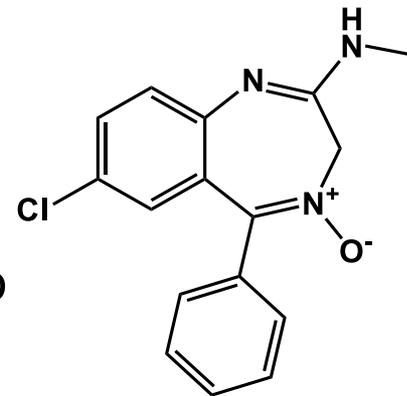
✓ Século 19: Estudos de compostos bioativos com atividade anticonvulsiva. Brometo de potássio (KBr).

✓ Século 20:



Introdução em 1912: Fenobarbital (barbitúricos)

Década de 50: Benzodiazepina



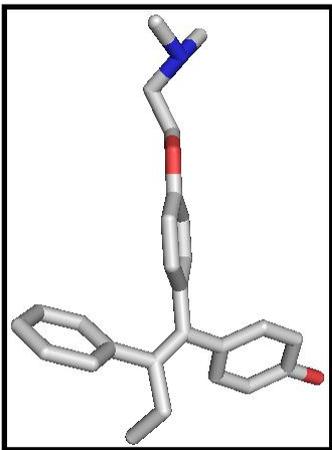
Década de 50-60: Ácido valpróico

✓ Descoberta dos receptores GABA

✓ Crescente compreensão do mecanismo de ação dos fármacos

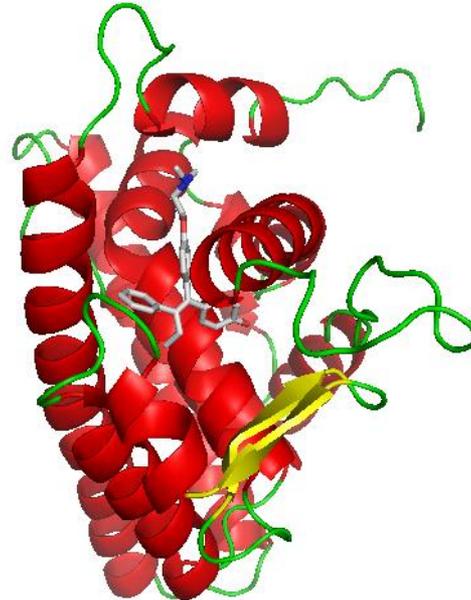
# Algumas definições importantes

- ✓ O que é um “ligante”?
- ✓ É um composto que interage quimicamente com uma macromolécula e altera sua atividade.



4-hidróxi-  
tamoxifeno

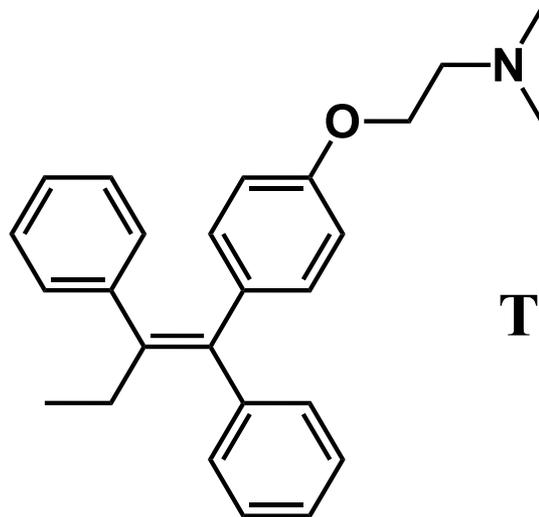
- ✓ O que é um alvo?
- ✓ Pode ser uma doença ou uma macromolécula (proteína, DNA) para a qual compostos químicos serão planejados.



Receptor  
estrógeno  
(ER $\alpha$ )

# O Fármaco

- ✓ O que é um fármaco?
- ✓ Usando uma definição abrangente, é um (ou mais) composto(s) químico(s) usado(s) para o tratamento, cura, diagnóstico ou prevenção de uma doença.
- ✓ A maioria dos fármacos é composta por C, H, N, O, S, halogênio



**Tamoxifeno**

# A química medicinal

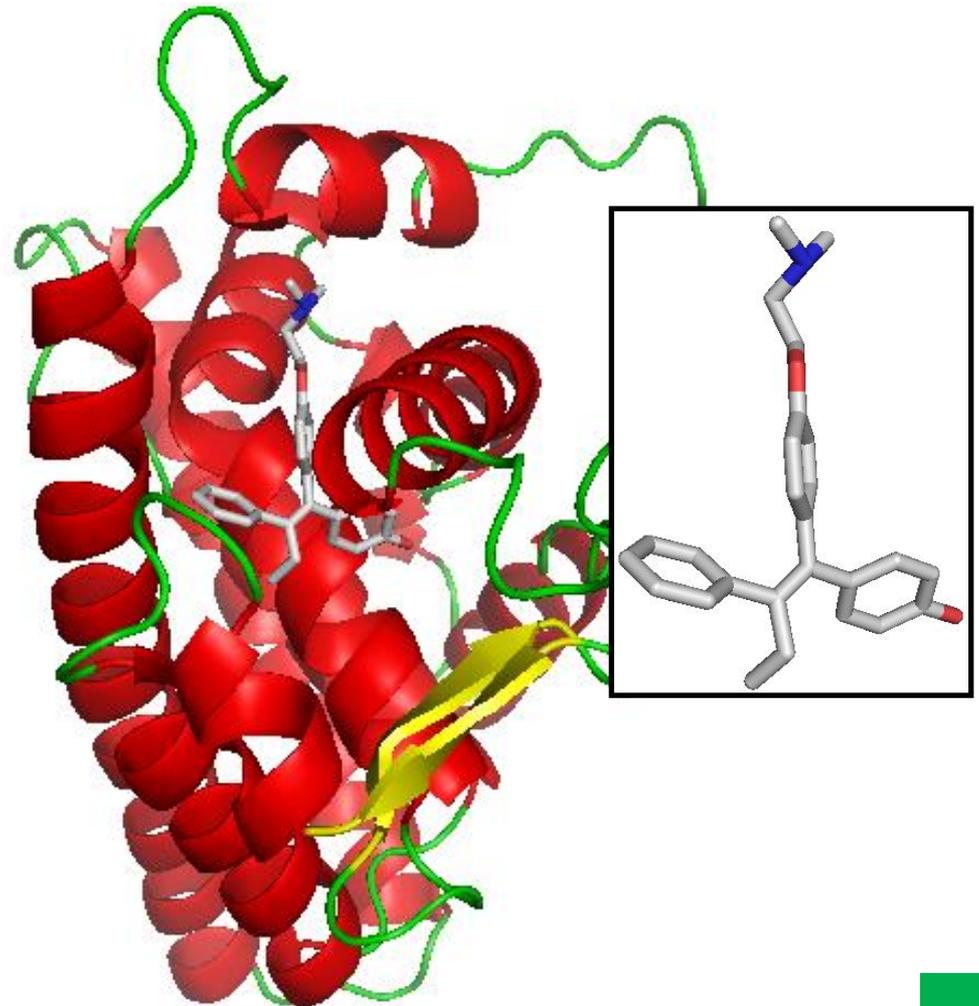
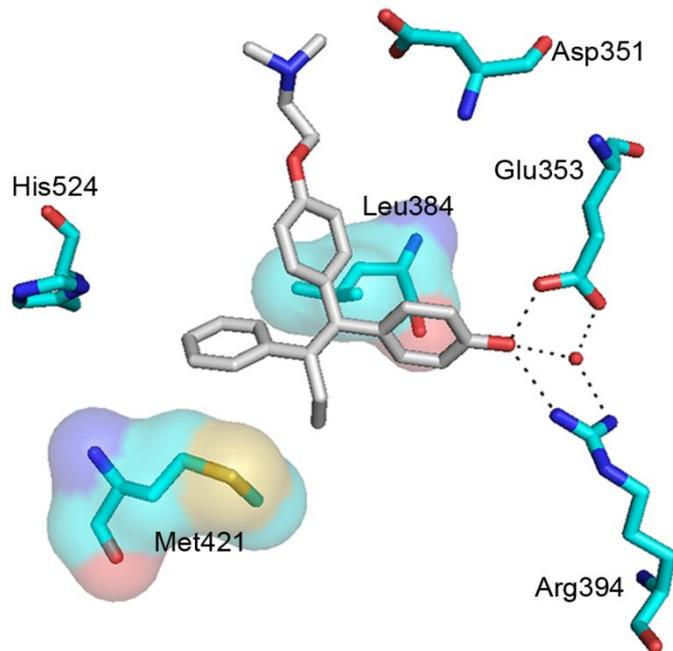
---

- ✓ É uma área inter e multidisciplinar
- ✓ Baseada em Química, com interface nas ciências biológicas, médicas, farmacêuticas
- ✓ Tem grande importâncias em todas as etapas da gênese planejada de fármacos

# Propriedades dos compostos bioativos

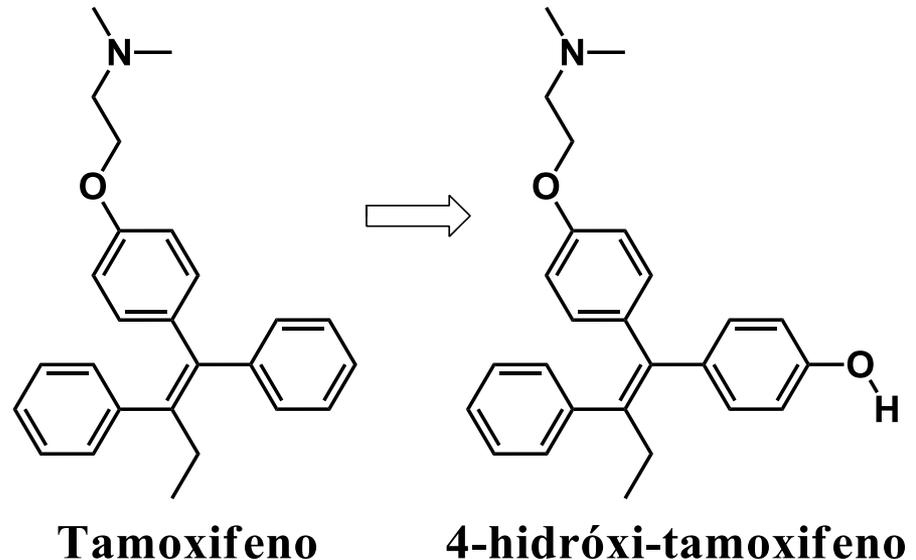
## ✓ Farmacodinâmica

4-hidróxi-tamoxifeno-ER $\alpha$



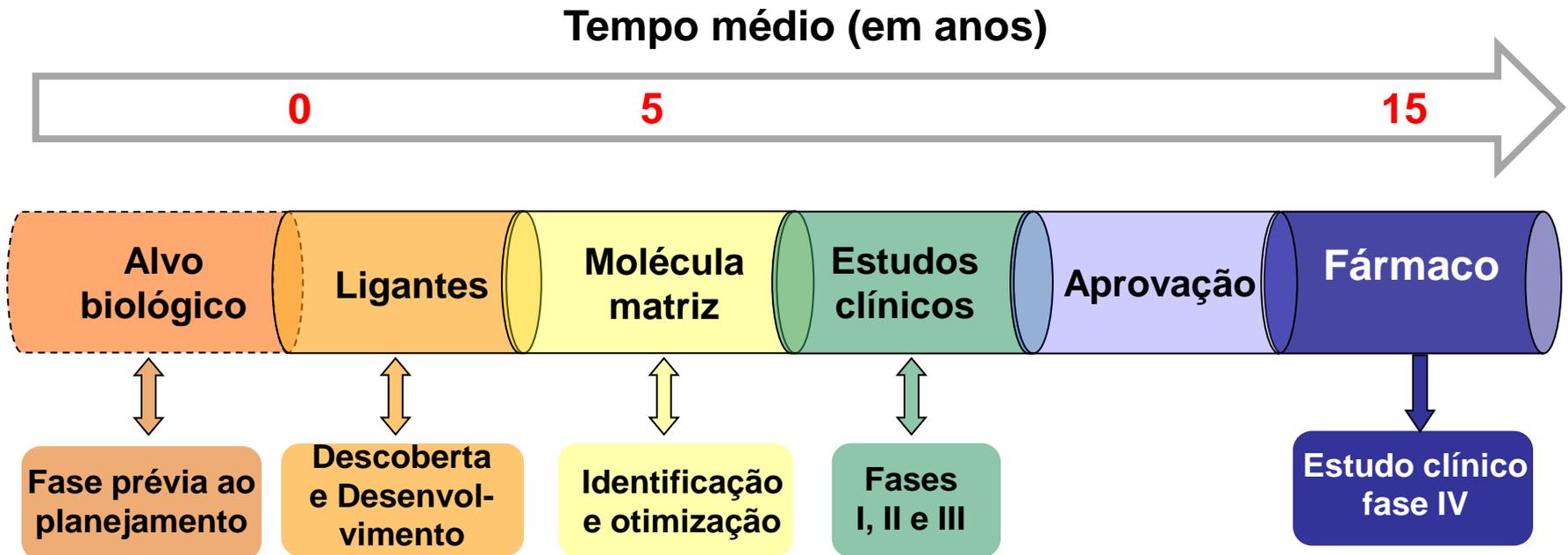
# Propriedades dos compostos bioativos

- ✓ Farmacocinética
  - A = absorção
  - D = distribuição
  - M = metabolismo
  - E = excreção

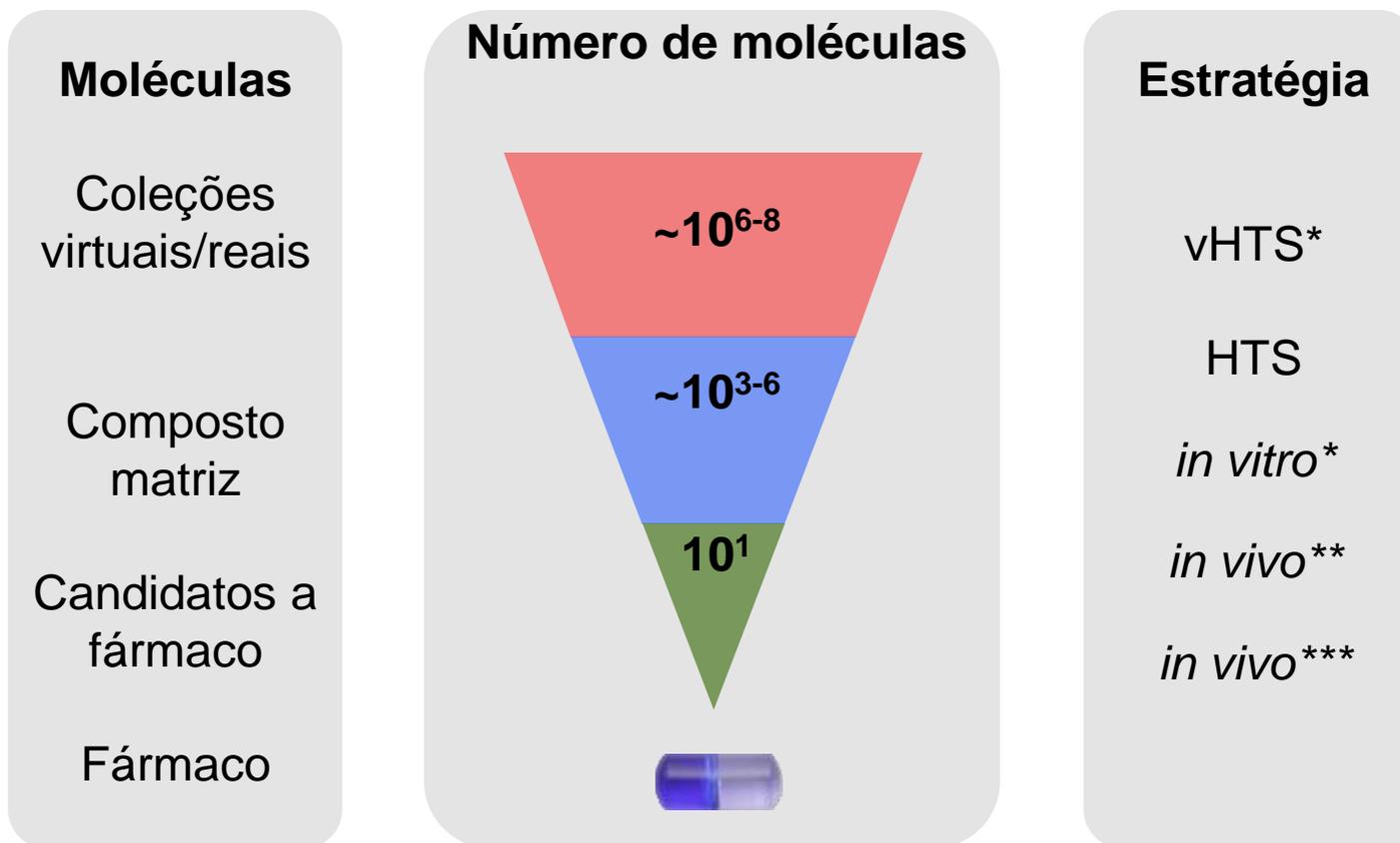


- ✓ Efeito tóxico
- ✓ Uso prolongado de tamoxifeno pode levar ao câncer de endométrio

# A gênese planejada de fármacos



# Número de compostos estudados



\**in vitro*: ensaios enzimáticos e celulares

\*\*ensaios *in vivo* em animais (testes pré-clínicos avançados)

\*\*\**in vivo*: ensaios em humanos (testes clínicos)

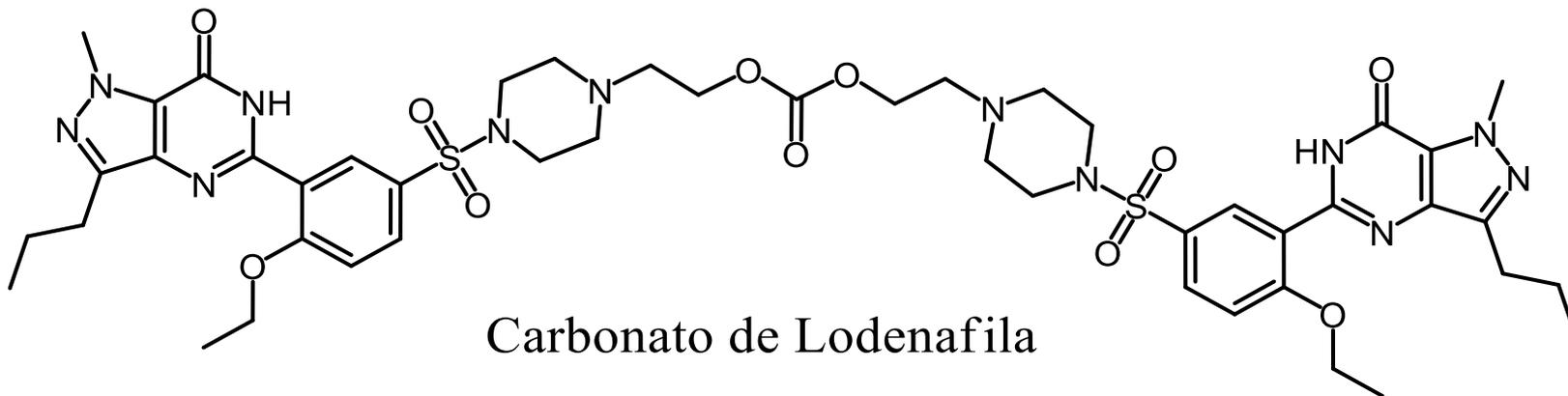
# Os compostos bioativos

✓ Qual o tipo de composto?

Sintético  
Semi-sintético  
Produto natural

inovador?

*me-too?*



Helleva® (Cristália)

6 anos de desenvolvimento  
3 anos em estudos clínicos

# Estratégias de estudo

- ✓ O que se conhece sobre a patologia (ou alvo macromolecular)?
- ✓ E os compostos bioativos?

**A estrutura do alvo e do ligante são conhecidas**

SBDD/SBVS e  
LBDD/LBVS

**Somente a estrutura do alvo é conhecida**

SBDD/SBVS  
*de novo*

**Sem noção da estrutura do ligante ou do alvo**

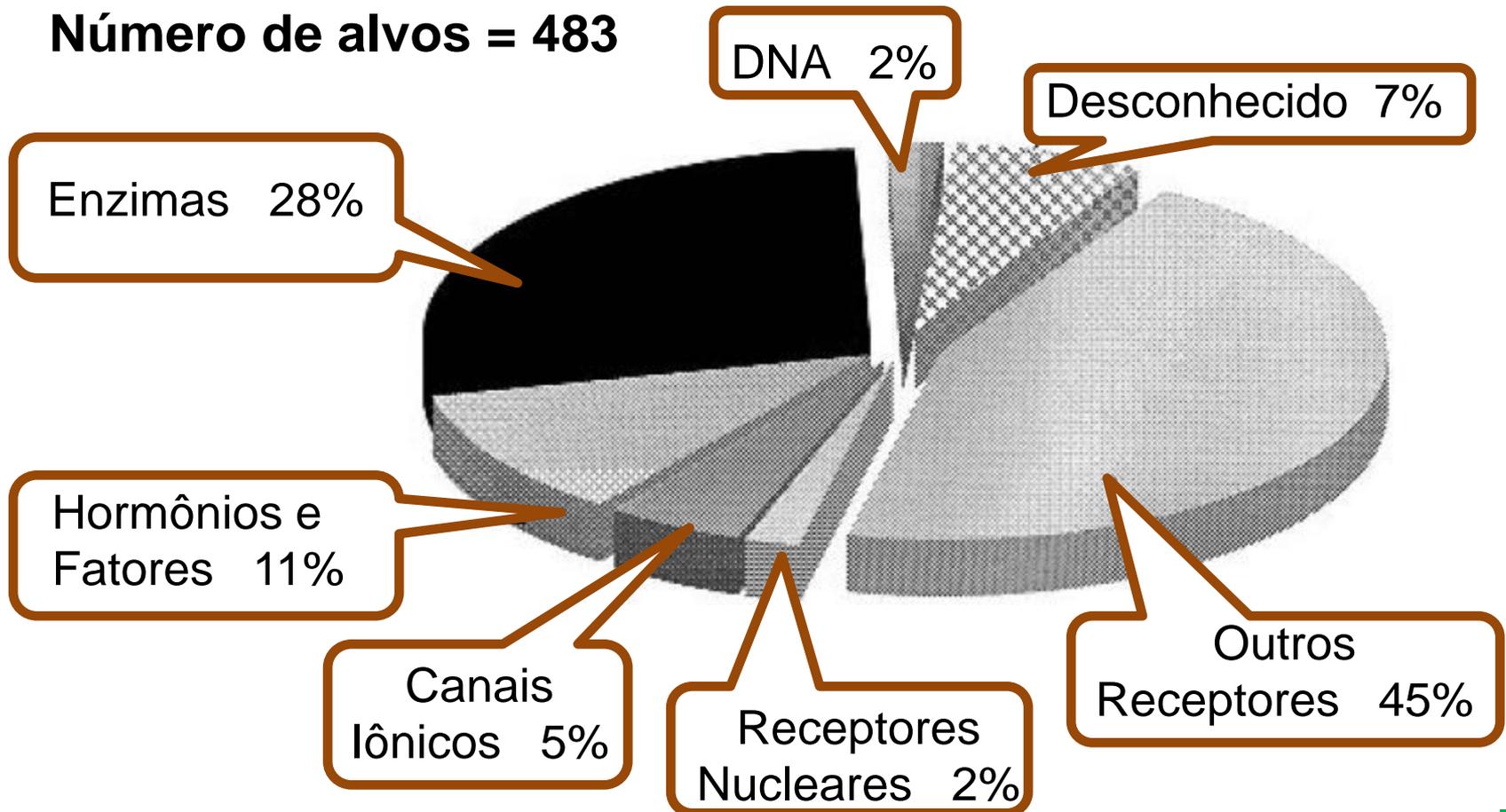
Química Combinatória  
Ensaio biológicos

**Somente a estrutura do ligante é conhecida**

LBDD/LBVS

# Alvos biológicos mais comuns

Número de alvos = 483



# Farmacodinâmica

---

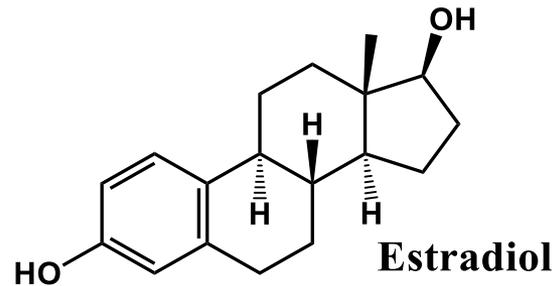
- ✓ Estudo das interações intermoleculares entre o ligante (fármaco ou não) e o alvo biológico de interesse
- ✓ Na farmacodinâmica determina-se o mecanismo de ação (MOA) e o modo de interação (MOB)
- ✓ Alguns fármacos não possuem MOA ou MOB determinados

# Farmacodinâmica

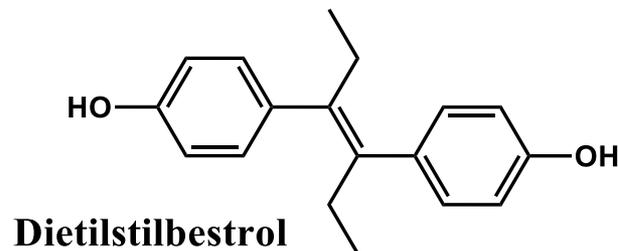
## Mecanismo de ação (MOA)

✓ Os mecanismos de ação (MOA) mais comuns:

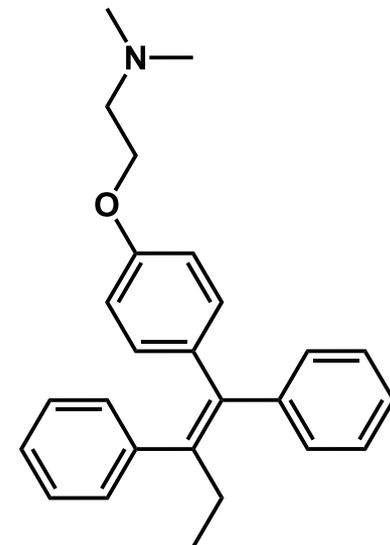
✓ agonista (ativador)



✓ agonista parcial



✓ antagonista (inibidor)



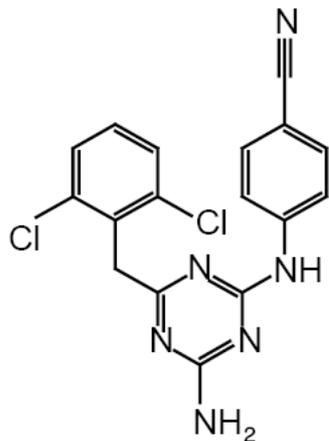
**Tamoxifeno**

# Farmacodinâmica

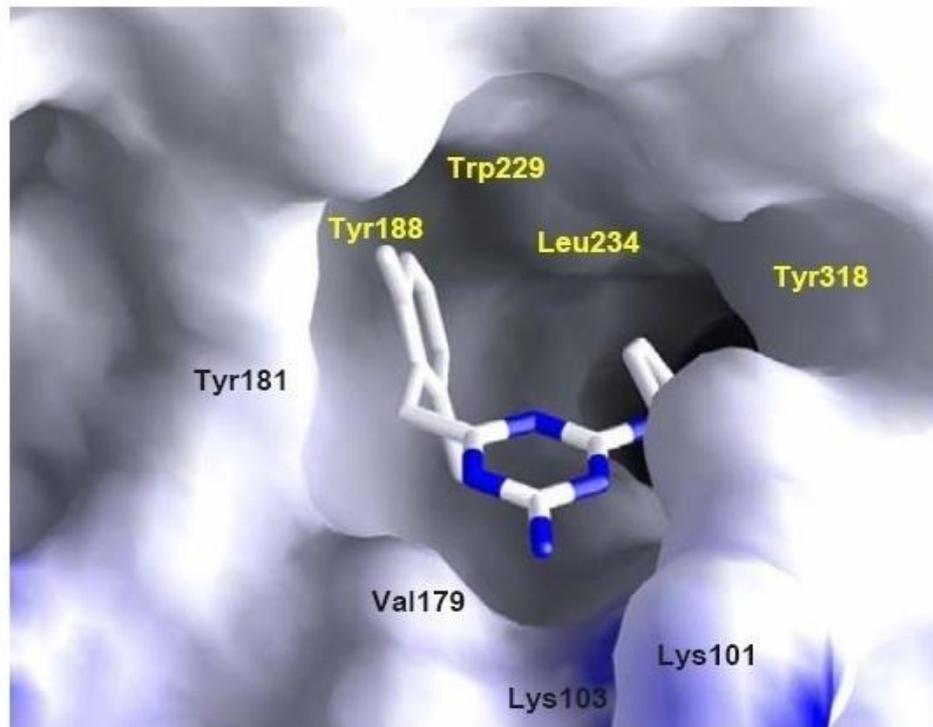
## Modo de interação (MOB)

- ✓ Métodos espectroscópicos (cristalografia de raios-X, RMN)

Anti-HIV (transcriptase reversa)



**R106168**

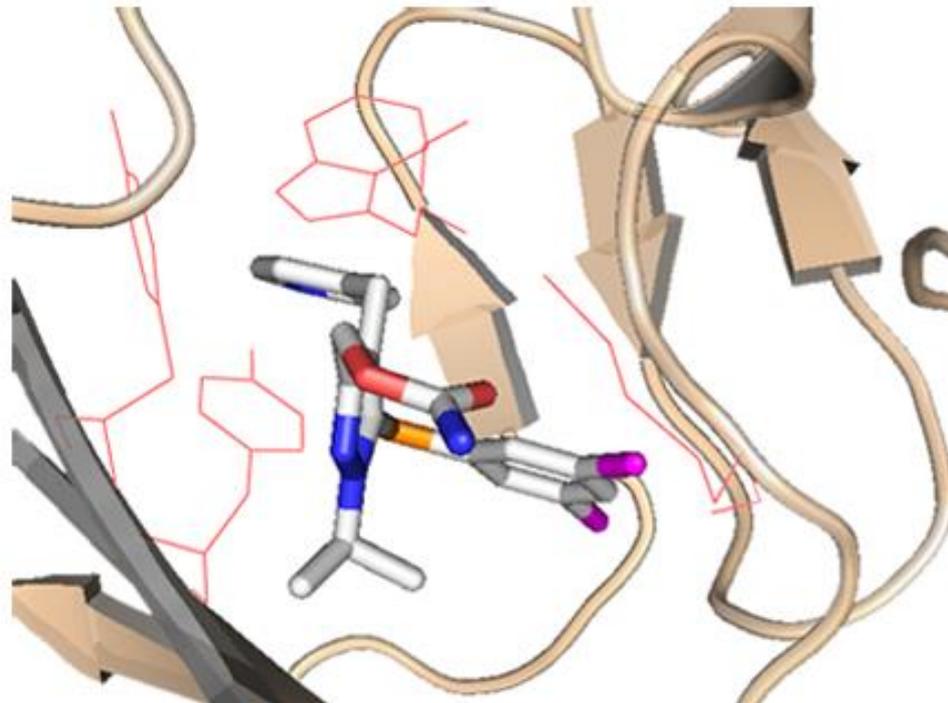
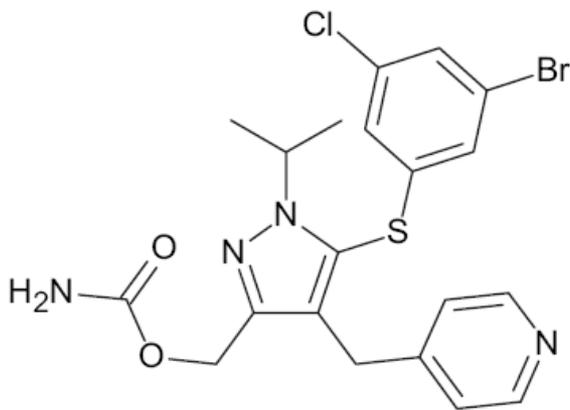


# Farmacodinâmica

## Modo de interação (MOB)

- ✓ Métodos computacionais (modelagem molecular e docagem)

Co-complexo com a transcriptase reversa



# Farmacocinética

## Regra dos cinco (Ro5) de Lipinski

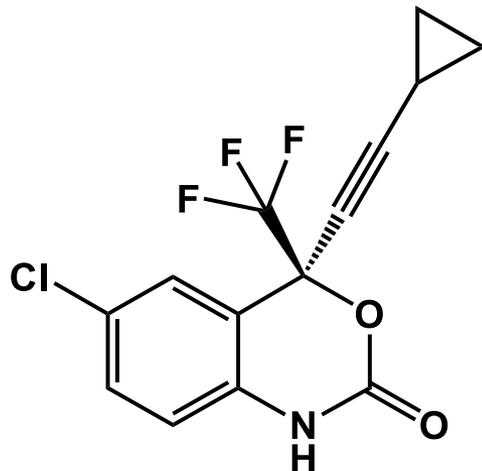
✓ 4 descritores múltiplos de 5:

Massa Molecular  $\leq 500$ ; ClogP  $\leq 5$ ;

Ligações hidrogênio: doadores  $\leq 5$  (HBD); receptores  $\leq 10$  (HBA)

Número de violações a regra  $\leq 1$

Exemplo:



Efavirenz  
(antiviral)

MM = 315,68

ClogP = 3,73

HBD = 1

HBA = 1

Violações = 0

# Descoberta do composto bioativo

---

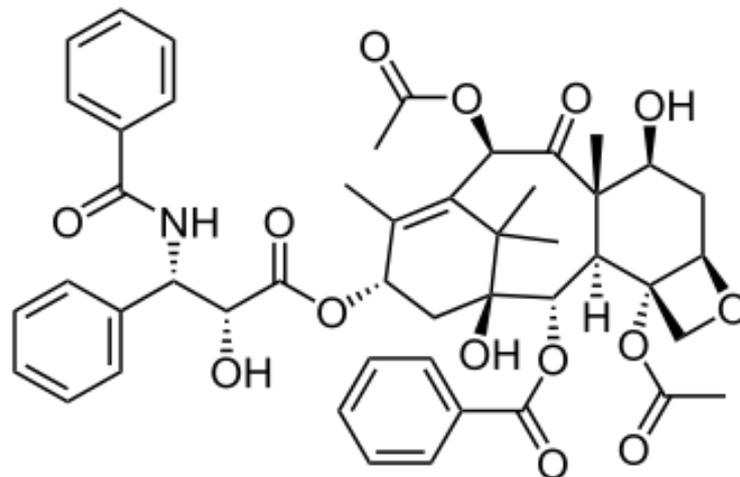
- ✓ Ensaio aleatório
- ✓ Ensaios em massa (HTS) e de elevado conteúdo (HCS)
- ✓ Planejamento computacional & vHTS

# Descoberta do composto bioativo

## Ensaio aleatório

- ✓ Foi a única estratégia disponível até a década de 1950-1960.
- ✓ Vantagem: pode identificar uma atividade biológica inesperada para compostos químicos (serendipidade).
- ✓ Limitação: dispendioso (uso de animais) e difícil para otimização do composto.

**Taxol**  
(antitumoral)

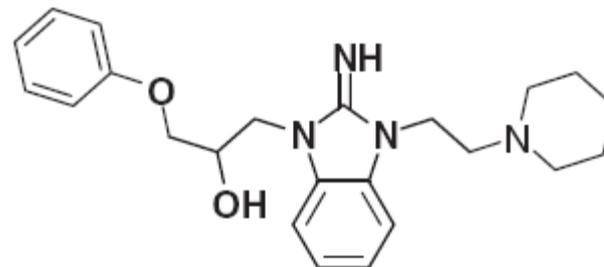
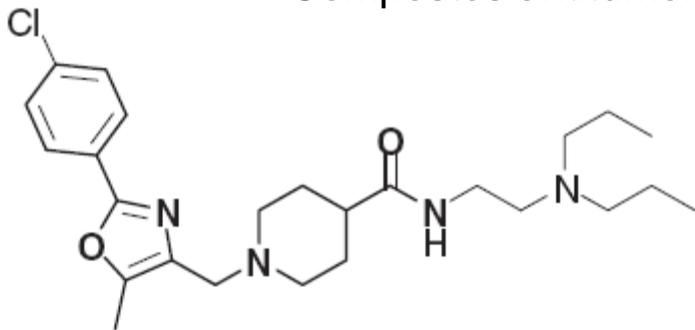


# Descoberta do composto bioativo

## Ensaio em massa (HTS)

- ✓ Indústrias farmacêuticas implementaram diversos programas a partir da década de 1990.
- ✓ Vantagem: rápido teste e identificação de grandes coleções de moléculas ( $10^3$ - $10^6$ ). Serendipidade não é totalmente perdida.
- ✓ Limitação: problemas com a confiabilidade do ensaio. Número de compostos de interesse é muito baixo.

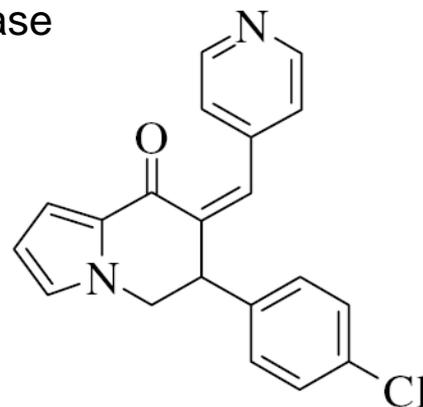
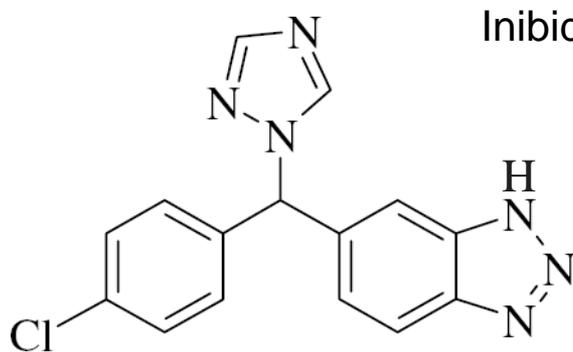
Compostos antitumorais para o câncer de próstata



# Descoberta do composto bioativo

## Estudo computacional & vHTS

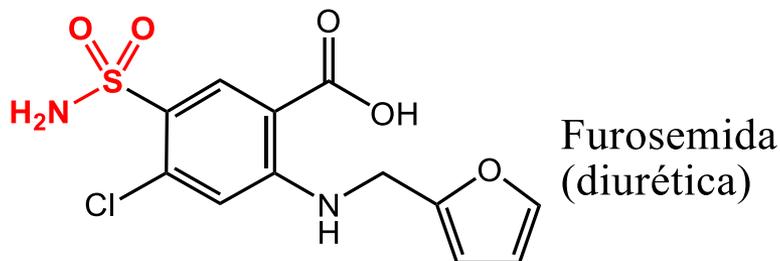
- ✓ Os estudos que QSAR em 1960 com Hansch foram um marco nesta área. Grande expansão com a evolução de métodos e computadores a partir de 1980. vHTS na década de 90.
- ✓ Vantagem: baixo custo de manutenção. Rápido teste e geração de novas hipóteses.
- ✓ Limitação: Dependência dos ensaios biológicos.



# Classificação dos fármacos

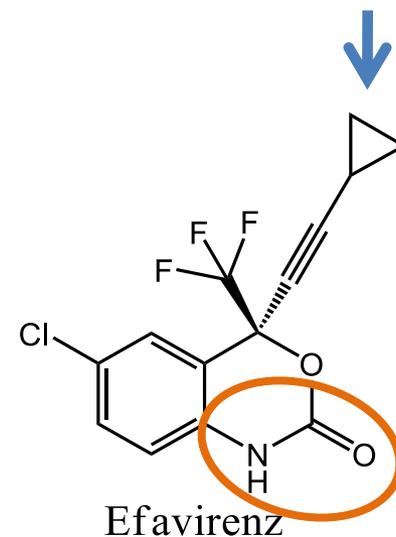
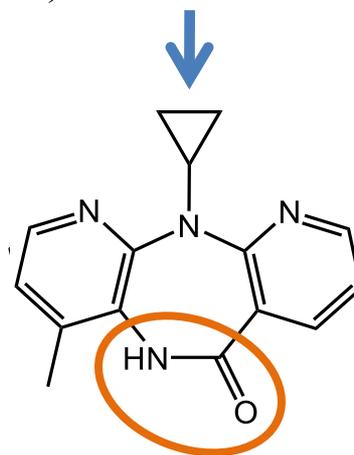
*Problema: a classificação é falha em diversos casos.*

✓ Várias classes de fármacos possuem sulfonamidas na estrutura:



✓ Fármacos anti-HIV (NNRTI):

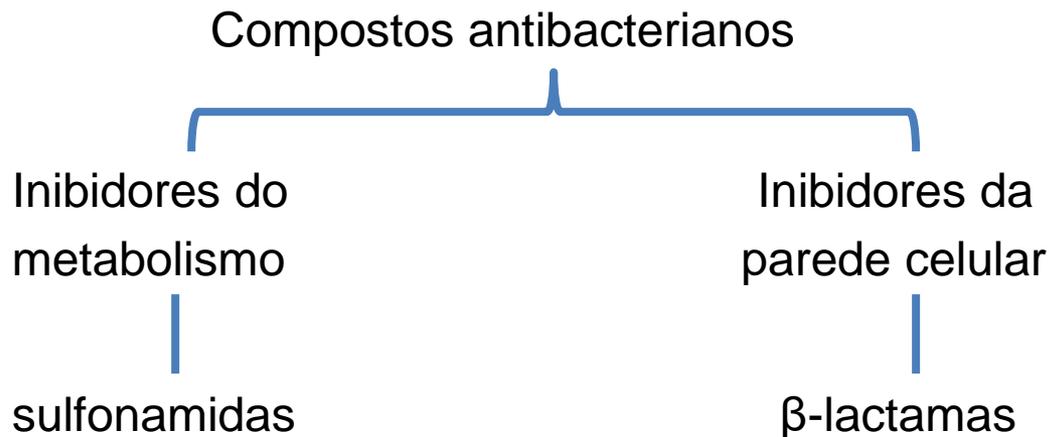
Alguma correlação entre as estruturas?



# Classificação dos fármacos

- ✓ De acordo com a patologia/atividade farmacológica:

*Vantagem: pode ser usada em todos os casos.*



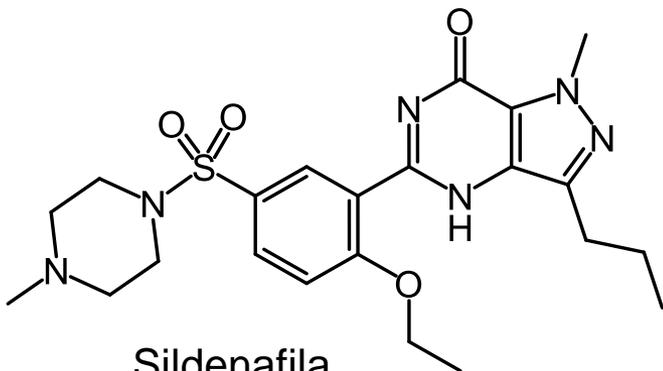
*Desvantagem: Relação entre estrutura-atividade é mais complexa*

- ✓ É a mais comumente empregada atualmente.

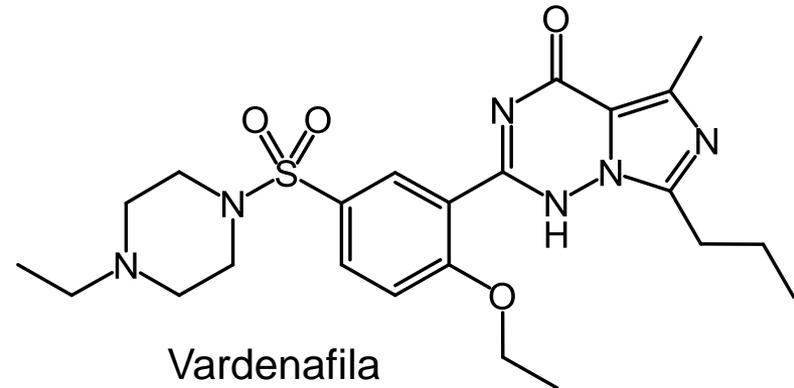
# Descoberta do composto bioativo

## Reposicionamento de fármaco & *me-too*

- ✓ O *me-too* é considerado como uma cópia terapêutica de um fármaco conhecido.
- ✓ Vantagem: Reduzidos riscos para pesquisa. A nova molécula apresenta propriedades farmacológicas pré-otimizadas.
- ✓ Limitação: Inovação química limitada e possibilidade de observar resistência cruzada ou efeitos colaterais similares.



Sildenafil  
(Viagra®)



Vardenafil  
(Levitra®)

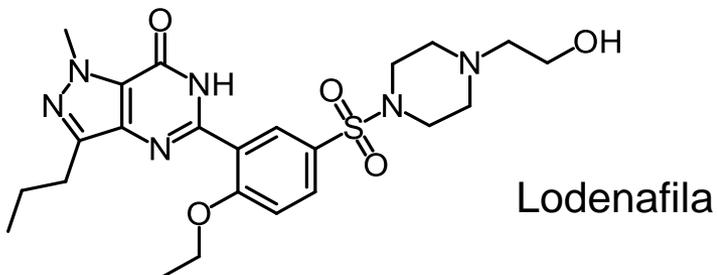
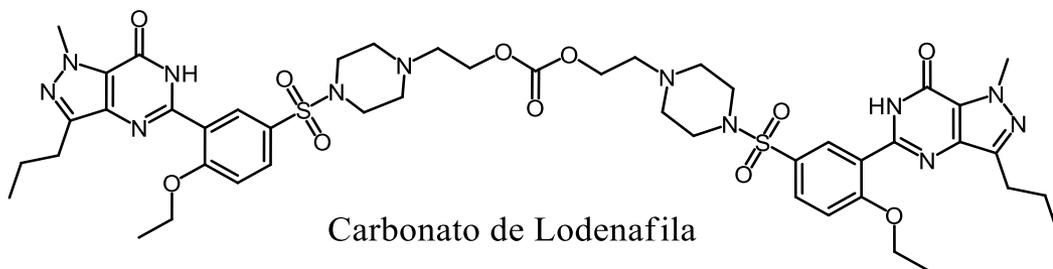
# A indústria brasileira

Exemplos: Helleva<sup>®</sup> (Cristália)

e Acheflan<sup>®</sup> (Aché)



Disfunção erétil



Inflamação



$\alpha$ -humuleno

*Cordia Verbenacea* DC  
alfa-humuleno

7 anos de estudo  
Custos ~ R\$ 15 milhões

# Outras propriedades de interesse

---

- ✓ Solubilidade
- ✓ Acidez/basicidade e a ionização
- ✓ Estabilidade química
- ✓ Dissociação da formulação farmacêutica