

The USP logo is rendered in a bold, black, stylized font. The letters are interconnected, with the 'U' and 'S' sharing a vertical stroke, and the 'P' having a distinctive shape. The background of the slide features a hand holding a green leaf, overlaid with a blue molecular structure and a yellow hexagonal pattern.The logo of the Faculdade de Ciências Farmacêuticas is a red shield-shaped emblem. It features a central figure of a snake coiled around a staff, with a leafy branch above it. The text 'FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS' is written in a semi-circle above the shield, and '1911' and '1920' are inscribed on a banner below it. The background of the slide also includes a blue molecular structure and a yellow hexagonal pattern.

FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)

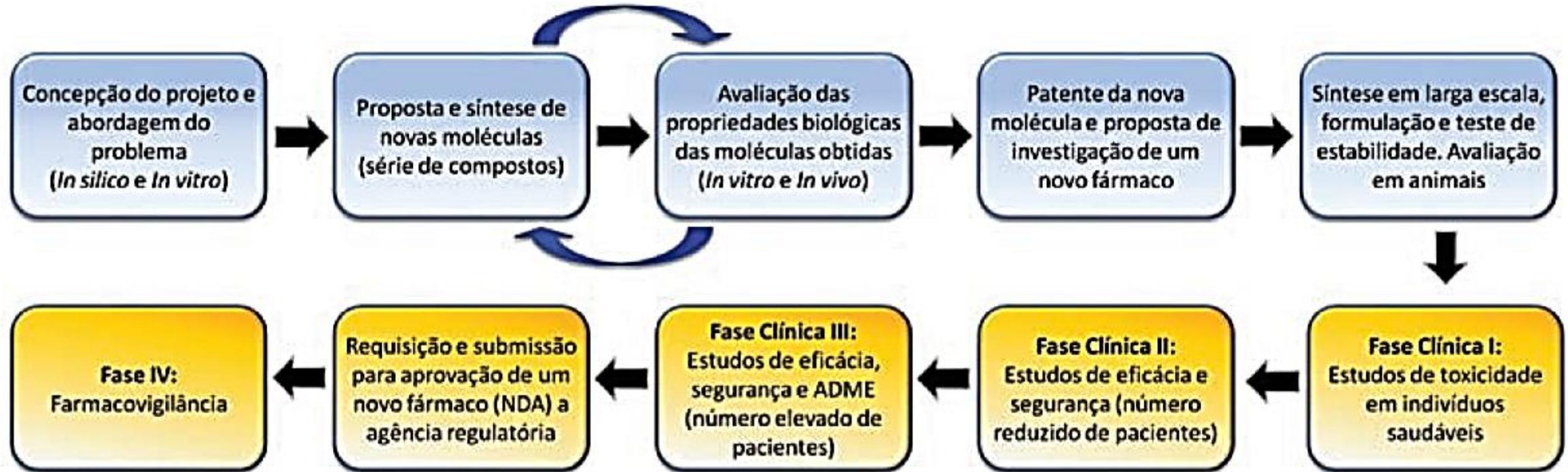
PLANEJAMENTO RACIONAL

Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga

2024

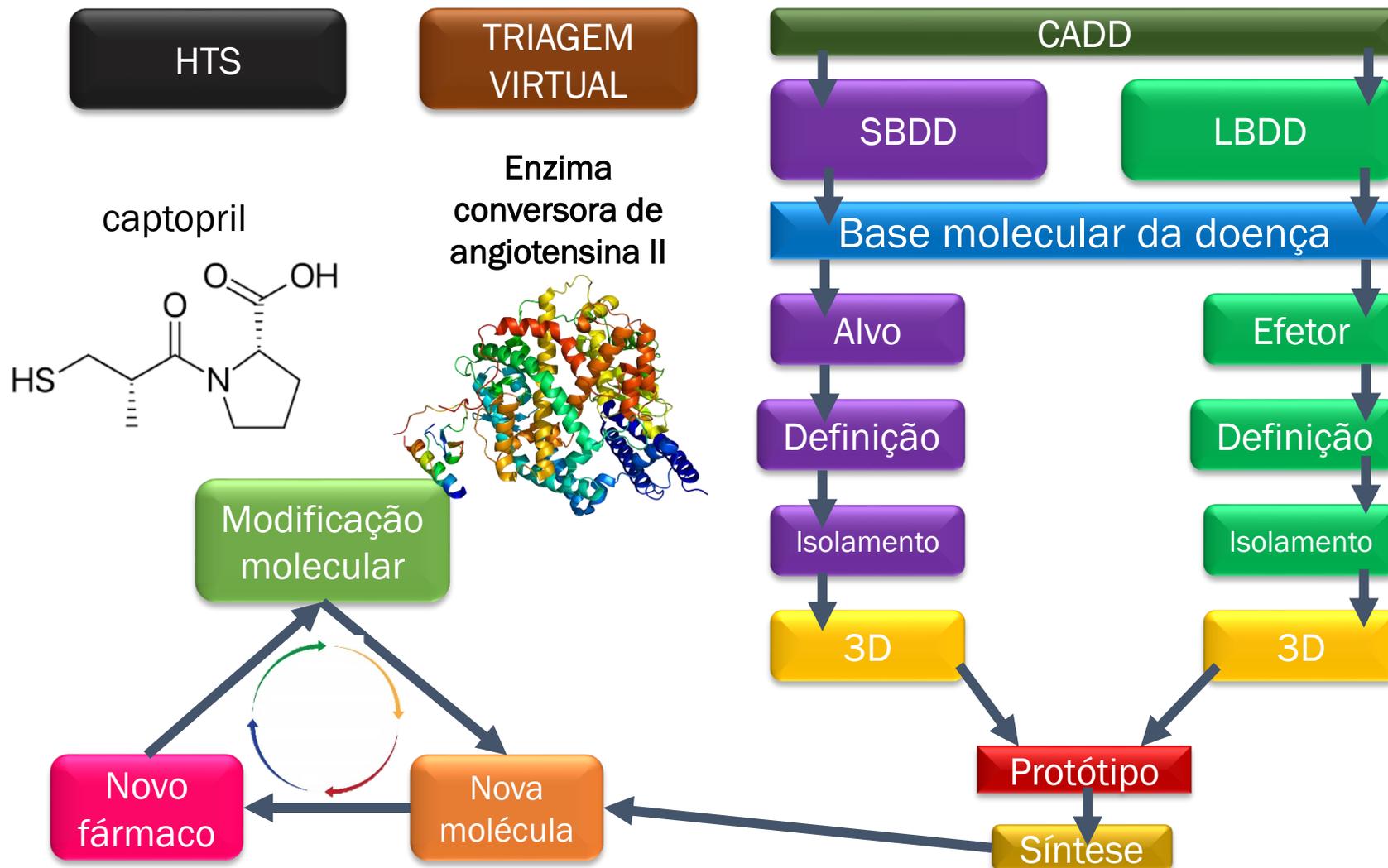
**Faculdade de Ciências
Farmacêuticas
Universidade de São Paulo**

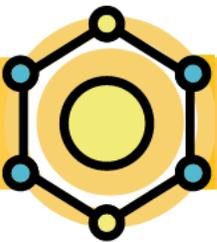
FASES DO DESENVOLVIMENTO DOS FÁRMACOS



PLANEJAMENTO RACIONAL

high throughput screening

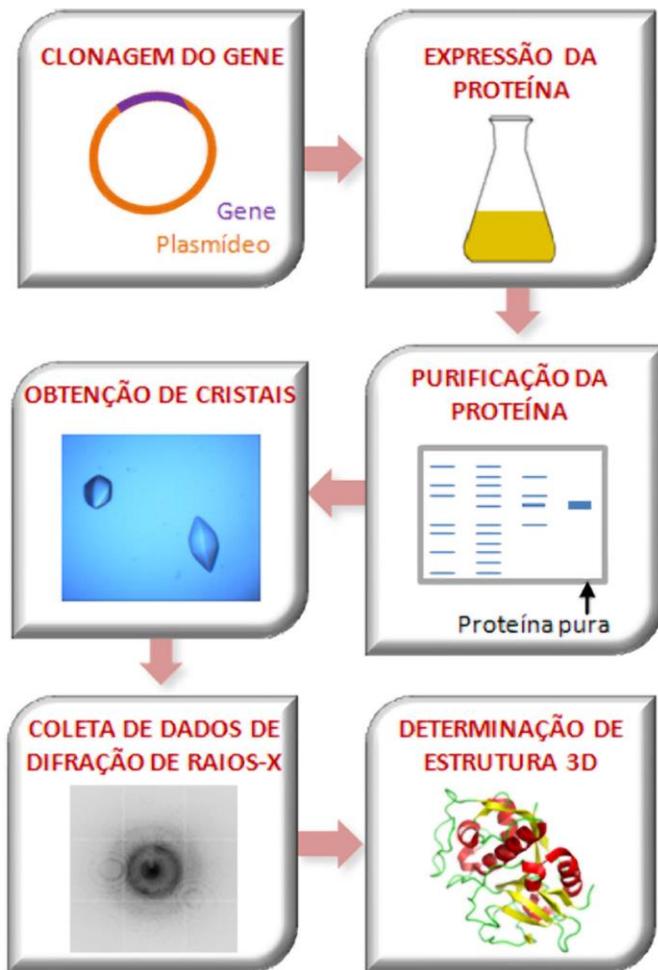




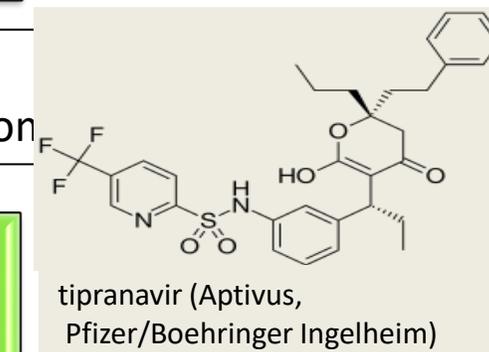
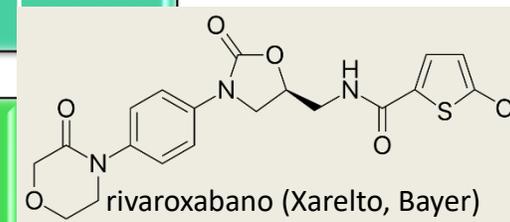
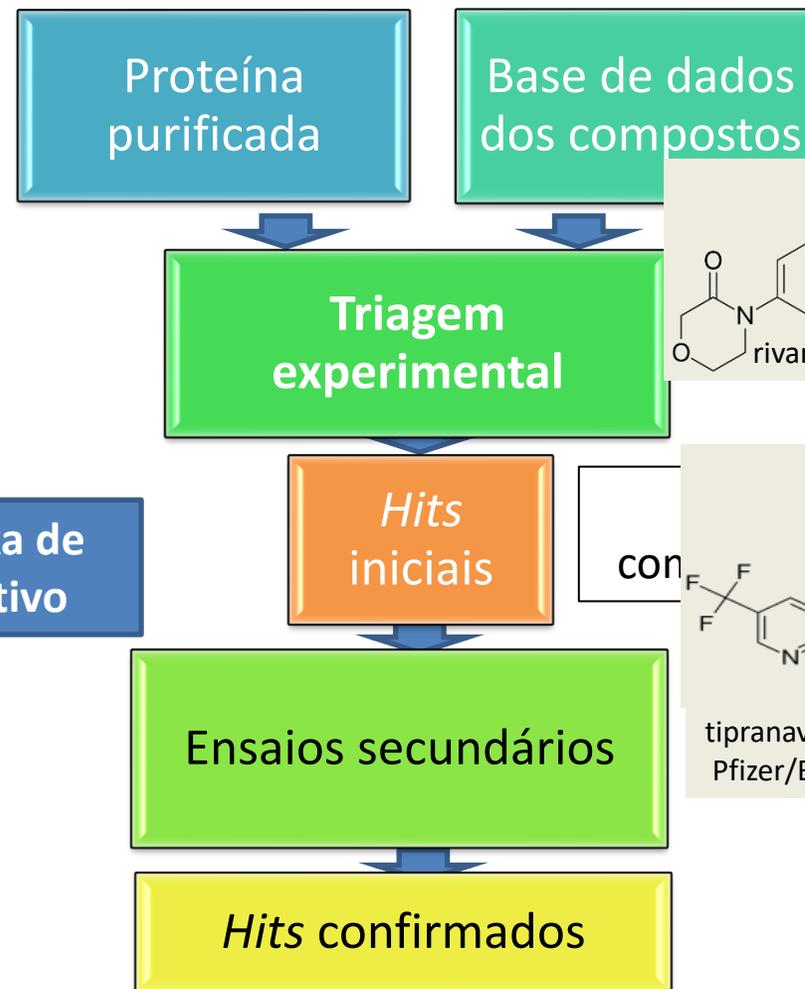
HIGH THROUGHPUT SCREENING

Triagem biológica automatizada em alta escala

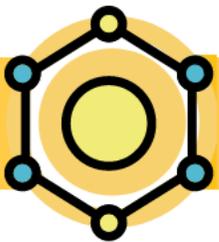
Presença de esqueletos moleculares privilegiados
Propriedades moleculares e físico-químicas
Reatividade química
Diversidade estrutural



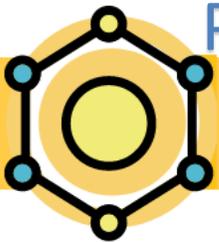
Elevada taxa de falso positivo



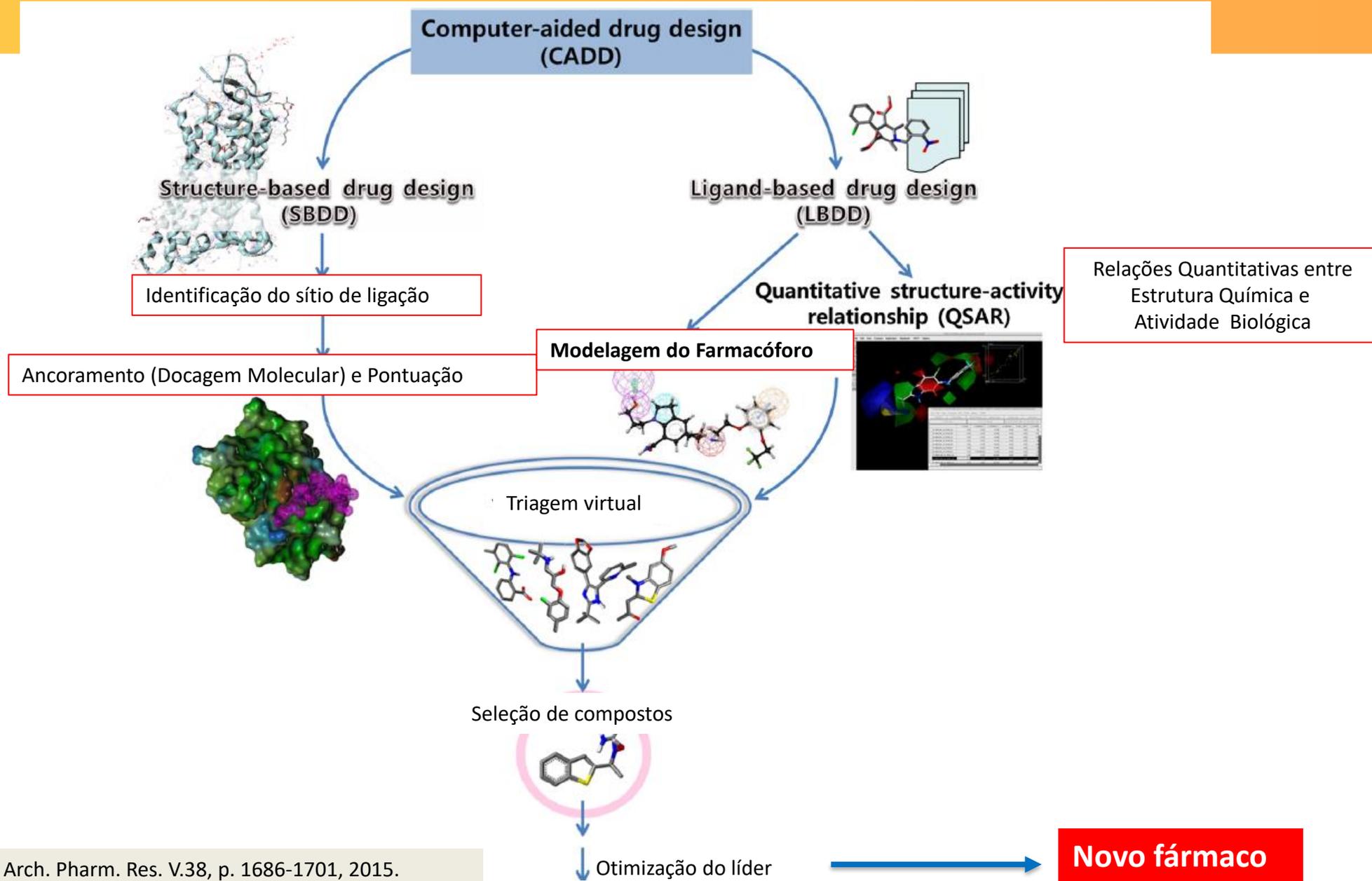
con

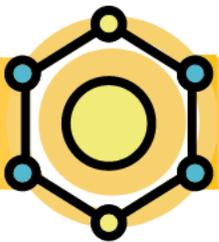


CADD – COMPUTER ASSISTED DRUG DESIGN



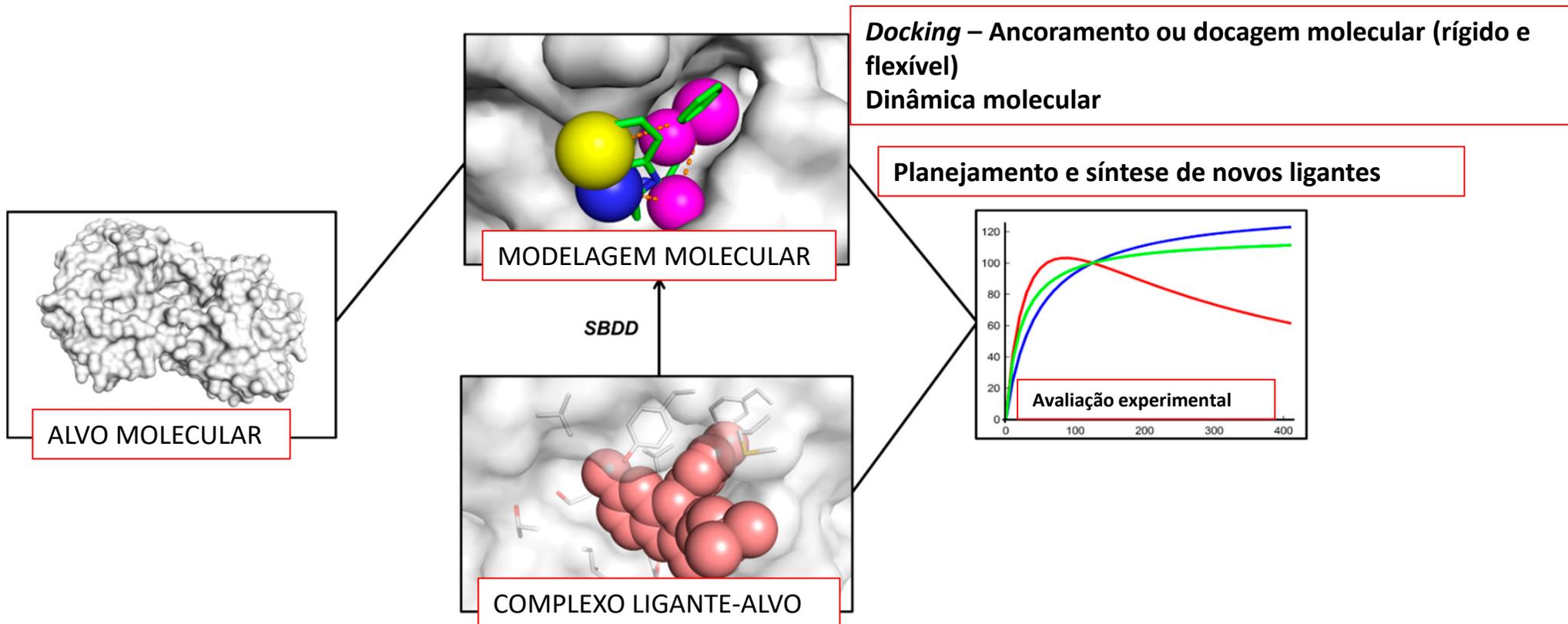
PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS COM AUXÍLIO DE COMPUTADOR

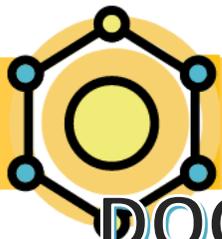




STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

PLANEJAMENTO COM BASE NO ALVO





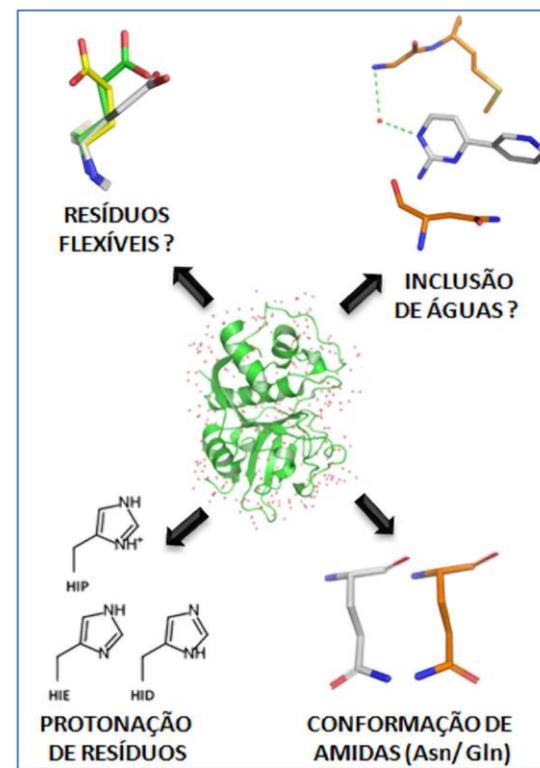
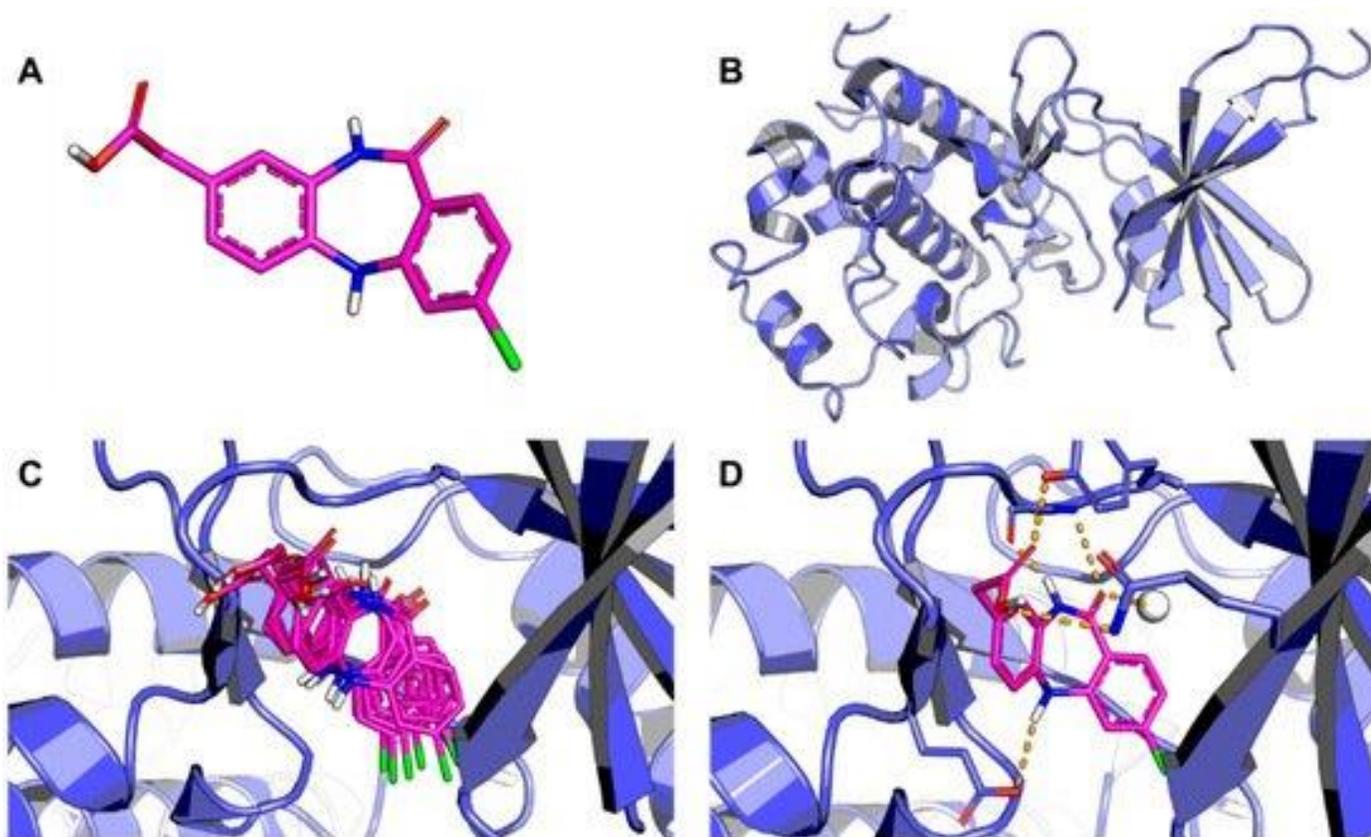
STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

PLANEJAMENTO COM BASE NO ALVO

DOCKTHOR

Portal : dockthor.Incc.br/v2 – específico para flexíveis

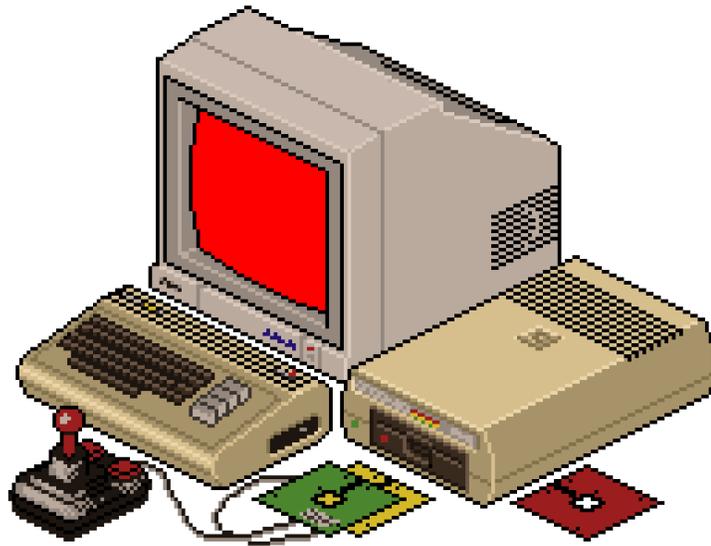
DOCKING MOLECULAR – ATRACAMENTO MOLECULAR



PREPARAÇÃO DOS ALVOS (pdb)

PLANEJAMENTO RACIONAL

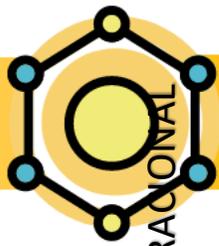
- Descoberta de *hits* e *leads* → otimização de candidatos a fármacos
- RMN e cristalografia de raio X importantes para descoberta do alvo
- Ferramentas computacionais → *computer-aided drug design* (CADD)



PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS BASEADO NA ESTRUTURA

Structure-based drug design (SBDD)

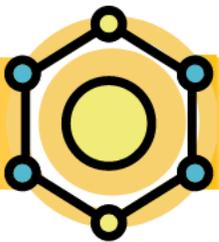
- Baseado na estrutura 3D do alvo → homologia ou experimental
- Avaliação dos modos de ligação → ligantes mais potentes, seletivos e com menos EA
 - 1. Preparação da estrutura da proteína
 - 2. Identificação de um sítio de ligação na proteína de interesse
 - 3. Preparação dos ligantes
 - 4. Funcionalidades de encaixe e pontuação
- **Limitações:** flexibilidade do alvo, águas (solvatação).



PRIMEIRO FÁRMACO DESCOBERTO POR PLANEJAMENTO RACIONAL

ESQUEMA DOS SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA E CALICREÍNA-CININA



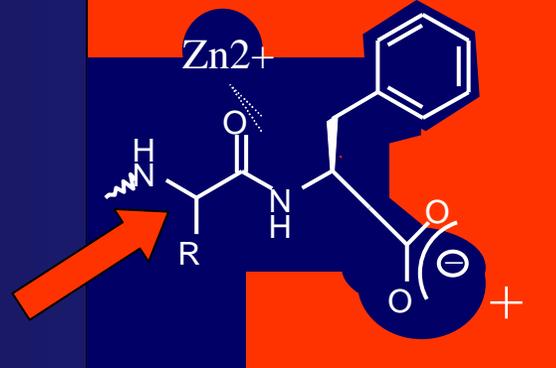


PLANEJAMENTO DOS INIBIDORES DA ECA

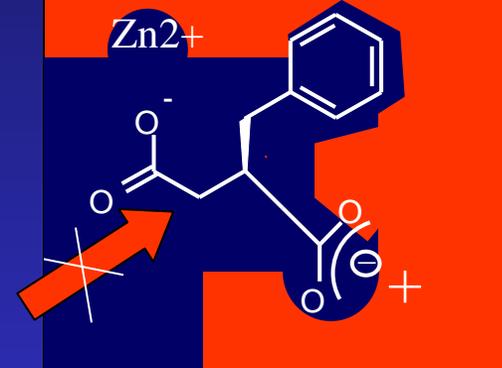
Piro-Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Glu-Ile-Pro-Pro-OH teprotídio

Prof. Sérgio Ferreira
FM – USP/RP

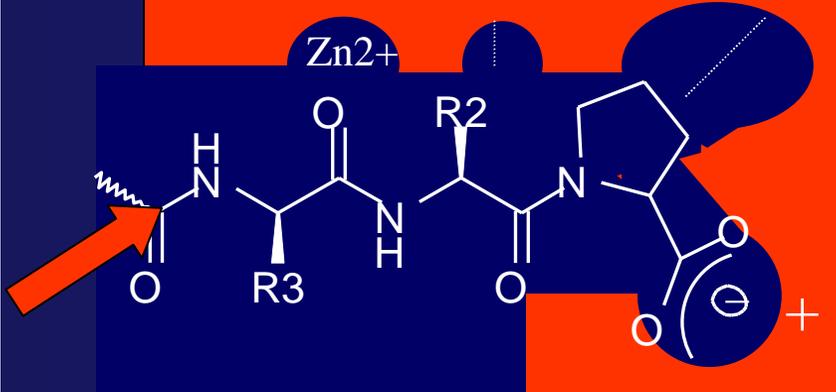
CARBOXIPEPTIDASE A



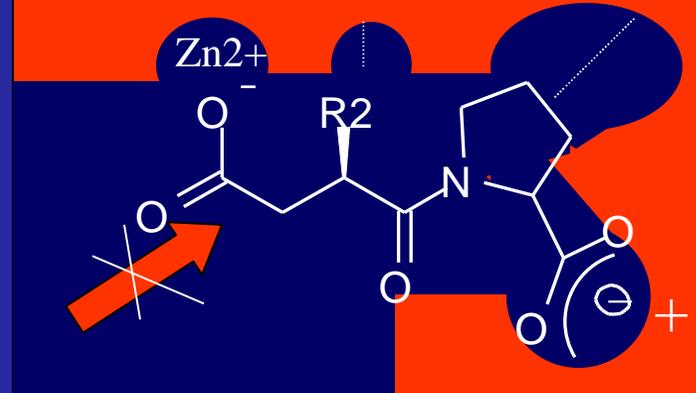
CARBOXIPEPTIDASE A

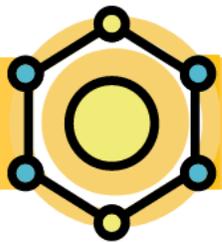


ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

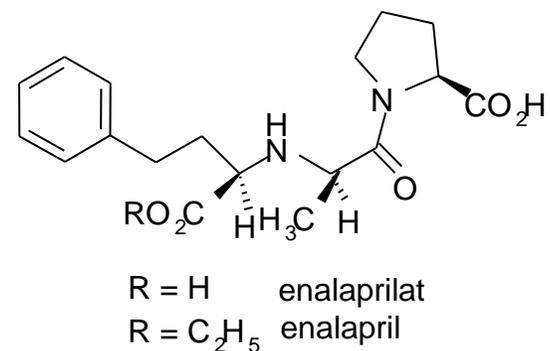
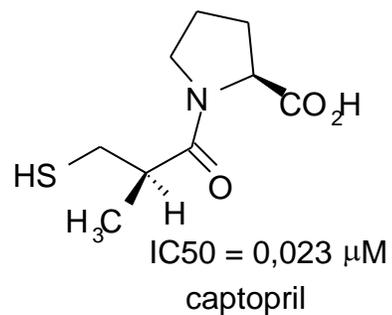
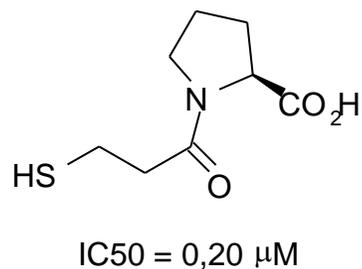
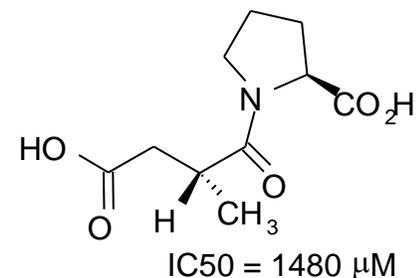
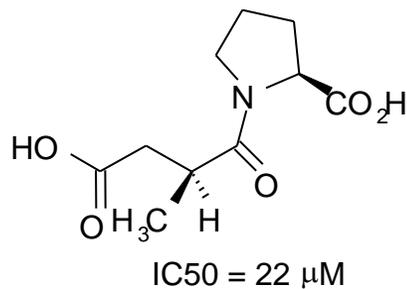
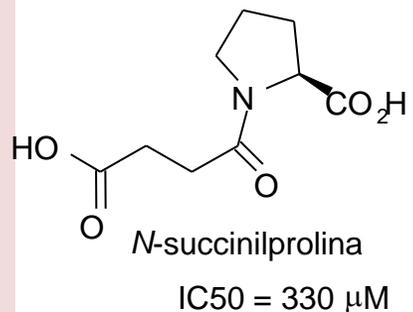


ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

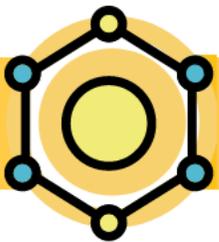




ESTRUTURA DE ALGUNS COMPOSTOS CHAVE NO DESENVOLVIMENTO DE CAPTOPRIL E ENALAPRIL

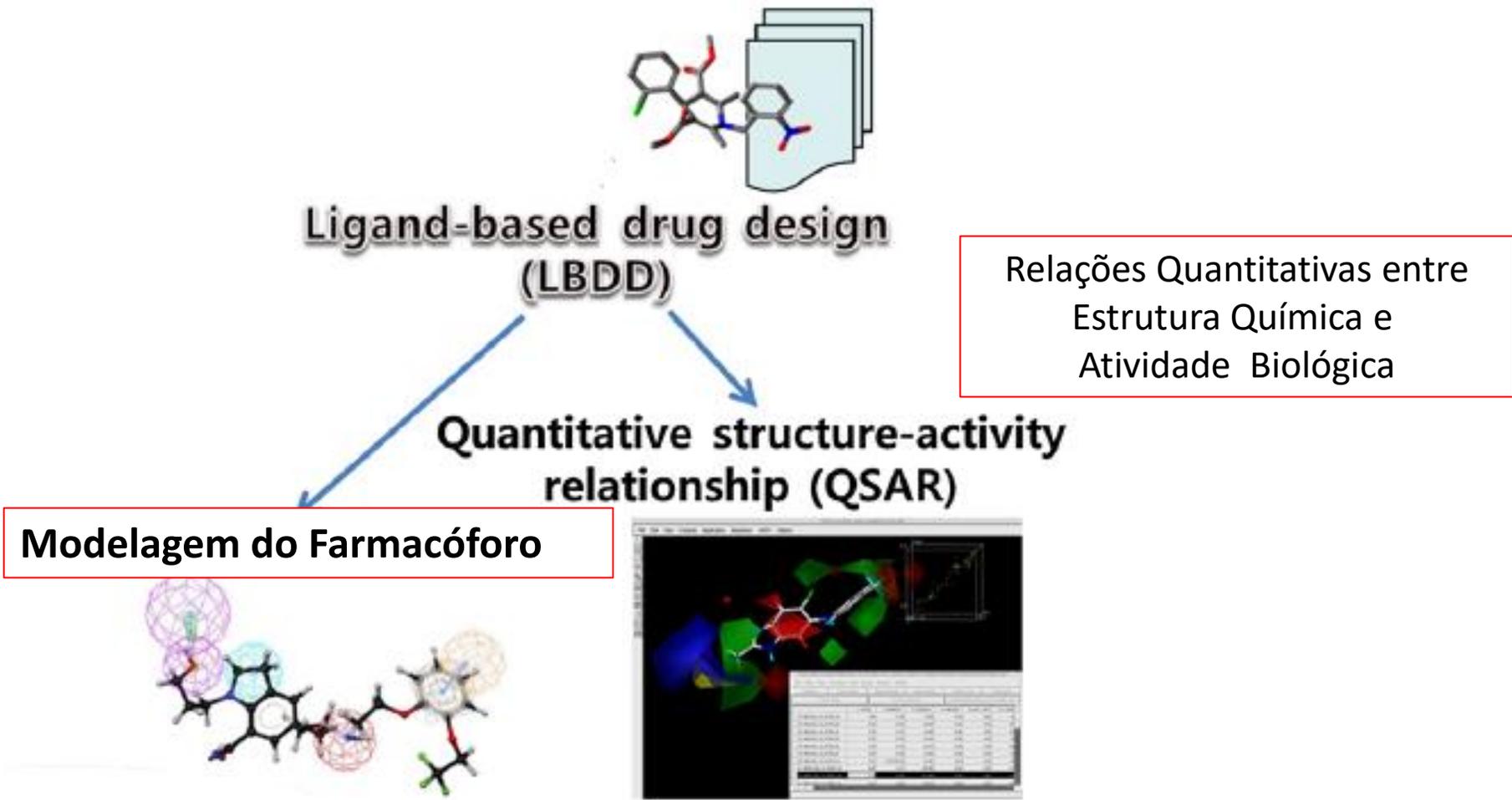


Wermuth, C.G. Strategies in the search for new lead compounds. In: Wermuth, C.G. *The practice of Medicinal chemistry*, Cambridge: Academic Press, 2008.



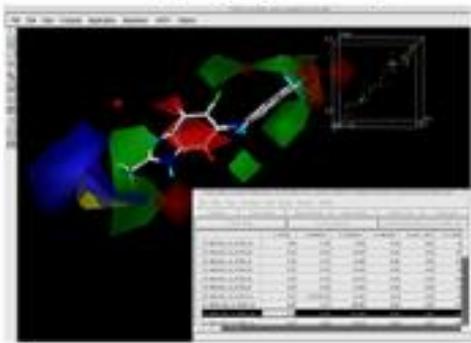
LIGAND-BASED DRUG DESIGN

PLANEJAMENTO COM BASE NO LIGANTE



Modelagem do Farmacóforo

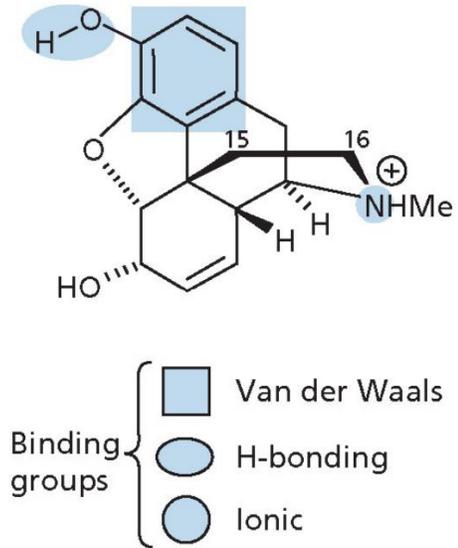
Relações Quantitativas entre Estrutura Química e Atividade Biológica

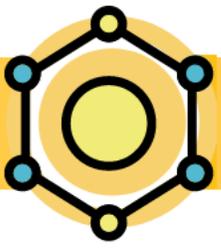


PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS BASEADO NO LIGANTE

- Ligand-based drug design (LBDD)
- Identificação e otimização do *lead*
- Sem informações tridimensionais do alvo
- Modelagem farmacofórica e relação estrutura atividade quantitativa (QSAR 3D)

- **SBDD e LBDD são estratégias computacionais → computer-aided drug design (CADD)**
 - Reduzir o tempo para a identificação, caracterização e otimização estrutural de novas moléculas de fármacos





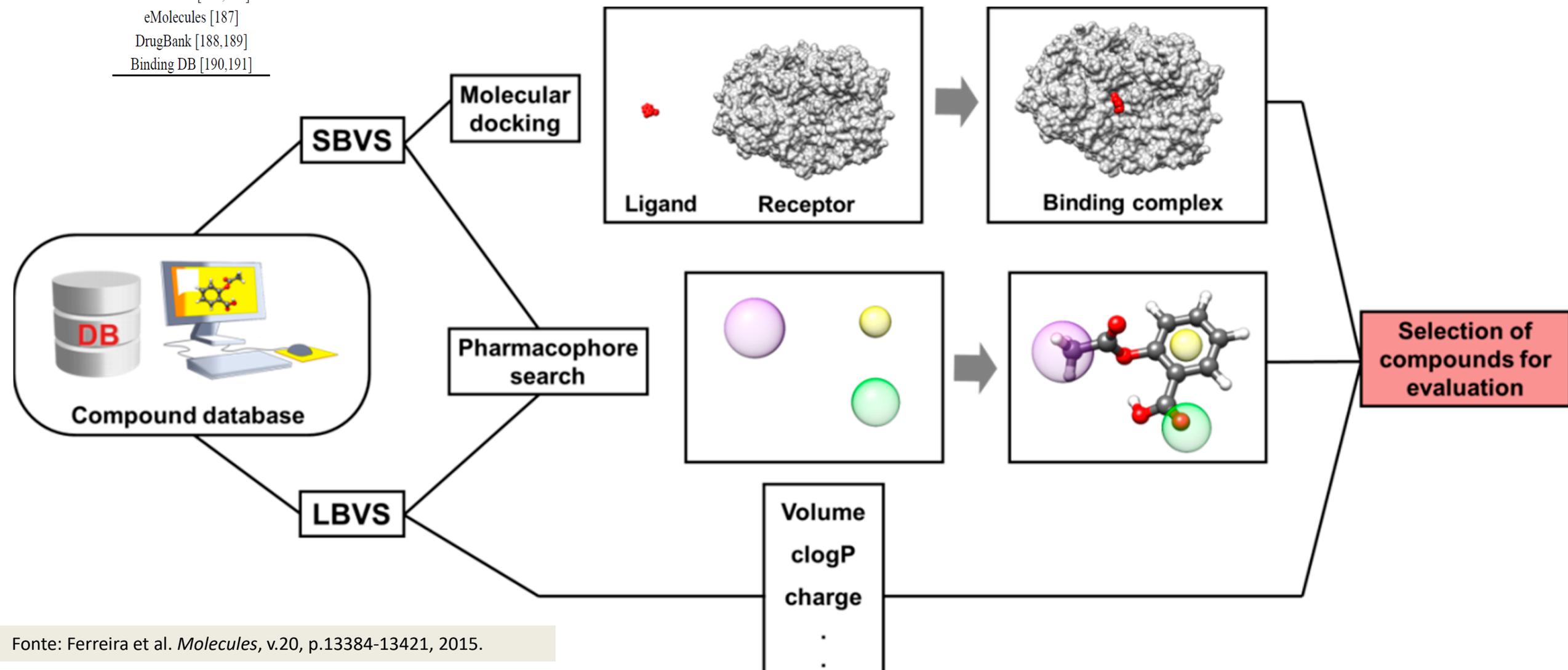
VIRTUAL SCREENING – TRIAGEM VIRTUAL

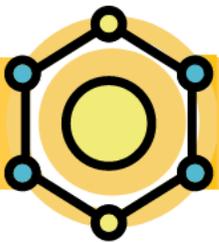
Table 5. Chemical databases used in virtual screening.

Database
Zinc [175,176]
PubChem [177,178]
ChemSpider [179,180]
ChEMBL [181,182]
NuBBE DB [183,184]
ChemBank [185,186]
eMolecules [187]
DrugBank [188,189]
Binding DB [190,191]

VIRTUAL SCREENING

Triagem virtual





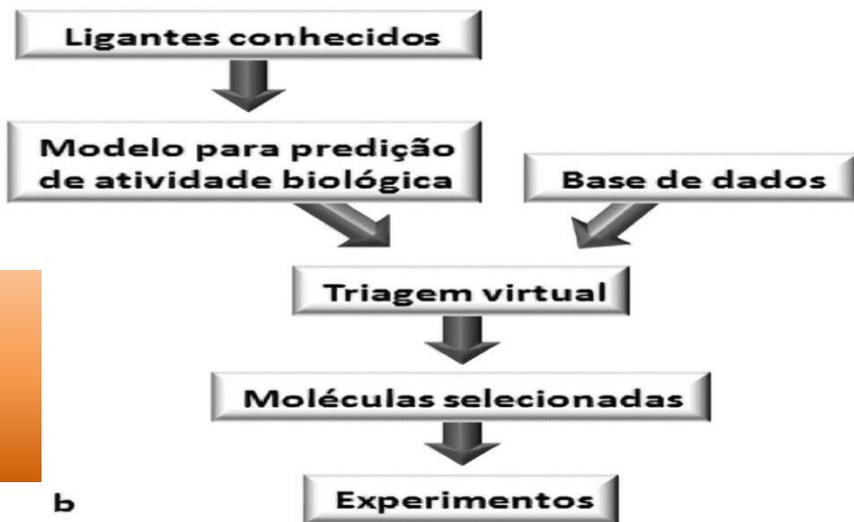
LBVS

VIRTUAL SCREENING

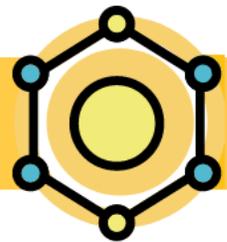
Triagem virtual



LBVS com base na similaridade química

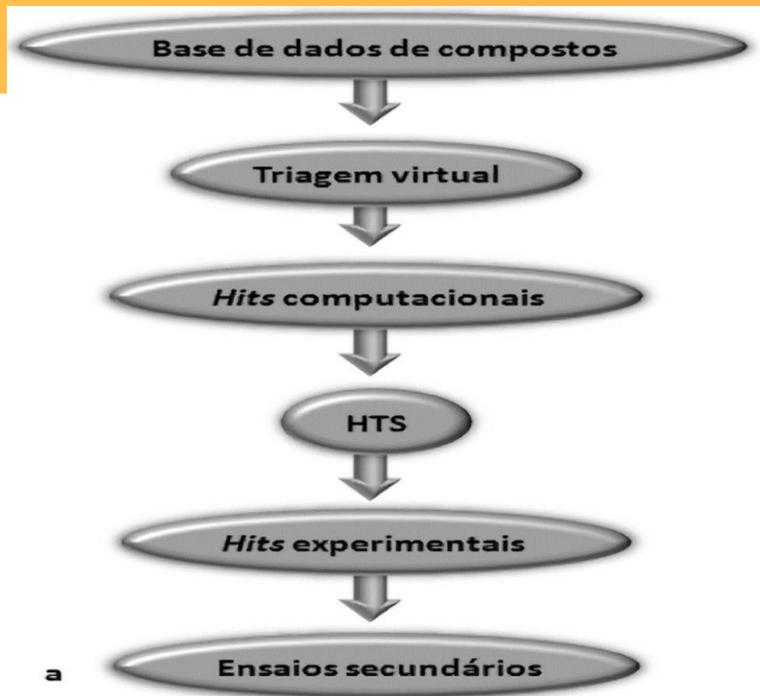


LBVS com base na Em modelos de predição Da atividade biológica



INTEGRAÇÃO DAS TÉCNICAS DE TRIAGEM VIRTUAL E EXPERIMENTAL

VS COMO FILTRO
PARA HTS



VS E HTS EM
CONJUNTO





VANTAGENS E DESVANTAGENS DO HTS E DO VS

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
HTS	Informação experimental sobre toda a base de dados	Alta porcentagem de falsos positivos
	Possibilidade de descoberta de inibidores que atuem em diversos sítios do alvo	
	Independente da determinação prévia da estrutura tridimensional do alvo	Grande exigência de infraestrutura
VS	Número de compostos a serem testados	Necessidade de modelo tridimensional do alvo
	Menor exigência de infraestrutura	Ligantes restritos a um determinado sítio de ligação
	Maior porcentagem de ligantes específicos entre compostos avaliados experimentalmente	Falso-negativos

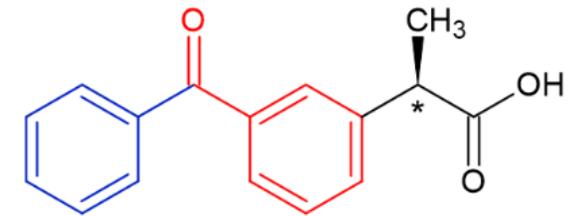
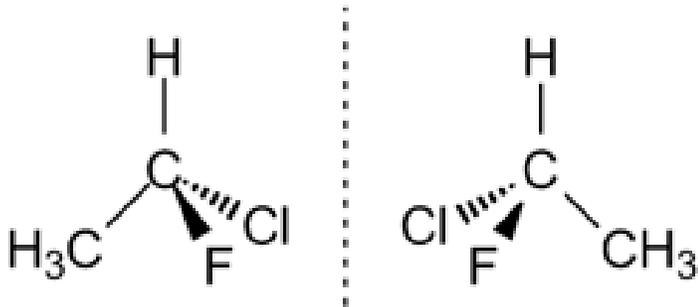
FATORES PARA O PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

CONCEITOS DE PROPRIEDADES FQ

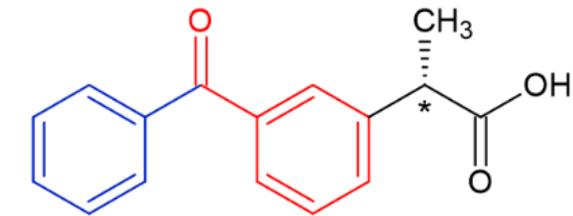
- Interação ligante-proteínas
- Polaridade, reatividade e propriedades químicas
- Ligações de hidrogênio, ligações iônicas, forças de van der Waals, forças dipolo-dipolo, íon-dipolo e apenas alguns casos ligações covalentes
- Propriedades FQ indispensáveis:
 1. Perfil de solubilidade em água ou lipídios
 2. Atributos ácido-base
 3. Estado físico
 4. Natureza da ligação de hidrogênio
 5. Isosterismo e bioisosterismo
 6. Potencial Redox
 7. Capacidade de ionização
 8. Constante de dissociação
 9. Coeficiente de partição
 10. Complexação
 11. Ligação às proteínas
 12. Atividade superficial

PROPRIEDADES ESTRUTURAL E ESTEREOQUÍMICA

- Centro assimétrico (carbono quiral)
- Produção de enantiômeros → propriedades farmacológicas diferentes
- Comercializados como racematos



R-(-)-cetoprofeno



S-(+)-cetoprofeno

RECEPTORES E SUAS TEORIAS

- **Teoria da taxa** → resposta farmacológica é proporcional à velocidade com que o fármaco se liga aos receptores. E que as constantes de associação e taxa de dissociação são essenciais para estabelecer a afinidade e a atividade terapêutica → **afinidade**
- **Teoria do encaixe induzido** → (1) A disponibilidade da orientação das propriedades catalíticas é necessária para atividade enzimática; (2) modificações significativas na estrutura tridimensional dos aminoácidos presentes no sítio ativo seriam causadas pelo próprio substrato; e (3) alinhamento adequado dos grupos catalíticos seria encontrado como resultado da modificação na estrutura da proteína que é desencadeada pelo substrato.

REA E QSAR

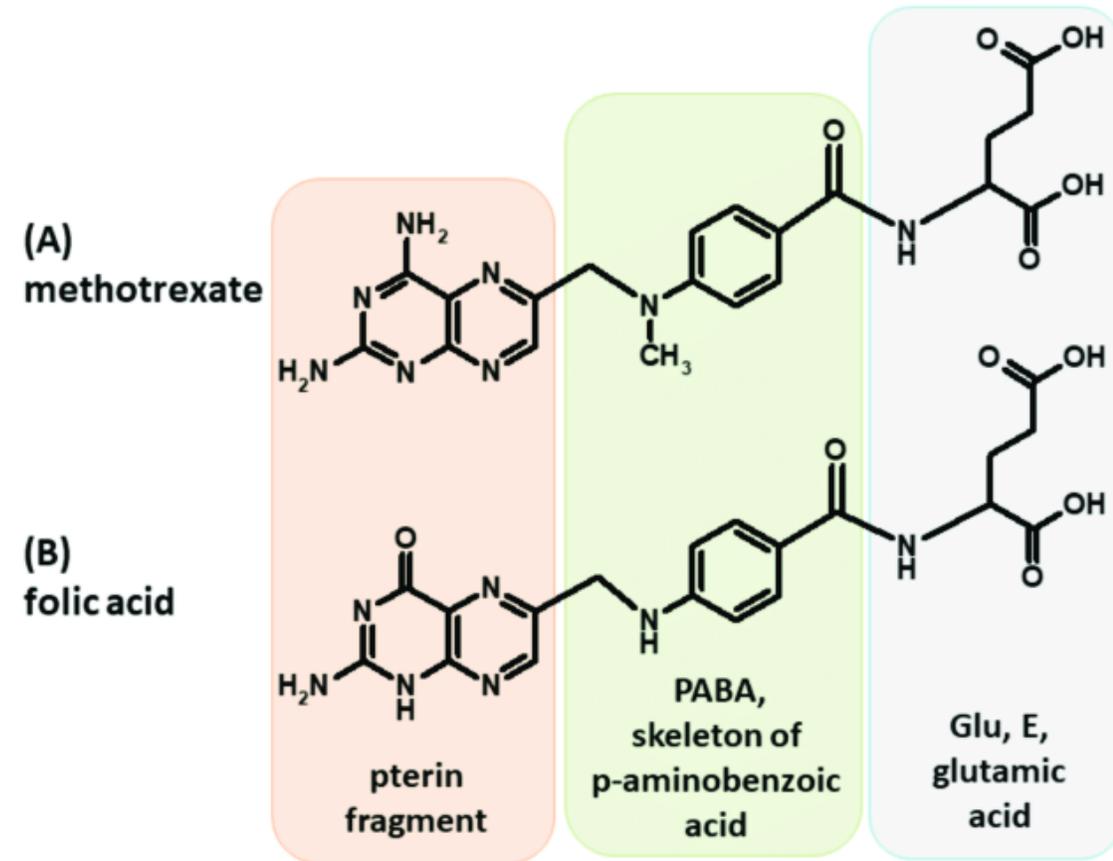
- **REA** → Investigar a associação qualitativa entre farmacofóforo ou grupos funcionais com a atividade farmacológica
- **QSAR** → é definida como a abordagem de quantificação para quantificar a relação entre as estruturas químicas ou farmacofóforo e a atividade biológica
 - 1. Identificação de ligantes com medidas experimentais e biológicas. Os ligantes escolhidos devem ser de diversas bibliotecas químicas.
 - 2. Estabelecimento de descritores químicos relacionados a diferentes estruturas e propriedades físico-químicas de candidatos a fármacos.
 - 3. Investigação da associação entre descritores moleculares e atividade farmacológica.
 - 4. Avaliação do poder preditivo e estabilidade estatística do modelo QSAR.

PRÓ-FÁRMACOS E METABOLISMO

- Compostos inativos ou menos ativos → ativados por transformação química e/ou enzimática
- Parâmetros sob investigação no desenho dos pró-fármacos
 - 1. Seleção dos **grupos funcionais** que podem ser modificados para o desenvolvimento de pró-fármacos.
 - 2. Grupos protetores e seu **perfil de segurança e toxicidade**, a seleção deve ser baseada na dose do fármaco, na condição da doença e na duração do tratamento.
 - 3. As características **farmacocinéticas**, tais como absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade da pró-fármaco e do composto precursor, devem ser examinadas em pormenor.
 - 4. Deve ser realizado um estudo sobre derivados e **subprodutos** de degradação.

ANTAGONISMO METABÓLICO E INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

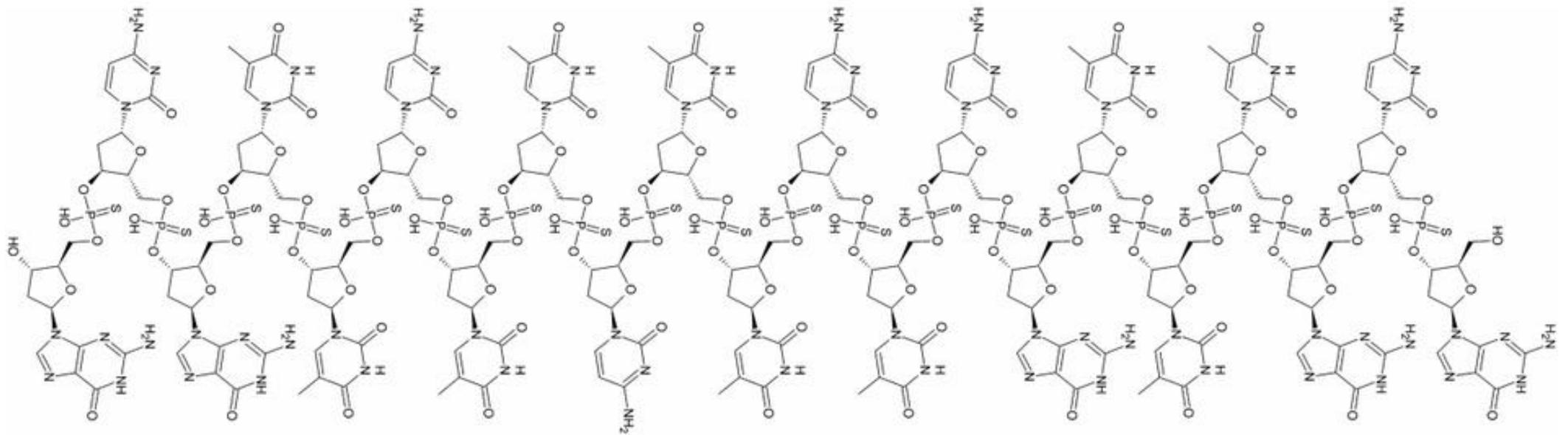
- Compostos similares aos metabólitos essenciais
- Antagonismo metabólito → antimetabólitos
- Leva formação de produtos fraudulentos
- Duas classes principais de antimetabólitos, como antagonistas de aminoácidos e antagonistas de purina e pirimidina
- Inibição enzimática: inibições reversíveis e irreversíveis → reversível é subdividida em inibições competitivas e não competitivas



PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS BASEADO EM ÁCIDOS NUCLEICOS

- Recente → modulação gênica
- Ribozimas, oligonucleotídeos, RNA de interferência ou abordagem de silenciamento gênico (siRNA, miRNA), fator de transcrição e DNazimas

Fomivirsen é um oligonucleotídeo antisense utilizado no tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV)

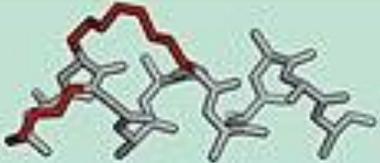
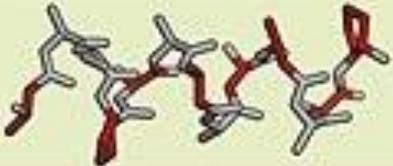


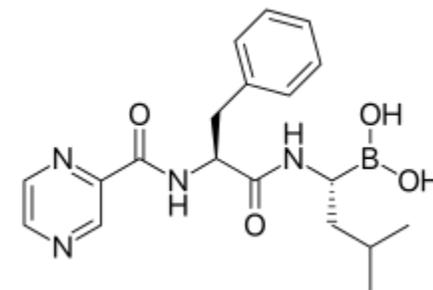
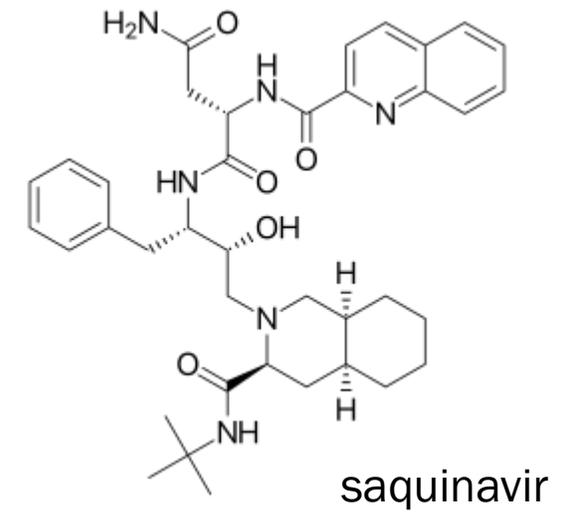
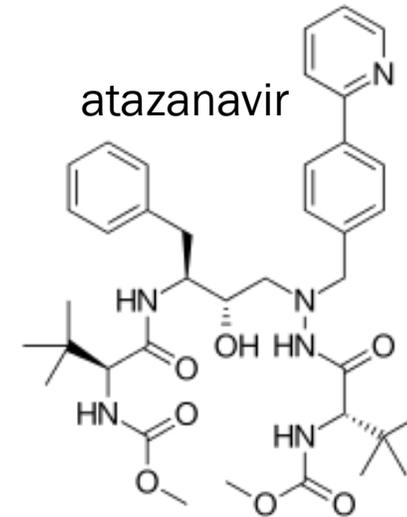
fomivirsen

PEPTÍDOMIMÉTICOS E ANÁLOGOS

- Proteínas e peptídeos → importantes → *lead*
 - Inibidores de proteases, inibidores de metaloproteinases de matriz e inibidores de renina
- Semelhantes a peptídeos e proteínas
 - No espaço tridimensional e capacidade de ter uma interação com alvos de interesse
- Estruturas mais estáveis → substituição de ligações peptídicas
- São naturalmente hidrofóbicos → adição de grupos polares

PEPTÍDOMIMÉTICOS

	Peptides	
peptide character	Class A modified peptides	
	Class B modified peptides and peptidic foldamers	
small molecules	Class C structural mimetics including foldamers	
	Class D mechanistic mimetics	



bortezomibe

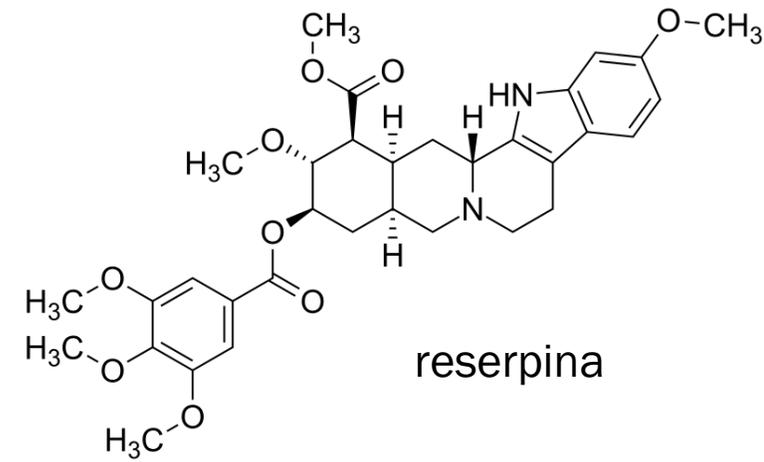
FARMACOLOGIA REVERSA E REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

Farmacologia reversa

- Caminho inverso → clínica ao laboratório
- Reserpina → alcalóide *Rauwolfia serpentina* → ação antipertensiva → EA depressão, síndrome extrapiramidal e ginecomastia
- Anos para delinear mecanismo EA
- Novos antidepressivos, fármacos anti-Parkinson e redutores de prolactina
- Ligação entre os conhecimentos obtidos na medicina tradicional e a tecnologia moderna

Reposicionamento de fármacos

- Técnicas *in silico*, dados farmacológicos e ômicas



<i>DRUG</i>	<i>ORIGINAL INDICATION</i>	<i>NEW INDICATION</i>
<i>Amantadine</i>	Influenza	Parkinson's disease
<i>Amphotericin</i>	Antifungal	Leishmaniasis
<i>Aspirin</i>	Inflammation, pain	Antiplatelet
<i>Bromocriptine</i>	Parkinson's disease	Diabetes mellitus
<i>Bupropion</i>	Depression	Smoking cessation
<i>Colchicine</i>	Gout	Recurrent pericarditis
<i>Finasteride</i>	Benign prostatic hyperplasia	Male pattern baldness
<i>Gabapentin</i>	Epilepsy	Neuropathic pain
<i>Methotrexate</i>	Cancer	Psoriasis, rheumatoid arthritis
<i>Minoxidil</i>	Hypertension	Male pattern baldness
<i>Propranolol</i>	Hypertension	Migraine prophylaxis
<i>Sildenafil</i>	Angina	Erectile dysfunction, pulmonary hypertension
<i>Thalidomide</i>	Morning sickness	Erythema nodosum leprosum
<i>Zidovudine</i>	Cancer	HIV/AIDS
<i>Miltefosine</i>	Cancer	Visceral leishmaniasis

ANÁLISE DE ADMET E *DRUG-LIKENESS*

- 9 entre 10 projetos falham → principalmente por problemas com ADMET
- Softwares preditores (ADMET e *drug-likeness*)
 - Descritores como área de superfície polar, rede de ligação de hidrogênio, coeficiente de partição octanol/água, ionização, logBB, permeabilidade, distribuição, metabolismo, excreção e outros.
- Ensaio células (Caco-2)
 - Permeabilidade

