

# ***LATENCIAÇÃO***

# SUMÁRIO

- **HISTÓRICO**
- **PRINCÍPIOS DA LATENCIAÇÃO**
- **OBJETIVOS DA LATENCIAÇÃO**
- **TIPOS DE FORMAS LATENTES**
- **PLANEJAMENTO RACIONAL DE FORMAS LATENTES**
- **AVANÇOS DA LATENCIAÇÃO**

# *HISTÓRICO*



# *HANS BUNDGAARD*

Danish University of Pharmaceutical  
Sciences – Kopenhagen- Denmark

**(1945-1992)**

**CONTRIBUIÇÃO  
IMPORTANTE À  
LATENCIAÇÃO**

**(mais do que 300 artigos  
Especialmente sobre latenciação)**

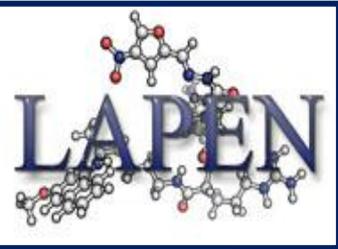
# *ANDREJUS KOROLKOVAS*

Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo

1925-1996

**INTRODUÇÃO  
DA  
LATENCIAÇÃO  
NO BRASIL**





**ELIZABETH IGNE FERREIRA**

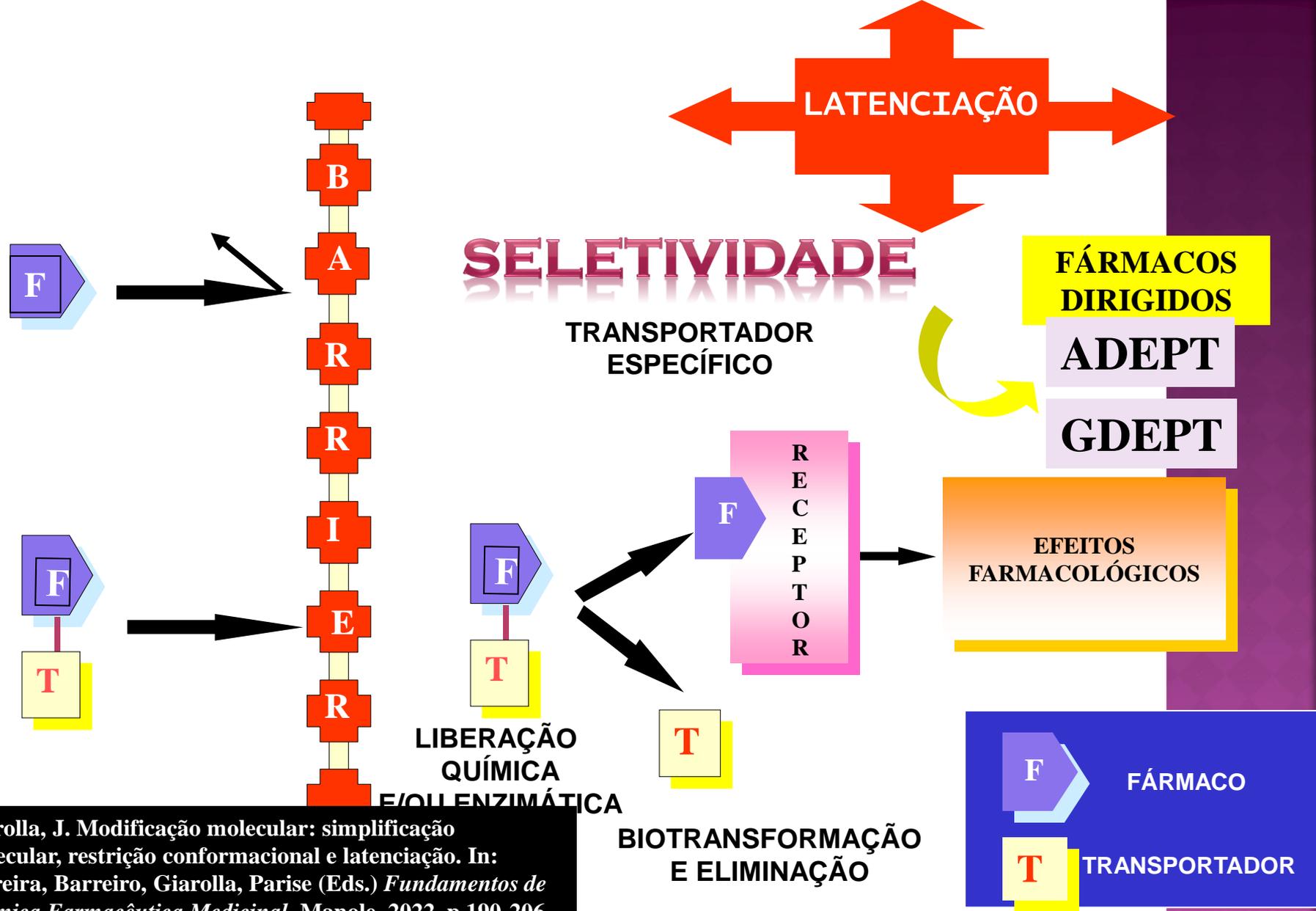
**JEANINE GIAROLLA VARGAS**



**ANDREJUS KOROLKOVAS (1925-1996)**

**mestres  
doutores  
pós-doutores  
Iniciação Científica  
Moléculas ativas em DN**

# *PRINCÍPIOS DA LATENCIAÇÃO*



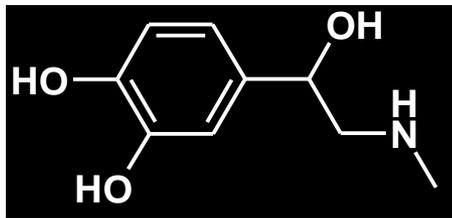
Giarolla, J. Modificação molecular: simplificação molecular, restrição conformacional e latênciação. In: Ferreira, Barreiro, Giarolla, Parise (Eds.) *Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal*, Manole, 2022. p.190-206.  
 Chung, Ferreira *Quím. Nova* 22(1999)75.  
 Chung *et al. Rev.Bras.Cienc.Farm.* 41(2005)155.  
 Silva *et al. Mini Rev. Med. Chem.* 5(2005)893.  
 Chung *et al. Molecules.* (2008)

A large crowd of people is gathered around a massive wooden Trojan Horse in front of a stone city wall. The scene is set in a bright, sunny environment, likely a historical reenactment or a festival. The Trojan Horse is the central focus, with many people touching it and looking at it with interest. The background shows a large stone building with columns, suggesting an ancient city setting.

***LATENCIAÇÃO***

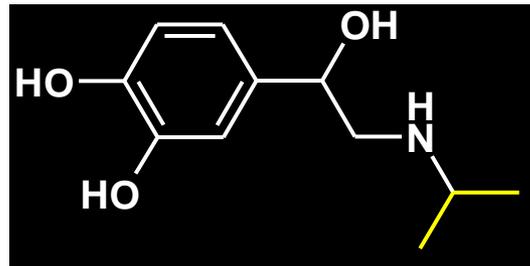
# DIFERENÇAS ENTRE ANÁLOGO E PRÓ-FÁRMACO

## PROTÓTIPO



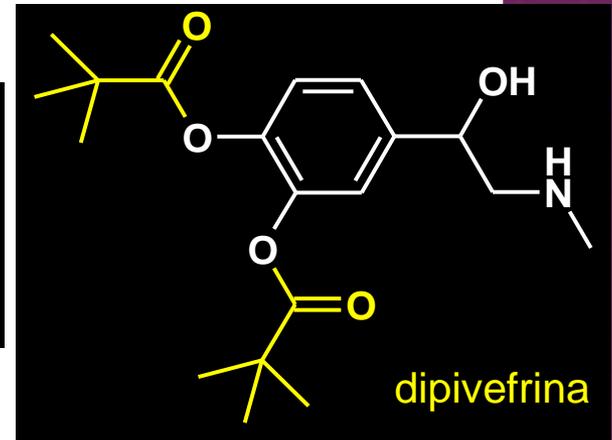
EPINEFRINA

## ANÁLOGO



isoprenalina

## PRÓ-FÁRMACO



dipivefrina

Transportador

não

sim

Atividade

ativo *per se*

conversão *in vivo*

Objetivo

melhorar afinidade  
pelo receptor

melhorar propriedades  
biofarmacêuticas

Síntese

difícil

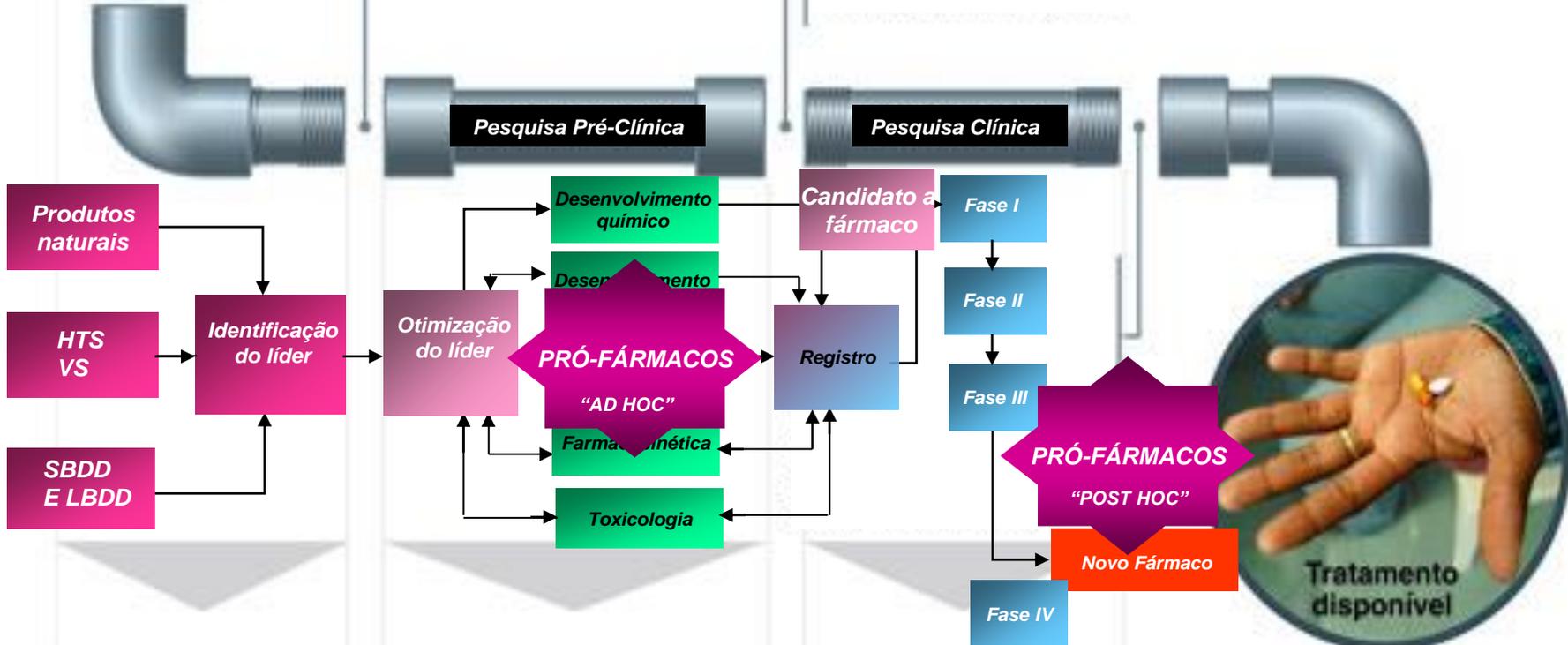
mais fácil

# PIPELINE DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

5 A 7% DOS FÁRMACOS APROVADOS NO MUNDO – PRÓ-FÁRMACOS  
~15% TODOS OS NOVOS FÁRMACOS APROVADOS EM 2001 E 2002 – PRÓ-FÁRMACOS

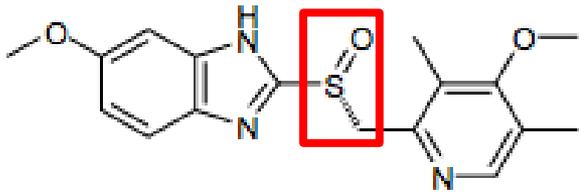


Pesquisa Básica

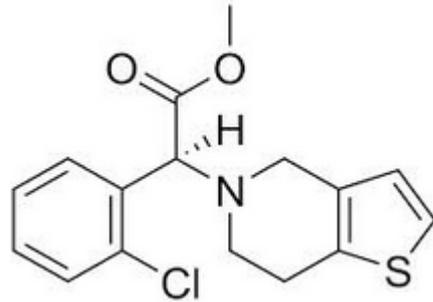


Tratamento disponível

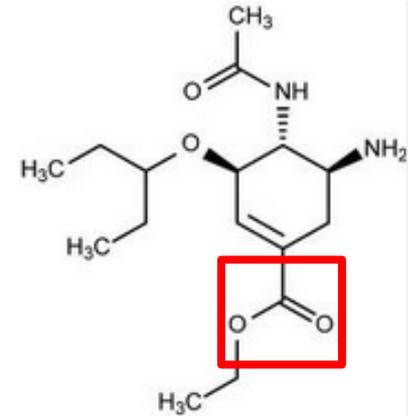
# PRÓ-FÁRMACOS TOP-SELLING (2009)



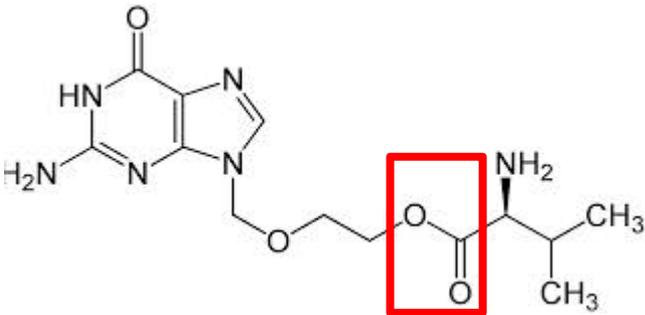
**esomeprazol**  
(Nexium)



**clopidogrel**  
(Plavix)



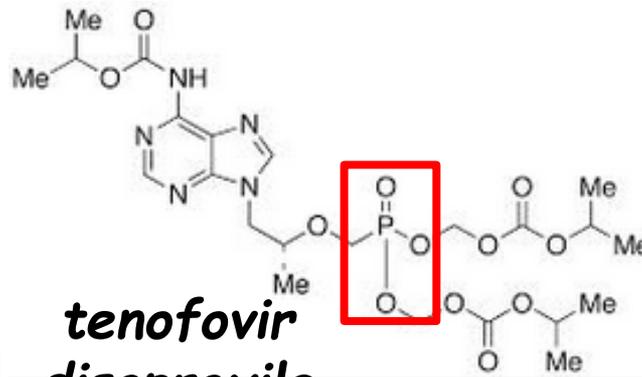
**oseltamivir**  
(Tamiflu)



**valaciclovir**  
(Valterx)



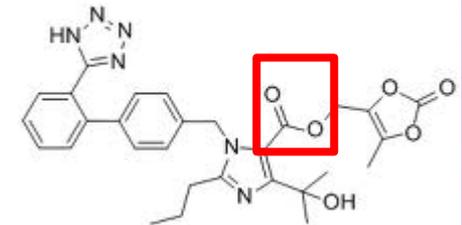
GlaxoSmithKline



**tenofovir**  
**disoproxila**  
(Atripla)



Bristol-Myers  
Squibb Company

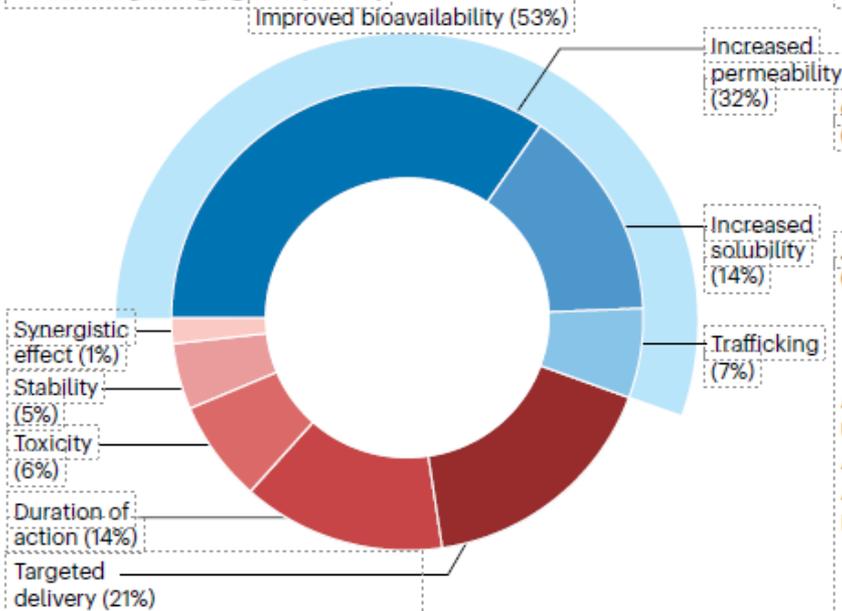


**olmesartana**  
**medoxomil**  
(Benicar)

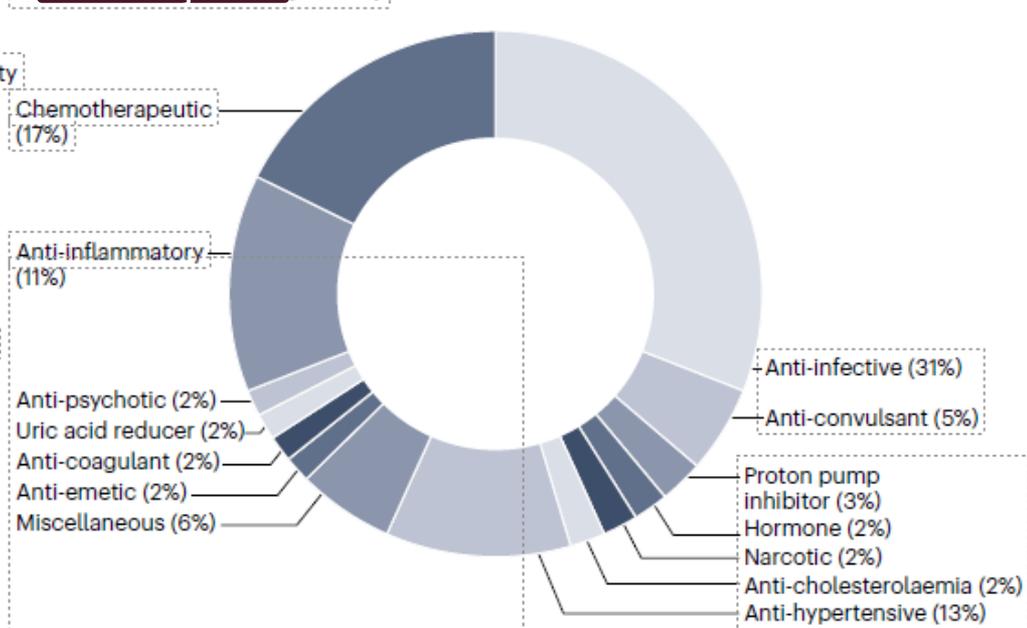


# Caracterização dos pró-fármacos recentemente aprovados

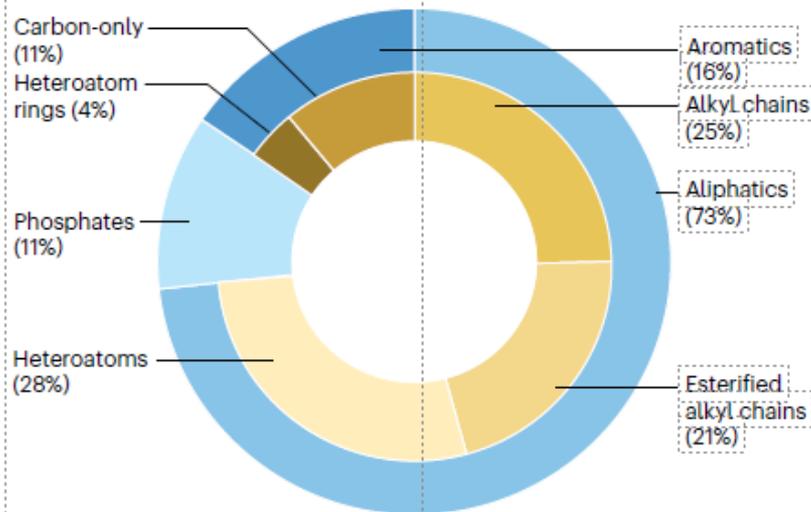
## a **objetivos** (n = 95)



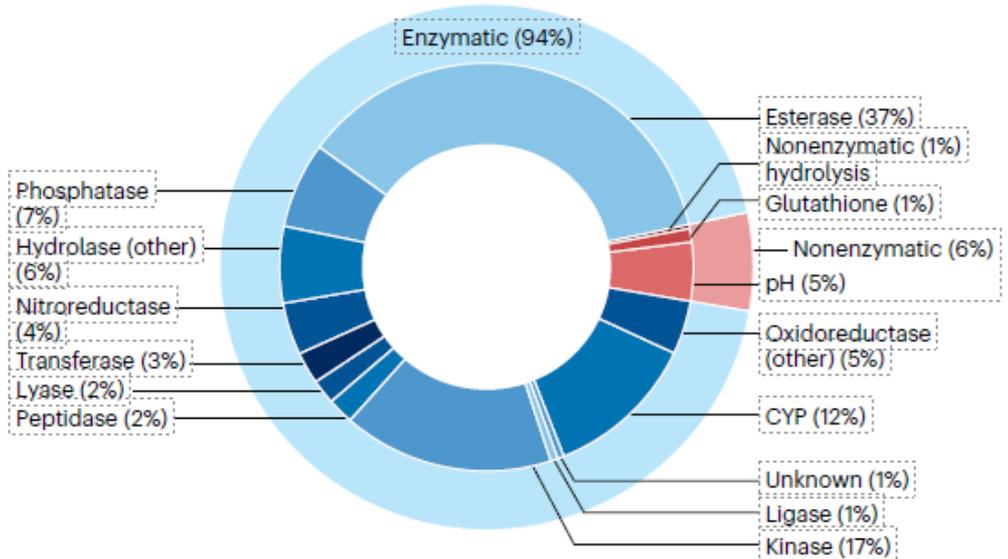
## b **indicações** (n = 186)



## c **transportadores** (n = 116)



## d **biotransformação** (n = 197)



# FASES DA AÇÃO DE UM FÁRMACO

DOSE



DESINTEGRAÇÃO DA FORMA FARMACÊUTICA

DISSOLUÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

**FASE FARMACÊUTICA**



**FÁRMACO DISPONÍVEL  
PARA ABSORÇÃO**

ABSORÇÃO  
DISTRIBUIÇÃO  
BIOTRANSFORMAÇÃO  
EXCREÇÃO

**FASE FARMACOCINÉTICA**



**FÁRMACO DISPONÍVEL  
PARA A AÇÃO**

INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR



**FASE FARMACODINÂMICA**

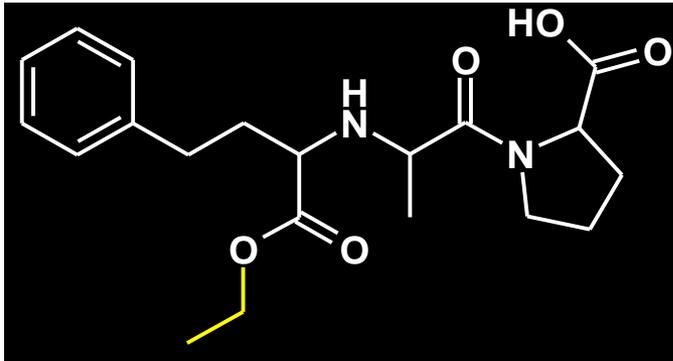
**EFEITO**

# *TIPOS DE FORMAS LATENTES*

## SEGUNDO WERMUTH (1984)

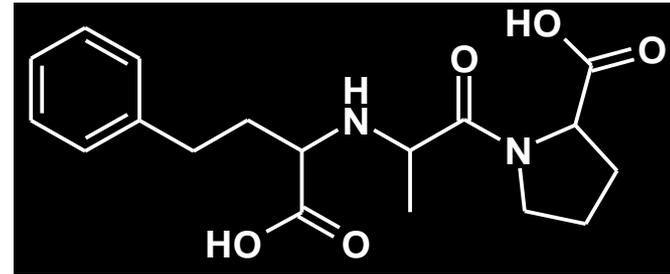


# PRÓ-FÁRMACO CLÁSSICO



ENALAPRIL

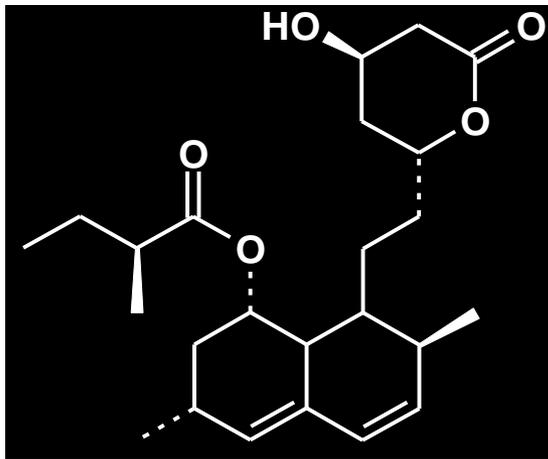
anti-hipertensivo  
inibidor da ECA



ENALAPRILATO

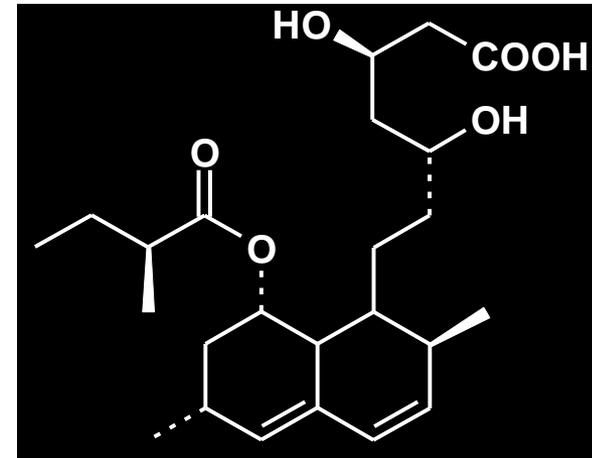
pobre absorção pela  
administração oral

# BIOPRECURSOR



LOVASTATINA

abertura do anel



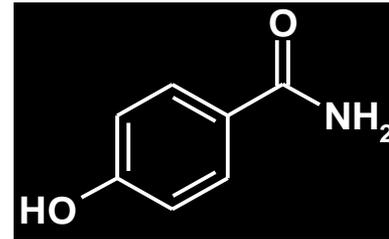
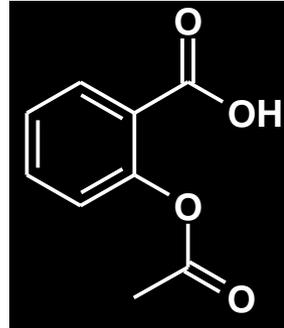
forma ativa

# DIFERENÇAS ENTRE PRÓ-FÁRMACO E BIOPRECURSOR

CARACTERÍSTICA	PRÓ-FÁRMACO	BIOPRECURSOR
Transportador	sim	não
Lipofilicidade	fortemente modificada	levemente modificada
Bioativação	hidrolítica	oxidativa ou reductiva
Catálise	química ou enzimática	somente enzimática

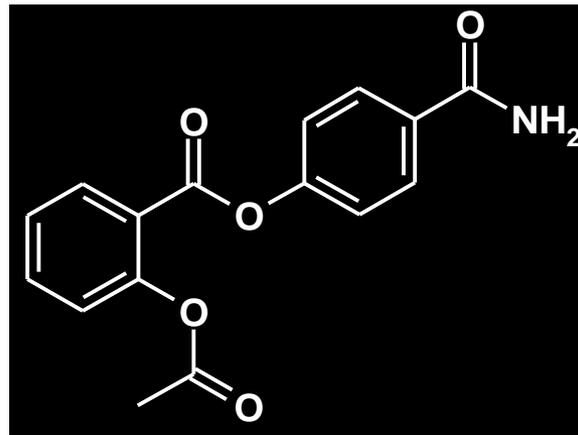
# PRÓ-FÁRMACO RECÍPROCO

ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO



PARACETAMOL

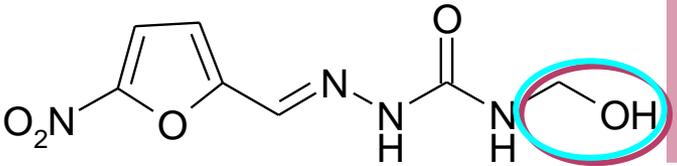
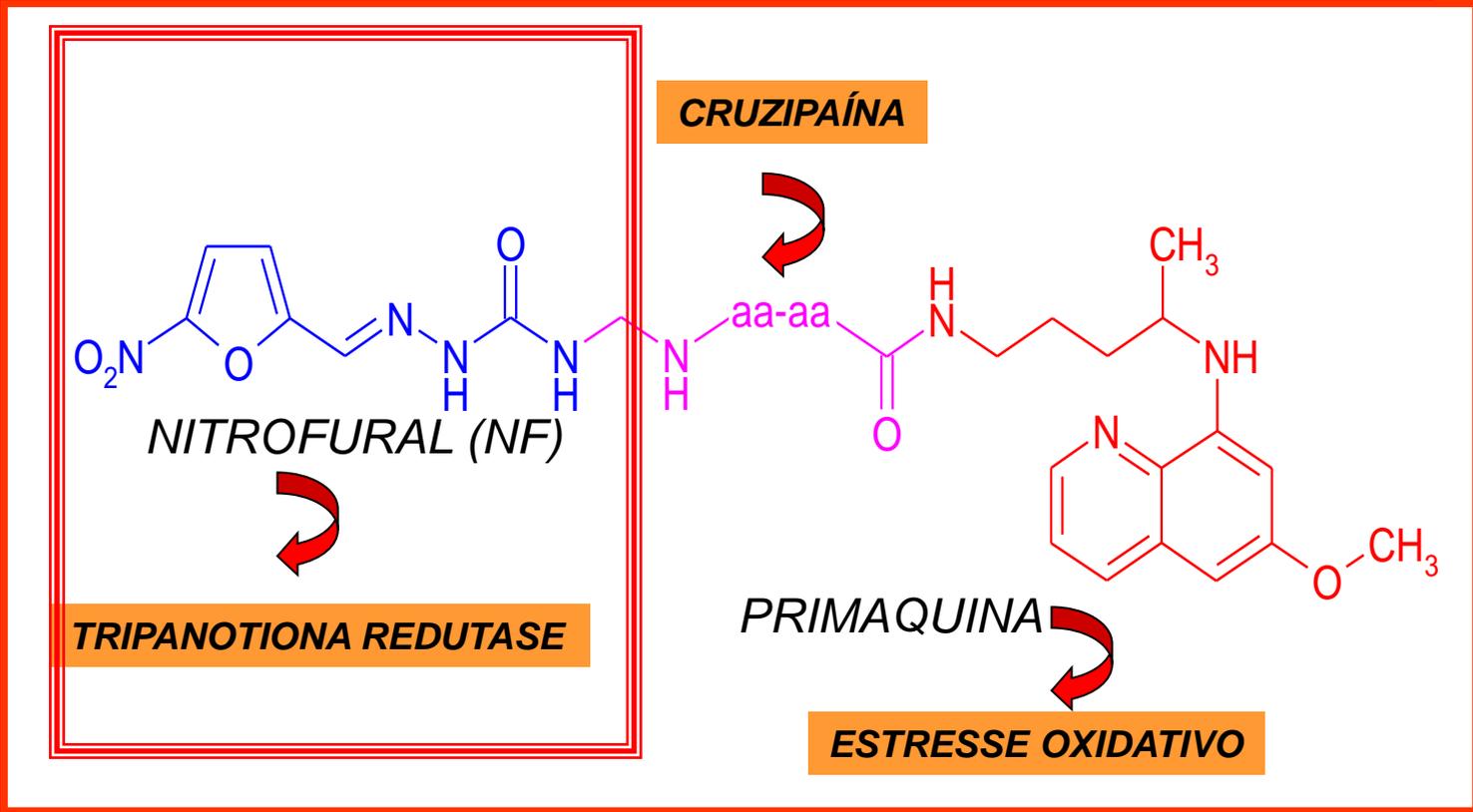
↓ toxicidade  
do grupo ácido



↓ dose

PRÓ-FÁRMACO

# BASE DO NOSSO PROJETO – PRÓ-FÁRMACO RECÍPROCO



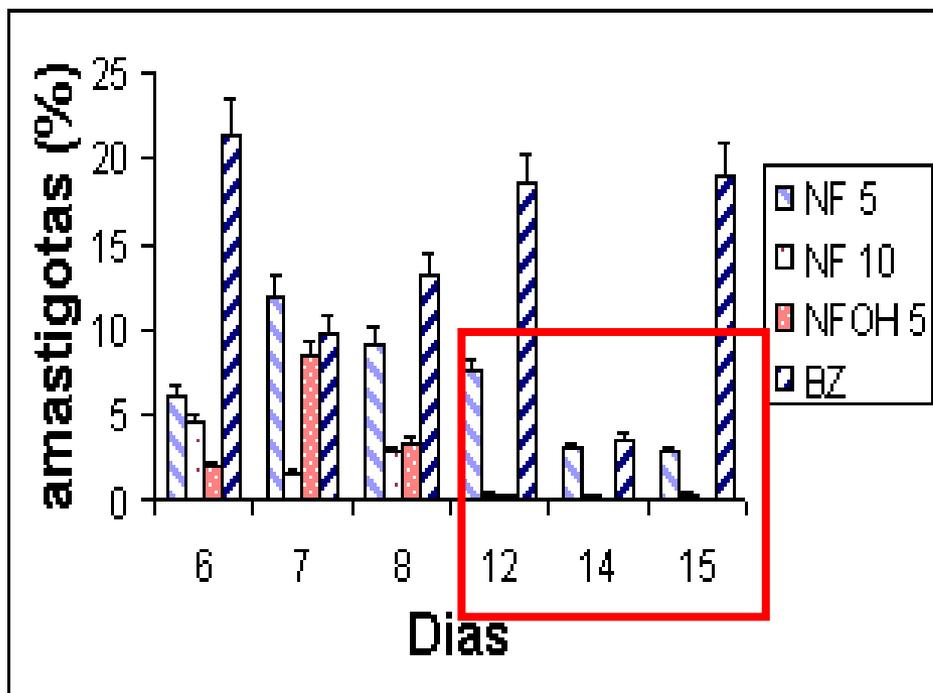
**NFOH**

(CHUNG, 1996)

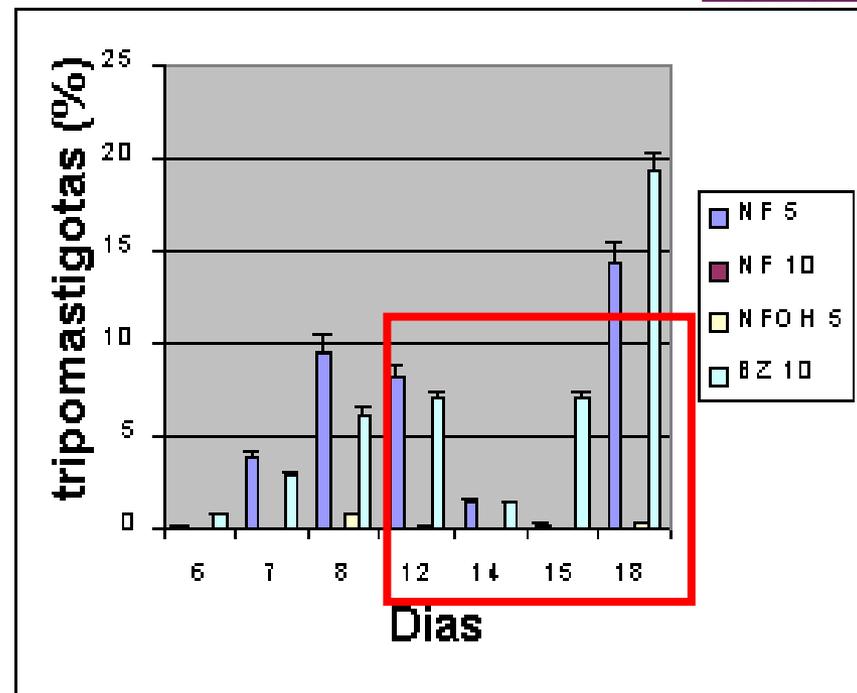
## BASE DO NOSSO PROJETO – PRÓ-FÁRMACO RECÍPROCO

### • Atividade do NFOH/NF, BDZ

#### Amastigotas



#### Tripomastigotas



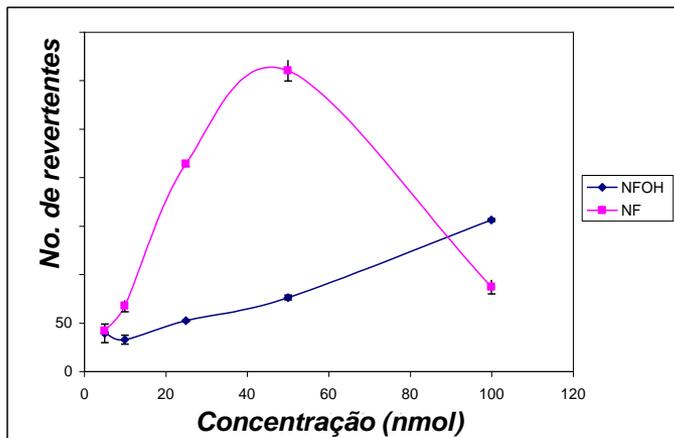
# BASE DO NOSSO PROJETO – PRÓ-FÁRMACO RECÍPROCO

## ATIVIDADE *IN VIVO*

# NFOH

*Teste de toxicidade aguda  
em camundongos  
vias oral e intraperitoneal*

*Mutagenicidade quatro vezes menor que o NF*



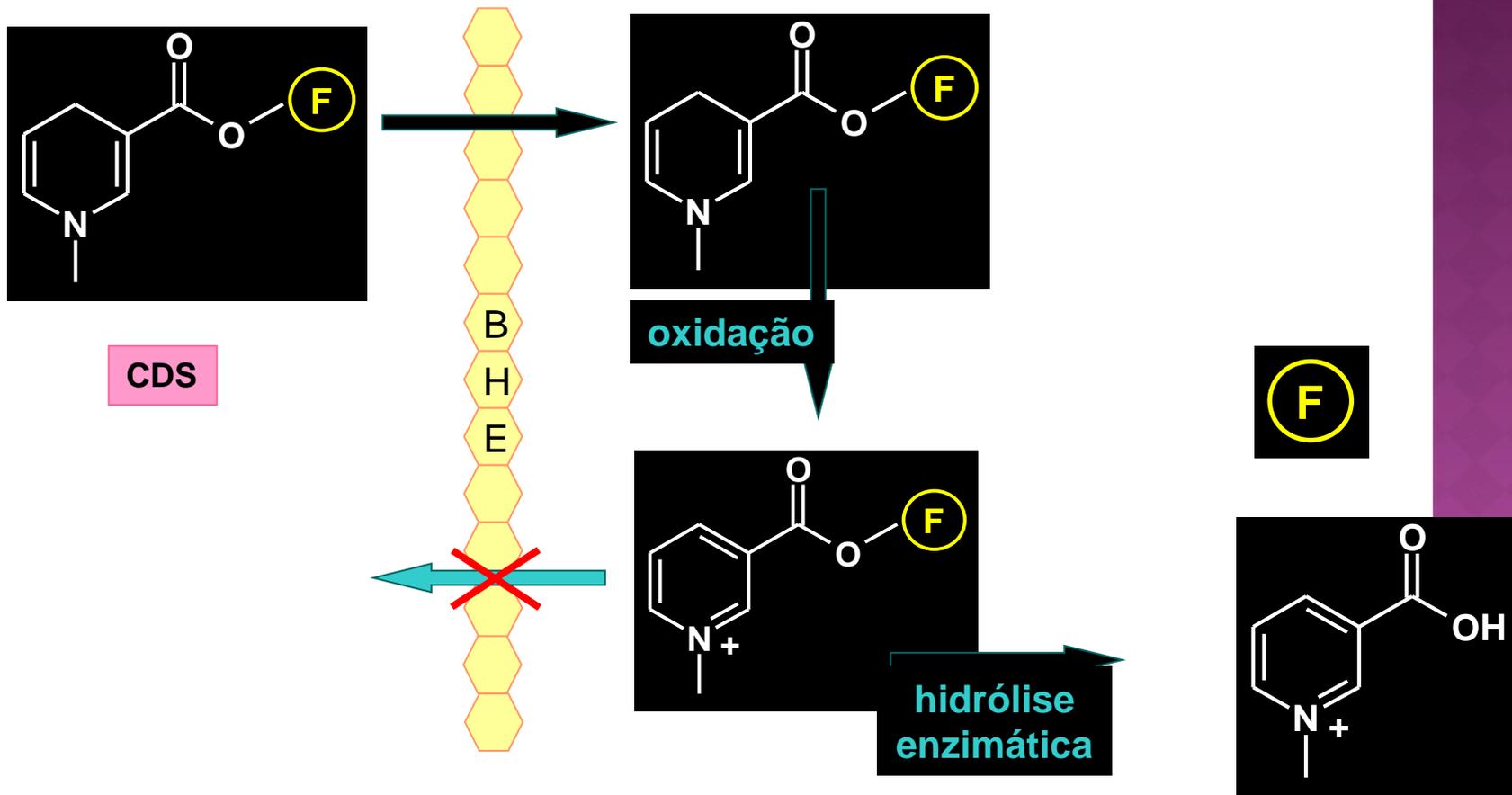
*DL50 > 2.000 mg/kg*

*DL50 > 197,2 mg/kg*

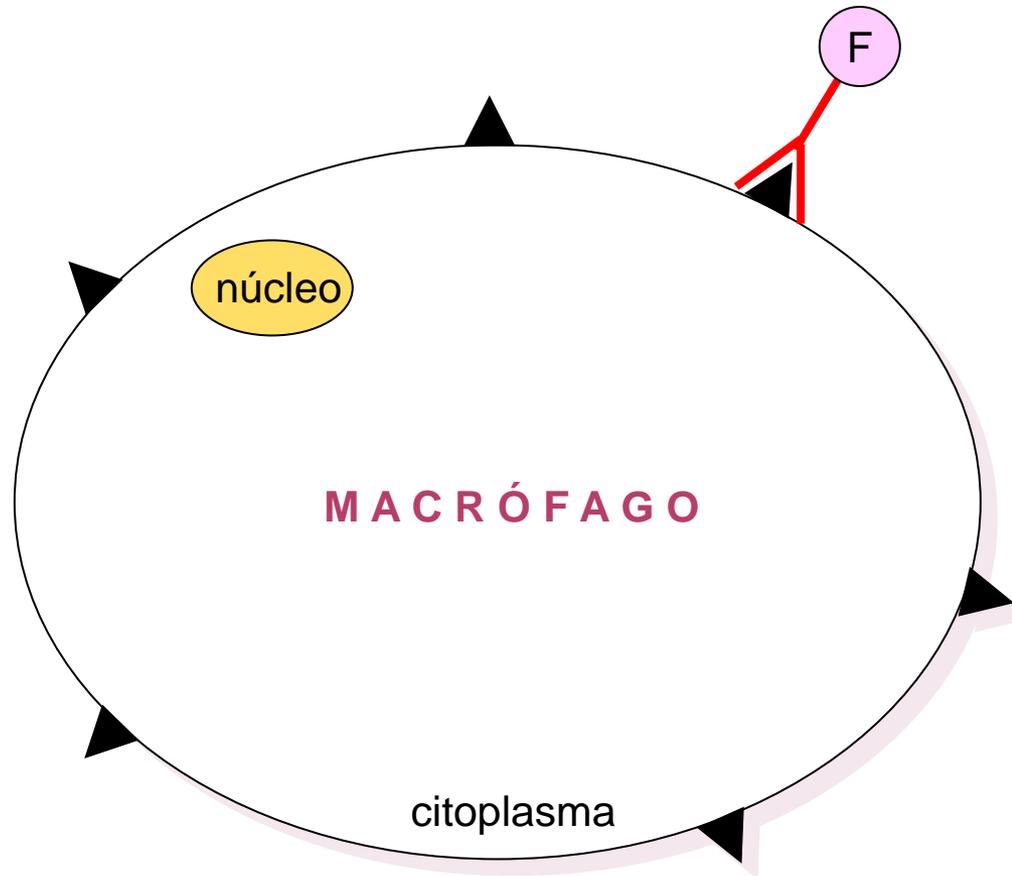
GUIDO et al. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, v. 22, n. 2, p. 319-333, 345-425, 2001; Scarim et al., *Drug & Drug Candidates*, v.1, p.43-55, 2022; Santos et al. *Frontiers in Chemistry*, v.9, p.734983, 2022; *Int.ernational Joournal of Molecular Science*, v.22, p.6930, 2021.

NF

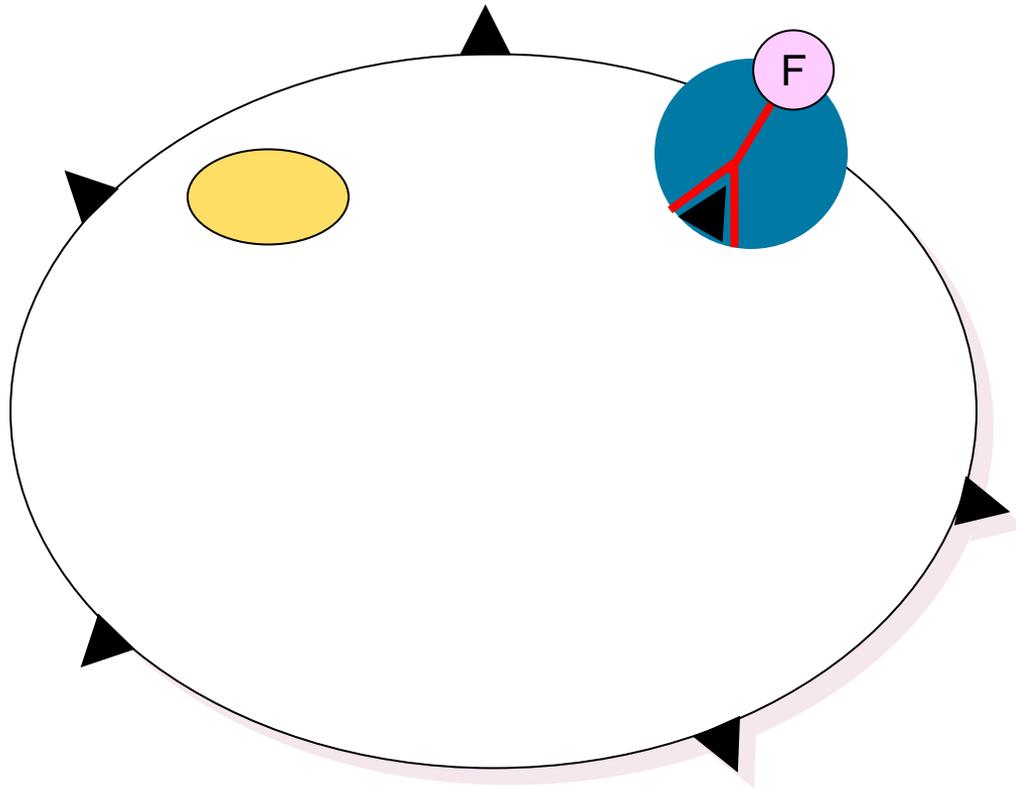
# PRÓ-FÁRMACO MISTO



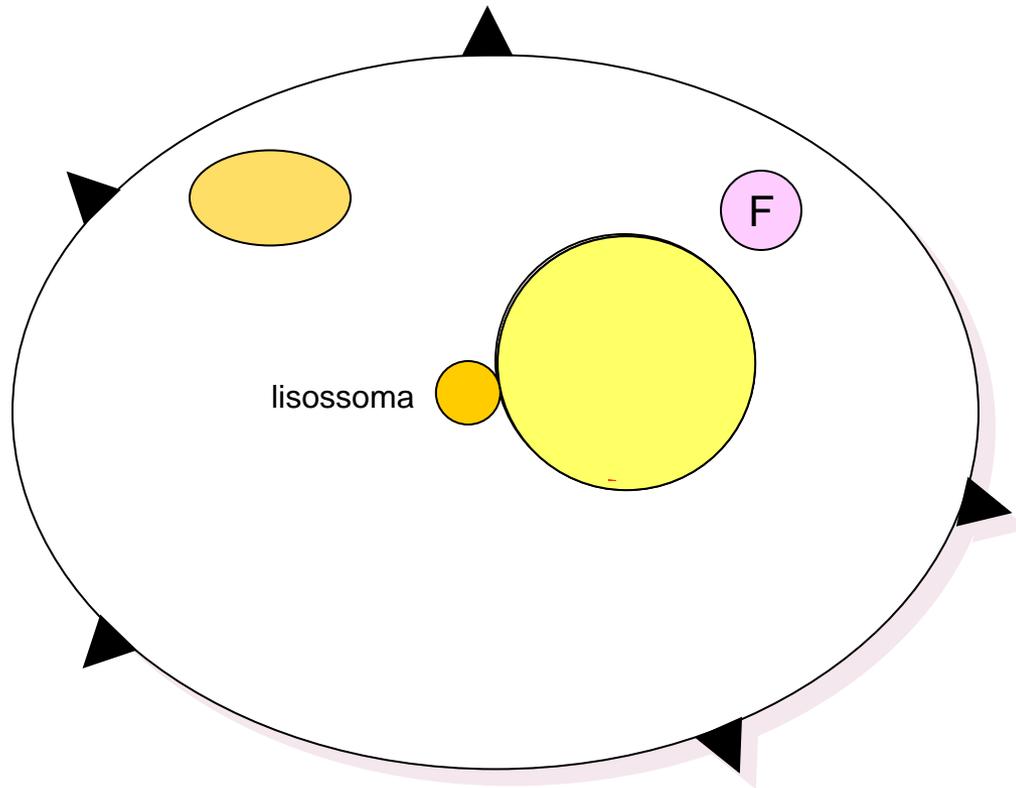
# FÁRMACO DIRIGIDO



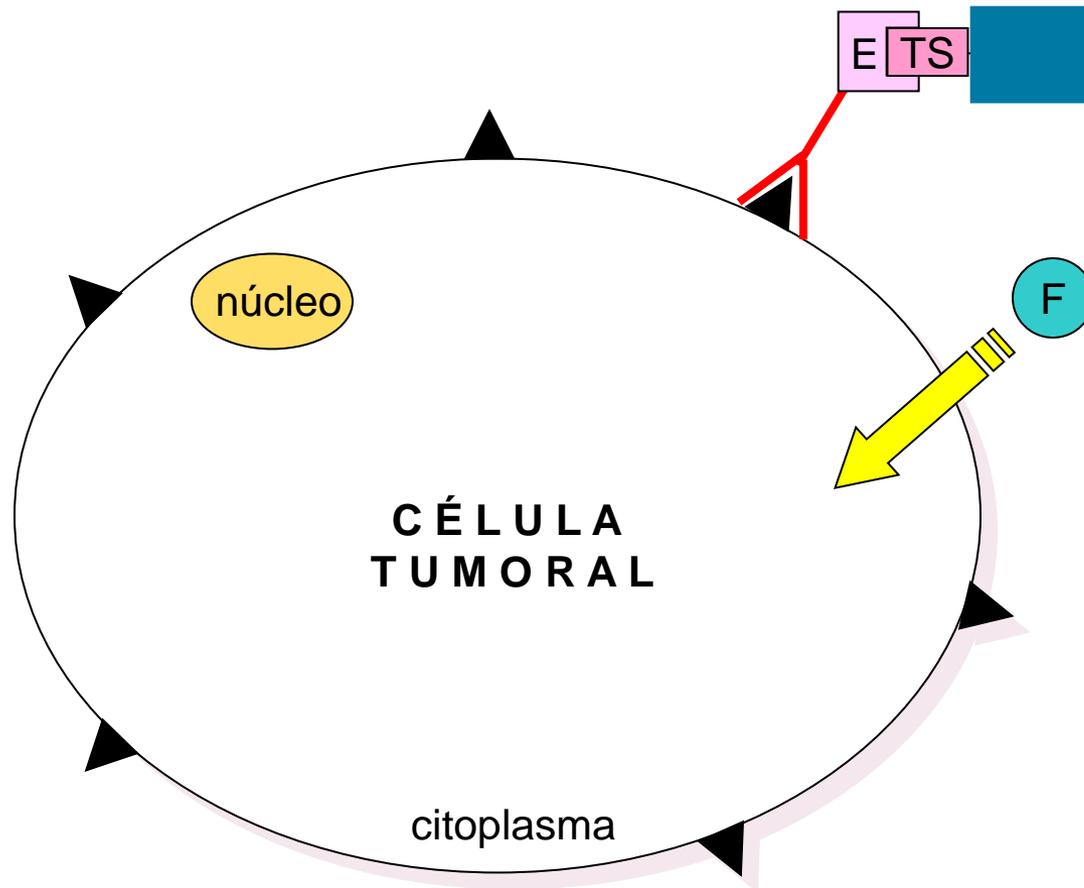
# FÁRMACO DIRIGIDO



# FÁRMACO DIRIGIDO



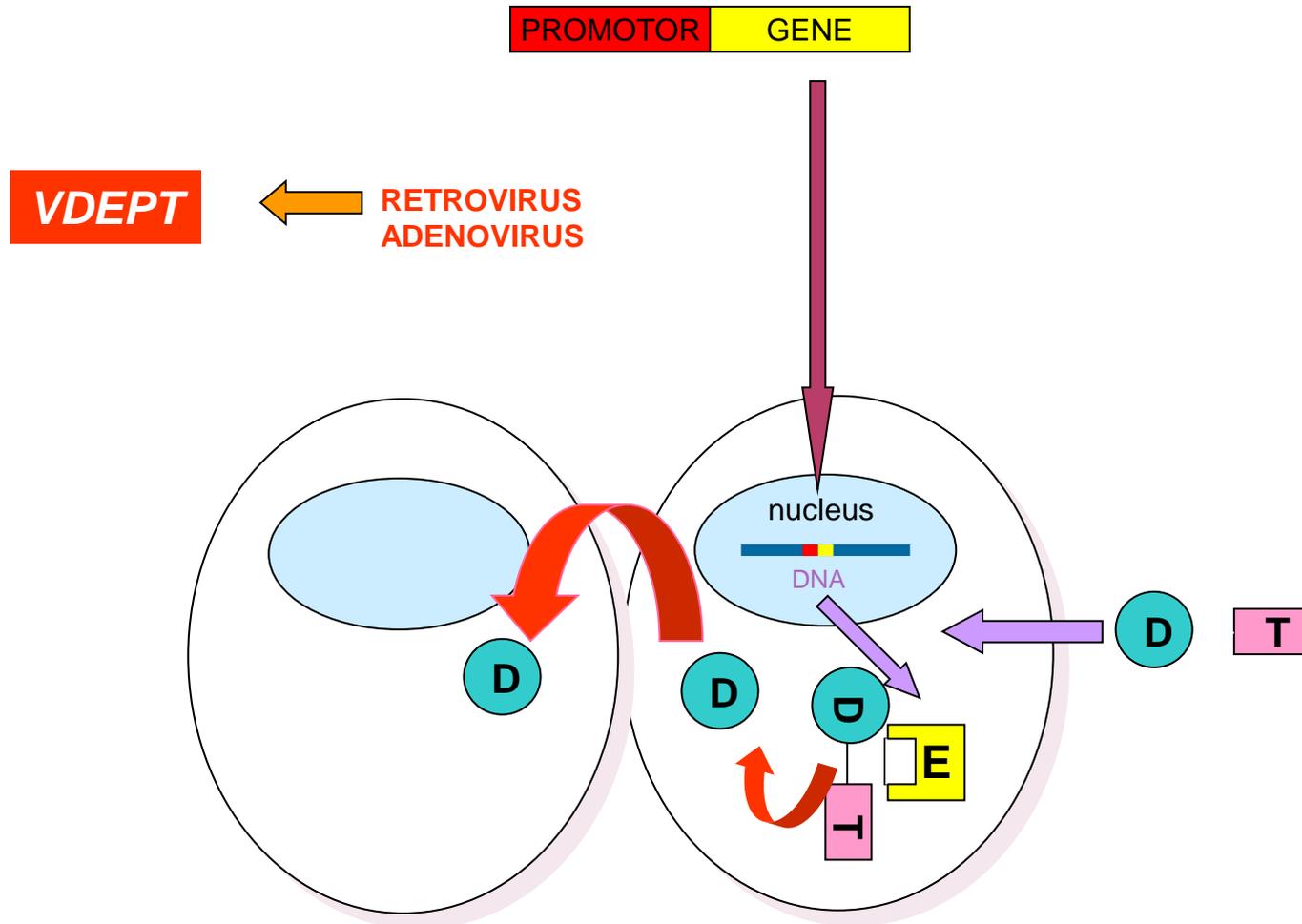
# ANTIBODY-DIRECTED ENZYME PRODRUG THERAPY (ADEPT)



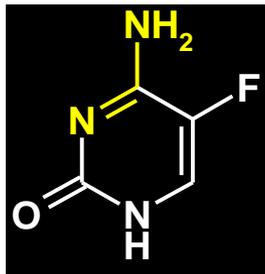


# GDEPT

## GENE-DIRECTED ENZYME PRODRUG THERAPY

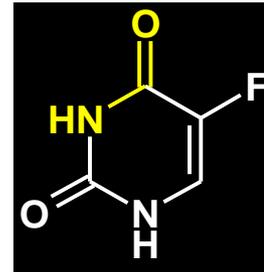


# GDEPT



5-fluorocitosina

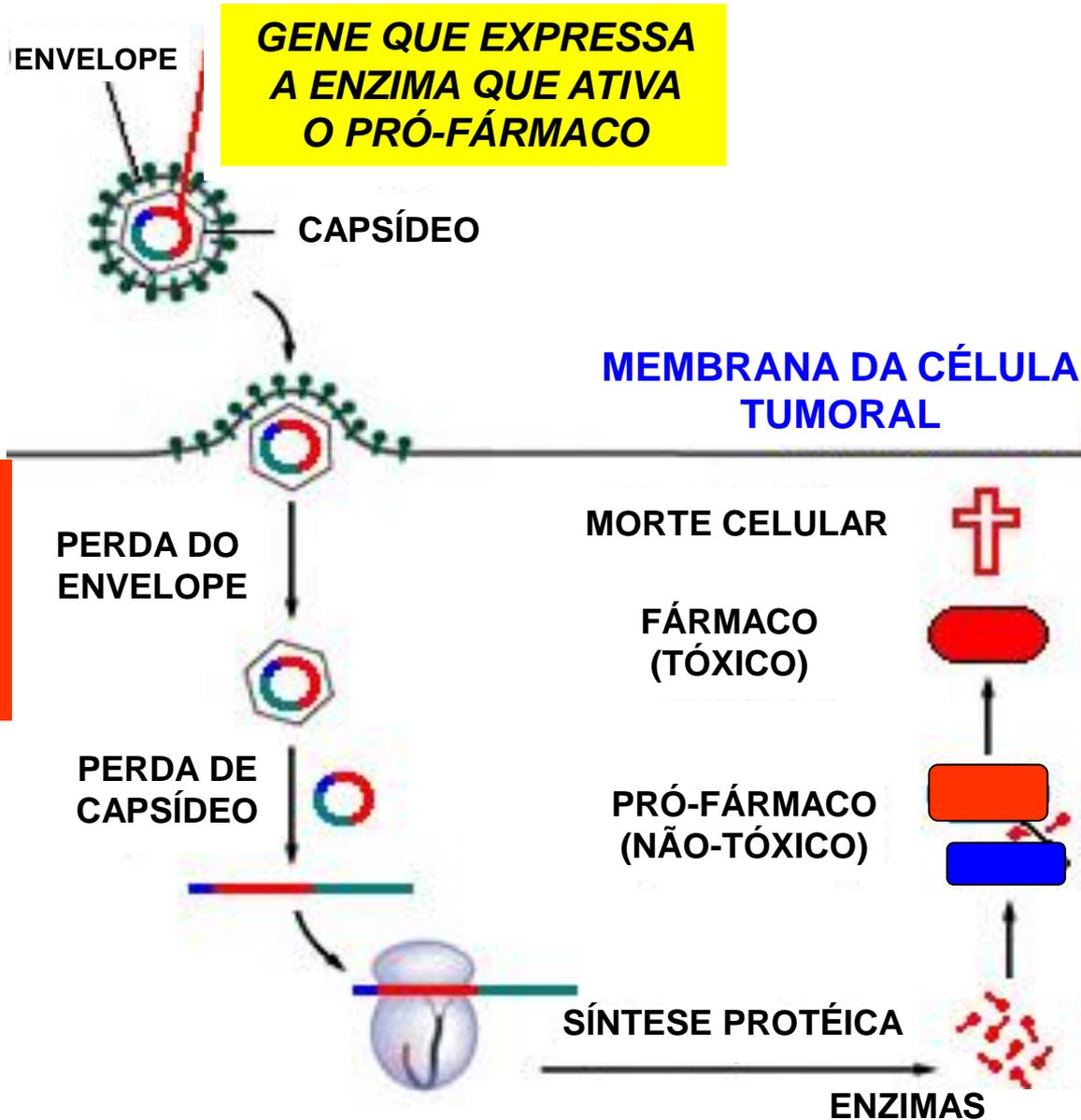
citosina  
desaminase



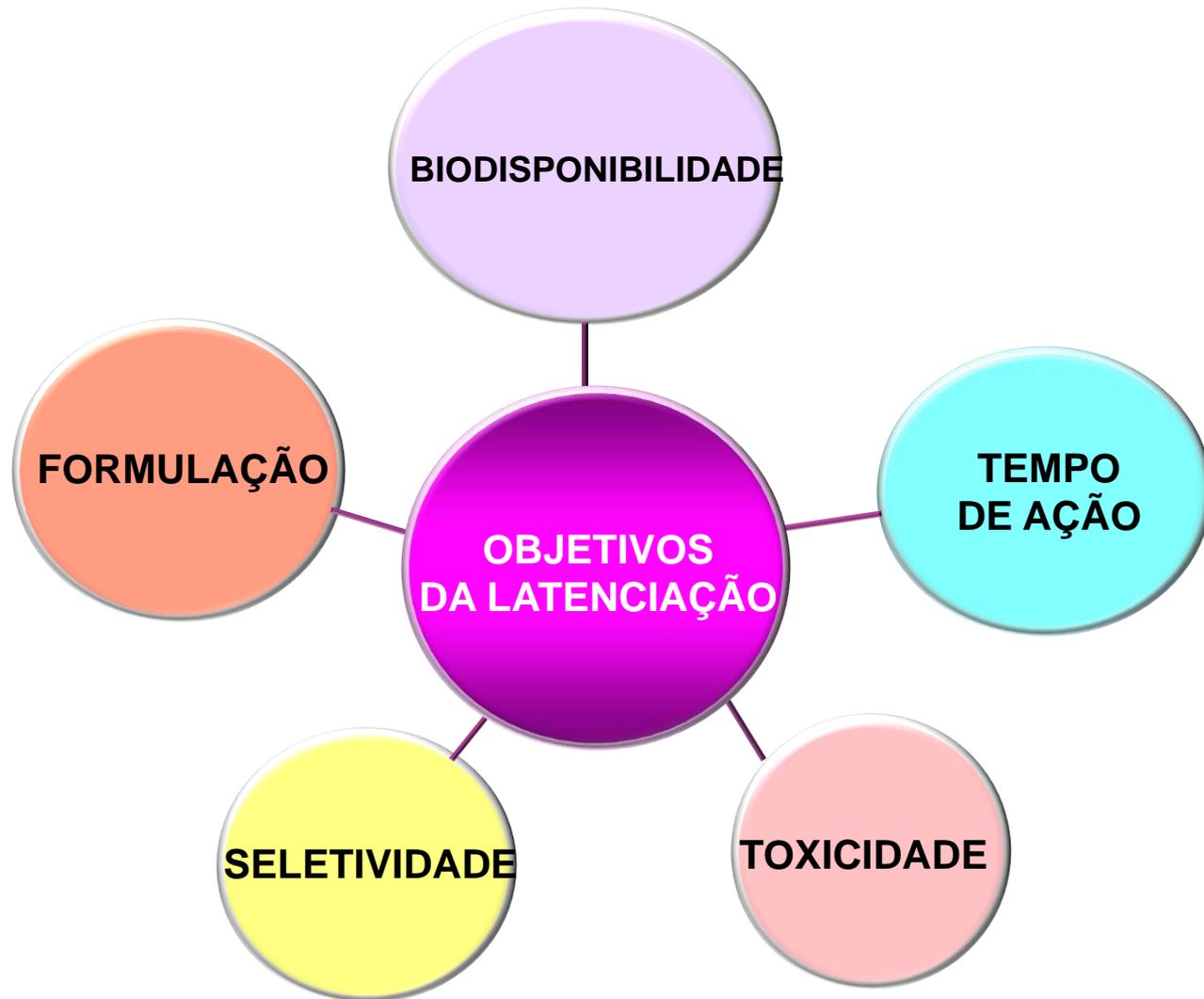
FLUORURACILA

antimetabólito

**VDEPT**  
**VIRUS-DIRECTED ENZYME**  
**PRODRUG THERAPY**



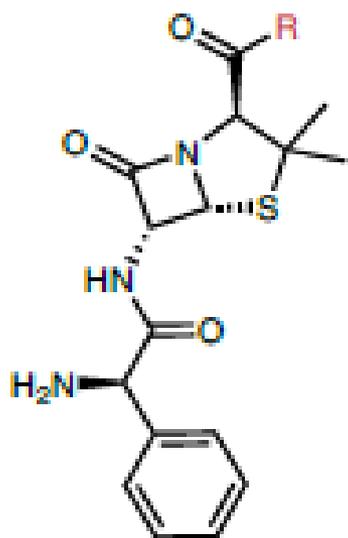
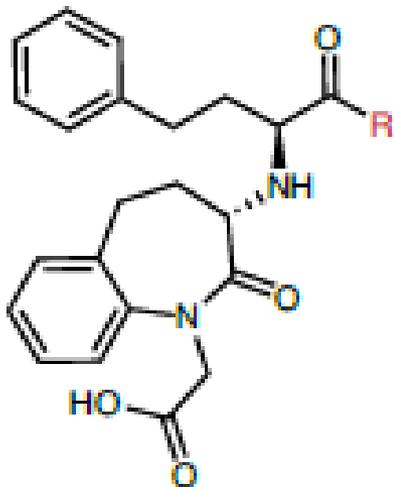
# *OBJETIVOS DA LATENCIAÇÃO*





**BIODISPONIBILIDADE**

**AUMENTO DE PERMEABILIDADE**



**HIDROXETILA**



**Benazepril**

*Inibidor da ECA*

**Esterase**



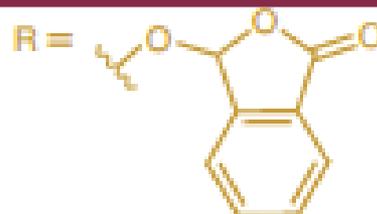
**BENAZEPRILATO**

**HIDROXETILCARBONATO DE ETILA**



**BACAMPICILINA**

**HIDROXILISOBENZOFURANONA**



**TALAMPICILINA**

**PIVALATO DE HIDROXIMETILA**



**PIVAMPICILINA**

**Esterase**



*Antibiótico beta-lacâmico*

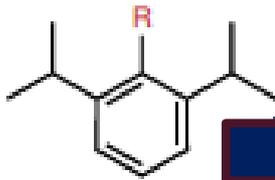
**AMPICILINA**

**BIODISPONIBILIDADE**

**AUMENTO DE SOLUBILIDADE**

*fosfato de hidroximetila*

*N*-(3-acetoxipropil)-*N*-metilamino carboximetila



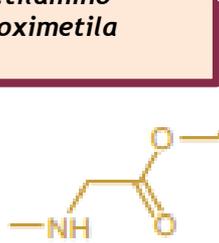
**FOSPROPOFOL**

**fosfatase**



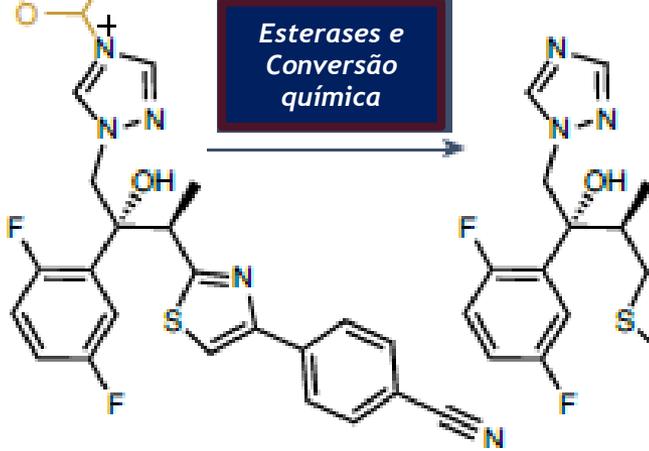
**PROPOFOL**

*Anestésico geral*



**ISAVUCONAZONIO**

*Esterases e Conversão química*



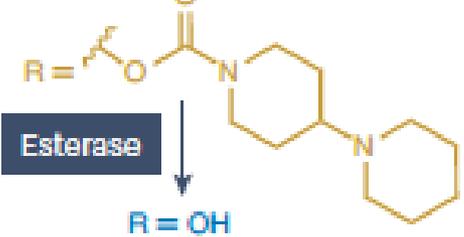
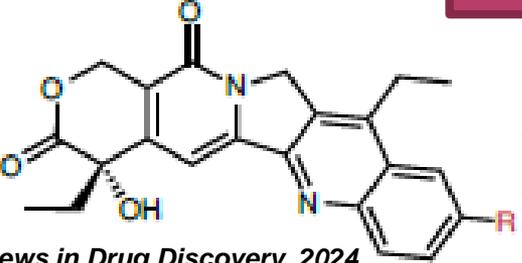
**ISAVUCONAZOL**

*Antifúngico*

*ácido bipiperidina carboxílico*

*Antineoplásico*

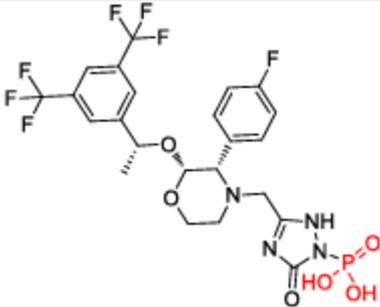
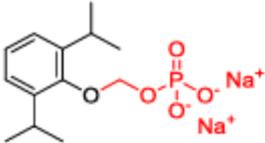
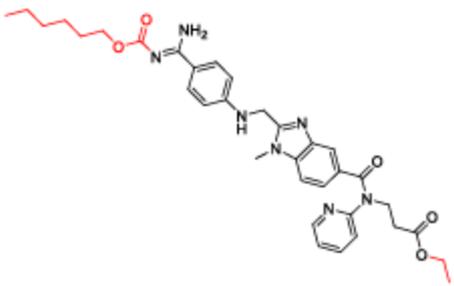
**IRINOTECANO**



**Esterase**

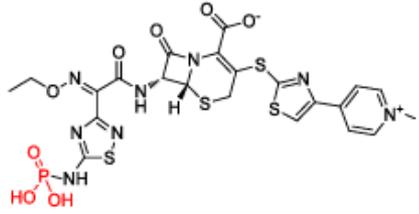
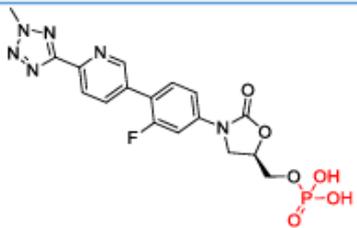
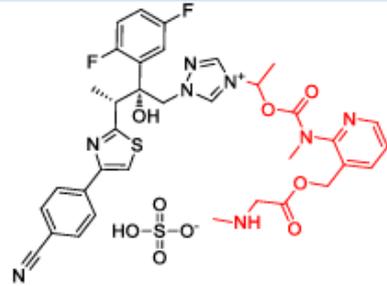
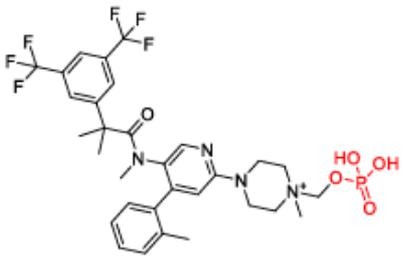


**Tabela** Pró-fármacos aprovados pelo FDA na última década (2008-2018), visando ao aumento da solubilidade como principal propriedade otimizada (CLAS et al., 2014; RAUTIO et al., 2018; SANCHES, FERREIRA, 2019).

Pró-fármaco (nome comercial)	Estrutura química (transportador em destaque)	Ano de liberação	Indicação	Propriedade aprimorada
Fosaprepitane dimeglumina (Emend®)		2008	Prevenção de náuseas e vômito provenientes da quimioterapia	Solubilidade em água
Fospropofol dissódico (Lusedra®)		2008	Anestesia (sedativo- agente hipnótico)	Solubilidade em água
Mesilato de etexilato de dabigatrana (Pradaxa®)		2010	Tromboembolismo	Solubilidade e permeabilidade

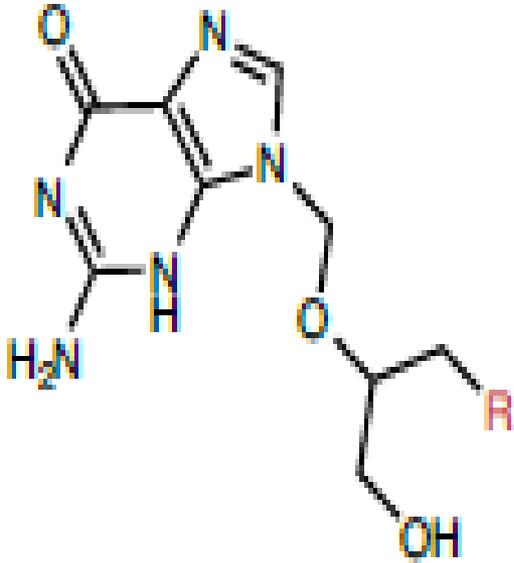
Sanches, Ferreira, *International Journal of Pharmaceutics*, v.568, p.118498, 2019; In: *Health Ageing & Longevity*, Springer, 2020, p.123-154.

Tabela Pró-fármacos aprovados pelo FDA na última década (2008-2018), visando ao aumento da solubilidade como principal propriedade otimizada (CLAS et al., 2014; RAUTIO et al., 2018; SANCHES, 2019) (continuação).

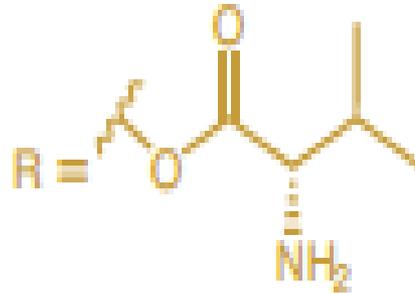
Pró-fármaco (nome comercial)	Estrutura química (transportador em destaque)	Ano de liberação	Indicação	Propriedade aprimorada
Ceftarolina fosamil (Teflaro®)		2010	Pneumonia ou infecções de pele	Permeabilidade e solubilidade
Fosfato de tedizolida (Sivextro®)		2014	Infecções de pele	Solubilidade em água
Sulfato de isavuconazônio (Cresemba®)		2015	Aspergilose invasiva ou mucormicose invasiva	Solubilidade em água
Fosnetupitante (Akyzneo®)		2018	Prevenção de náuseas e vômito provenientes da quimioterapia	Solubilidade em água

TRANSPORTE SELETIVO

BIODISPONIBILIDADE



valina



Valganciclovir

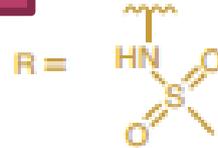
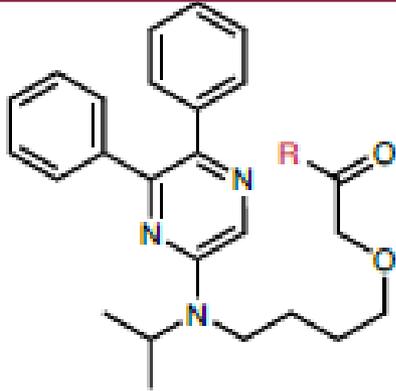
Esterase



Antiviral

Ganciclovir

## TEMPO DE AÇÃO



Selexipag

metanossulfonamida

carboxilesterase

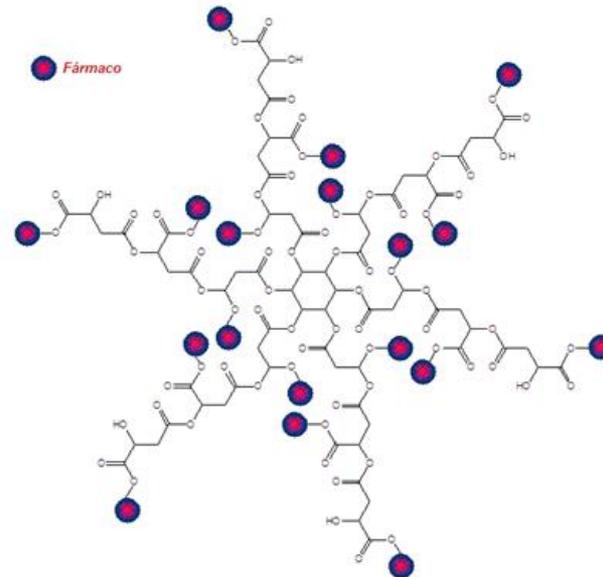


ACT-333679

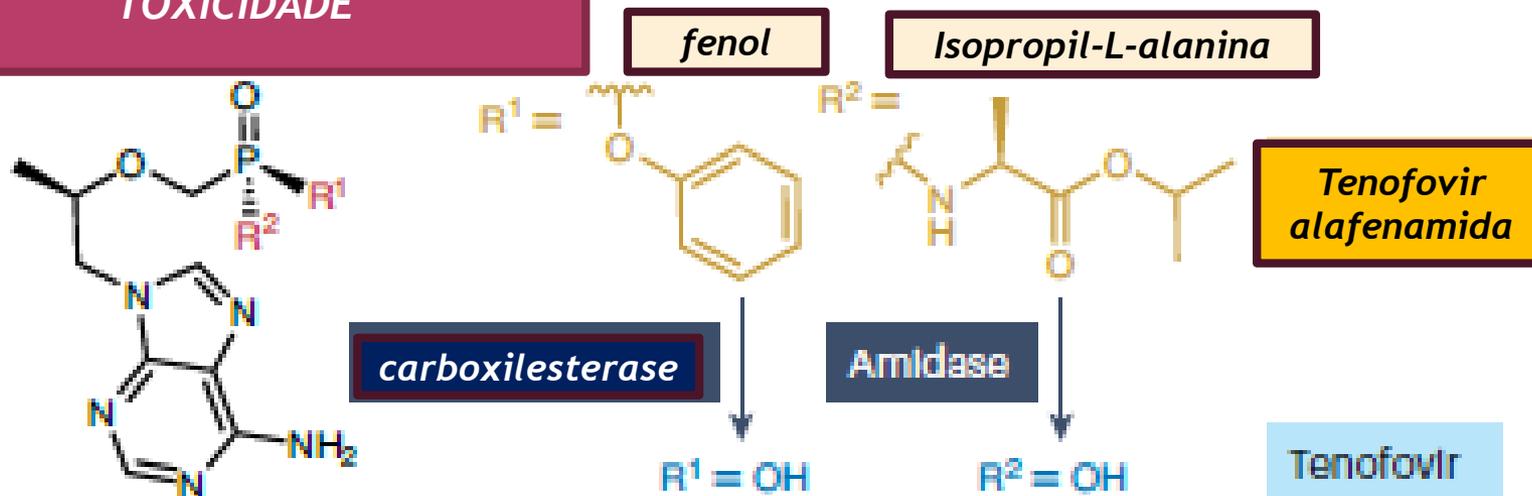
Dendrímeros

Polímeros

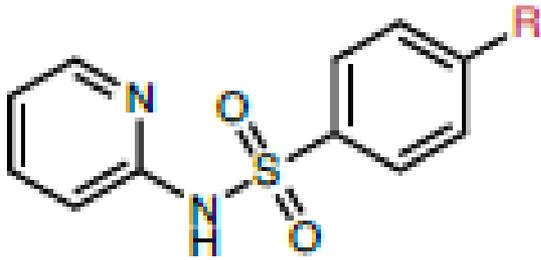
amido  
celulose  
quitosana  
dextrano



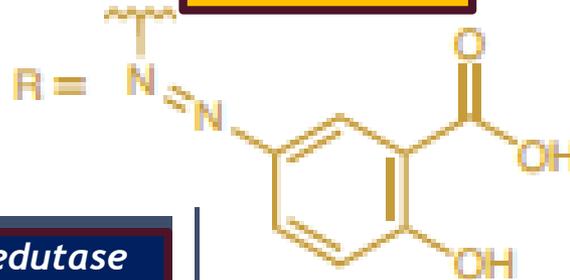
# TOXICIDADE



SELETIVIDADE



mesalamina



sulfasalazina

Azorredutase  
bacteriana



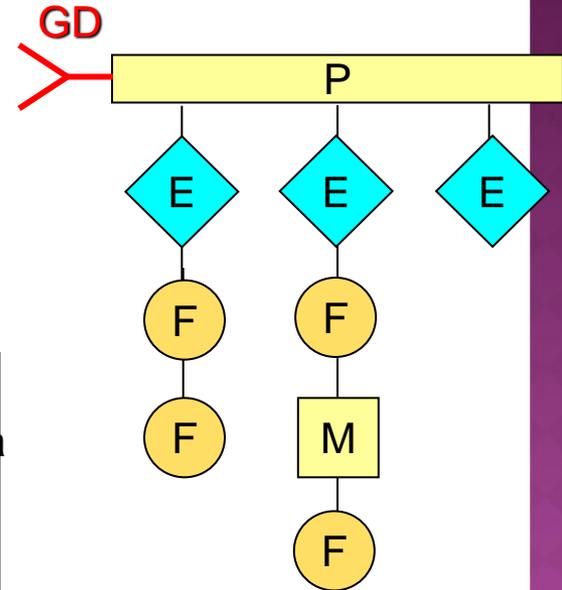
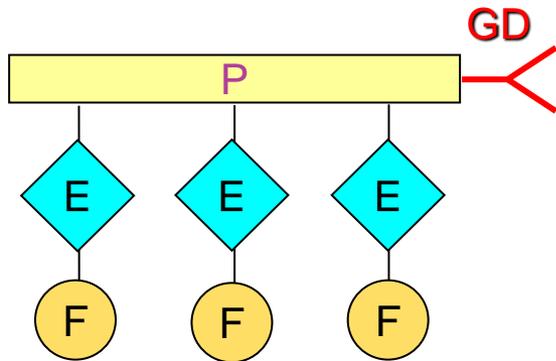
Colite, doença de Crohn

sulfapiridina

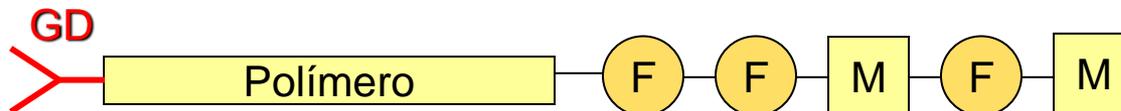
SELETIVIDADE AVANÇADA

**FÁRMACOS DIRIGIDOS  
ADEPT  
GDEPT**

# FÁRMACO DIRIGIDO



LEGENDA  
P = cadeia polimérica  
M = monômero  
GD = grupo diretor  
E = espaçante  
F = fármaco

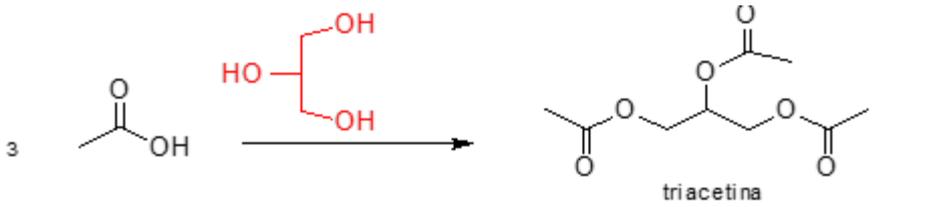
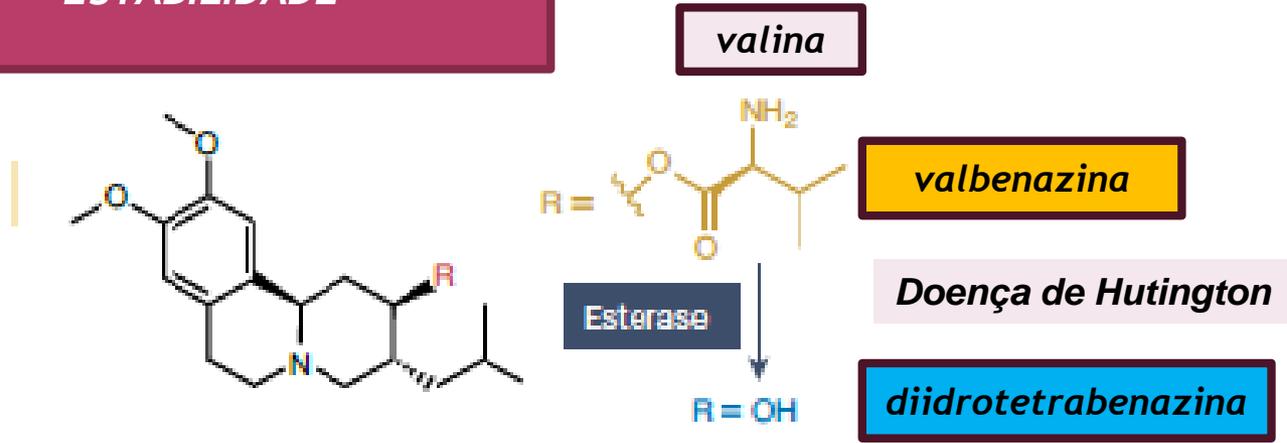


Propriedades organolépticas  
Via de administração

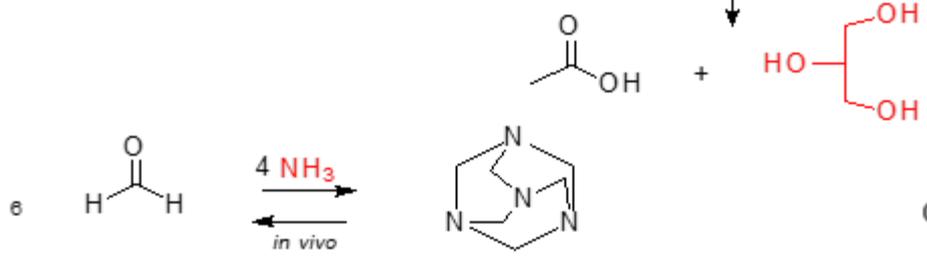
ESTABILIDADE



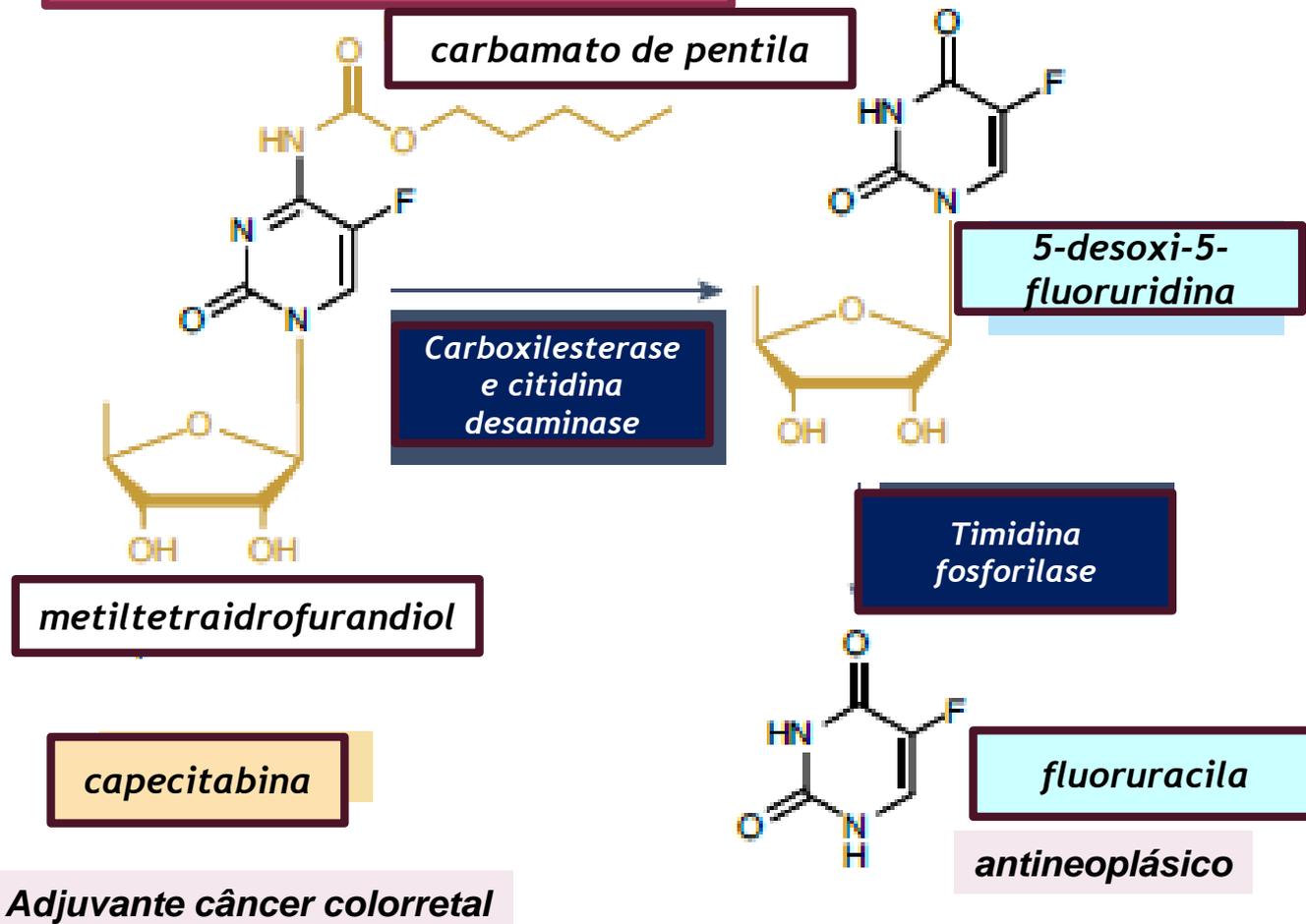
FORMULAÇÃO



Mudança de estado físico



## OBJETIVOS MÚLTIPLOS



***PLANEJAMENTO RACIONAL DE  
FORMAS LATENTES***

# PLANEJAMENTO RACIONAL DE FORMAS LATENTES

- 1. PROBLEMAS DO FÁRMACO** *FARMACÊUTICO  
FARMACOCINÉTICO*
- 2. FORMA DE RESOLUÇÃO**
- 3. TIPO MAIS ADEQUADO DE TRANSPORTADOR**
- 4. ENZIMAS ENVOLVIDAS**
- 5. GRUPOS FUNCIONAIS DISPONÍVEIS**
- 6. TIPO DE LIGAÇÃO MAIS ADEQUADO**

# Tipos de ligação entre fármaco e transportador

## FÁRMACO

## FORMA DE TRANSPORTE

F-COOH



ésteres

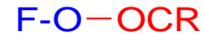


ésteres alfa-aciloxialquílicos



amidas

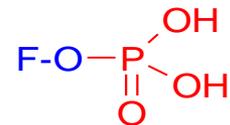
F-OH



ésteres



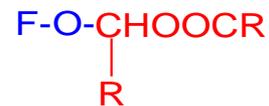
éster carbonato



éster fosfato



éteres

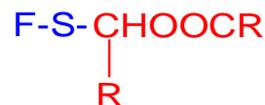


éteres alfa-aciloxialquílicos

F-SH



tioésteres



tioésteres



dissulfetos

# Tipos de ligação entre fármaco e transportador

FÁRMACO	FORMA DE TRANSPORTE	
F-NH <sub>2</sub>	F-NH-COR	amidas
	F-NH-COOR	carbamatos
	F-N=C(R)R'	iminas
	F-NH-CH=C(R)R'	enaminas
	F-NH-CH <sub>2</sub> N(COR)R	N-bases de Mannich
	F-NH-COOCHOCOR	derivados N-aciloxialcoxicarbonílicos
F-N(R)R'	F-N(R)C(R')CH(R'')CHOCOR	derivados N-aciloxialquílicos
F-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F-SO <sub>2</sub> N=C(R)OR	N-sulfonilimidatos
	F-SO <sub>2</sub> NH-CH <sub>2</sub> OR	derivados N-alcoximetílicos
F-NH ácido	F-CON(R)-CH <sub>2</sub> NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	N-bases de Mannich
	F-CON(R)-CH <sub>2</sub> OH	N-metilóis
	F-CON(R)-CH(R <sub>1</sub> )CHOCOR <sub>2</sub>	derivados N-aciloxialquílicos

# PRINCIPAIS LIGAÇÕES F-T DE ACORDO COM OS OBJETIVOS

## BIODISPONIBILIDADE

ÉSTERES  
HEMIÉSTERES  
ÉSTERES FOSFATO  
AMIDAS  
ÉTERES  
BASES DE MANNICH

## PROLONGAMENTO DE AÇÃO

ÉSTERES  
AMIDAS  
COMPLEXOS  
LIGAÇÕES A POLÍMEROS

## DIMINUIÇÃO DA TOXICIDADE

ÉSTERES  
AMIDAS  
LIGAÇÕES A POLÍMEROS

## SELETIVIDADE

ÉSTERES  
AMIDAS  
FOSFAMIDAS  
PEPTÍDIOS  
CARBAMATOS  
AZOCOMPOSTOS

## PROBLEMAS DE FORMULAÇÃO

ÉSTERES

# *AVANÇOS E TENDÊNCIAS DA LATENCIAÇÃO*



**SELETIVIDADE**



**POLÍMEROS  
DENDRÍMEROS  
TRANSPORTADORES  
INTELIGENTES**



**ASSOCIAÇÃO  
COM FARMACOTÉCNICA**



**QUADRO DE MONET**