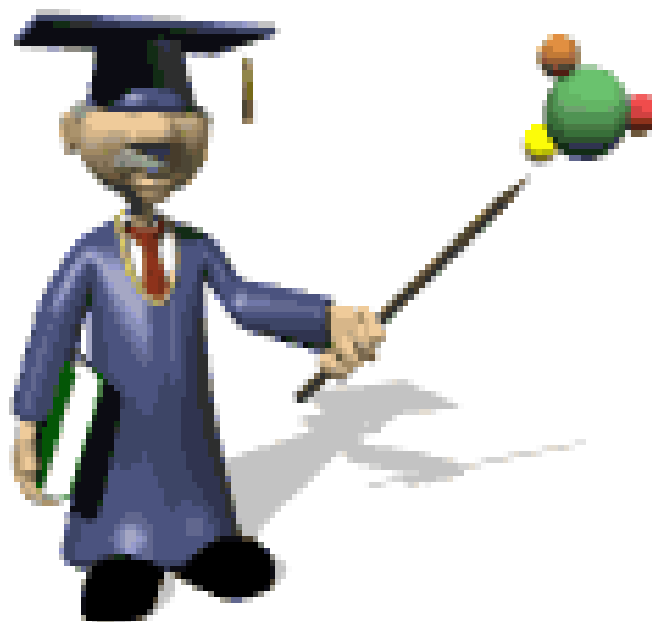
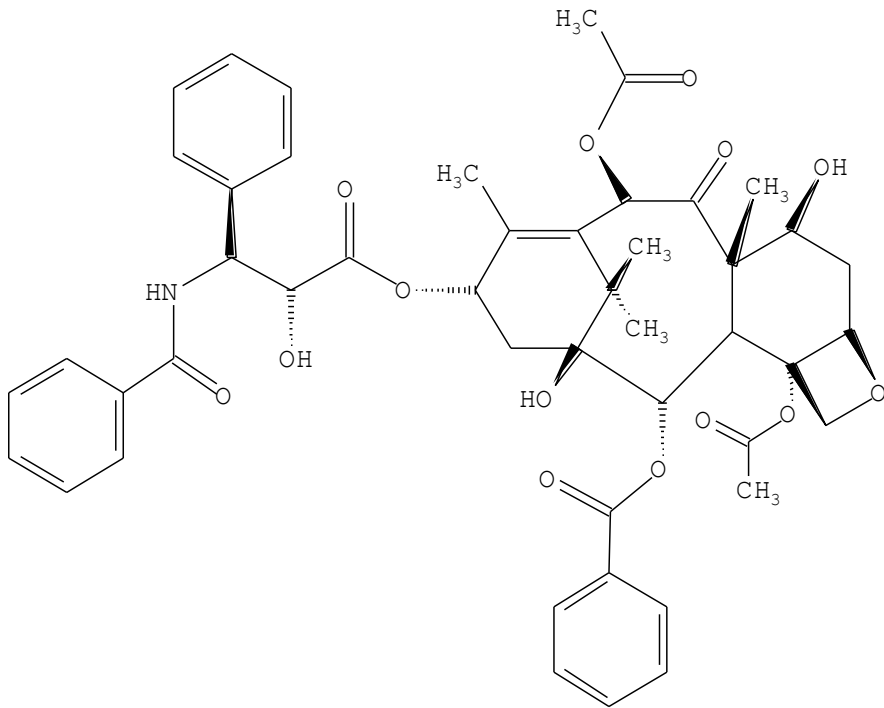


LATENCIAÇÃO DE FÁRMACOS

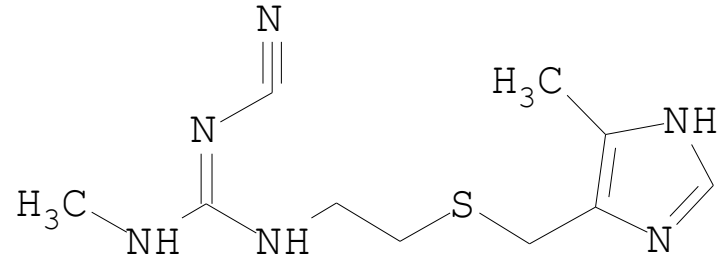
PRÓ-FÁRMACOS



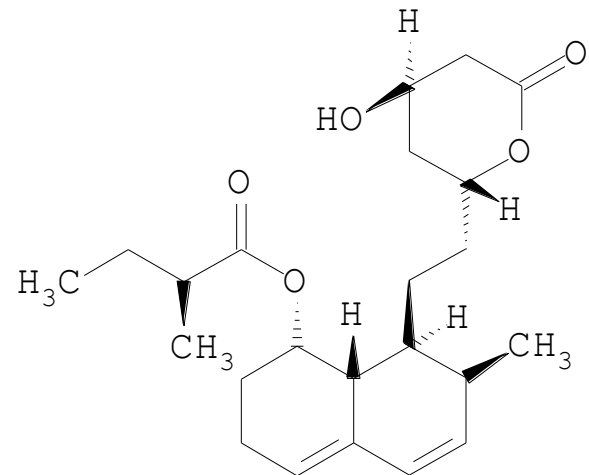
Fármacos – abordagem *in vitro*



Taxol - anticancer

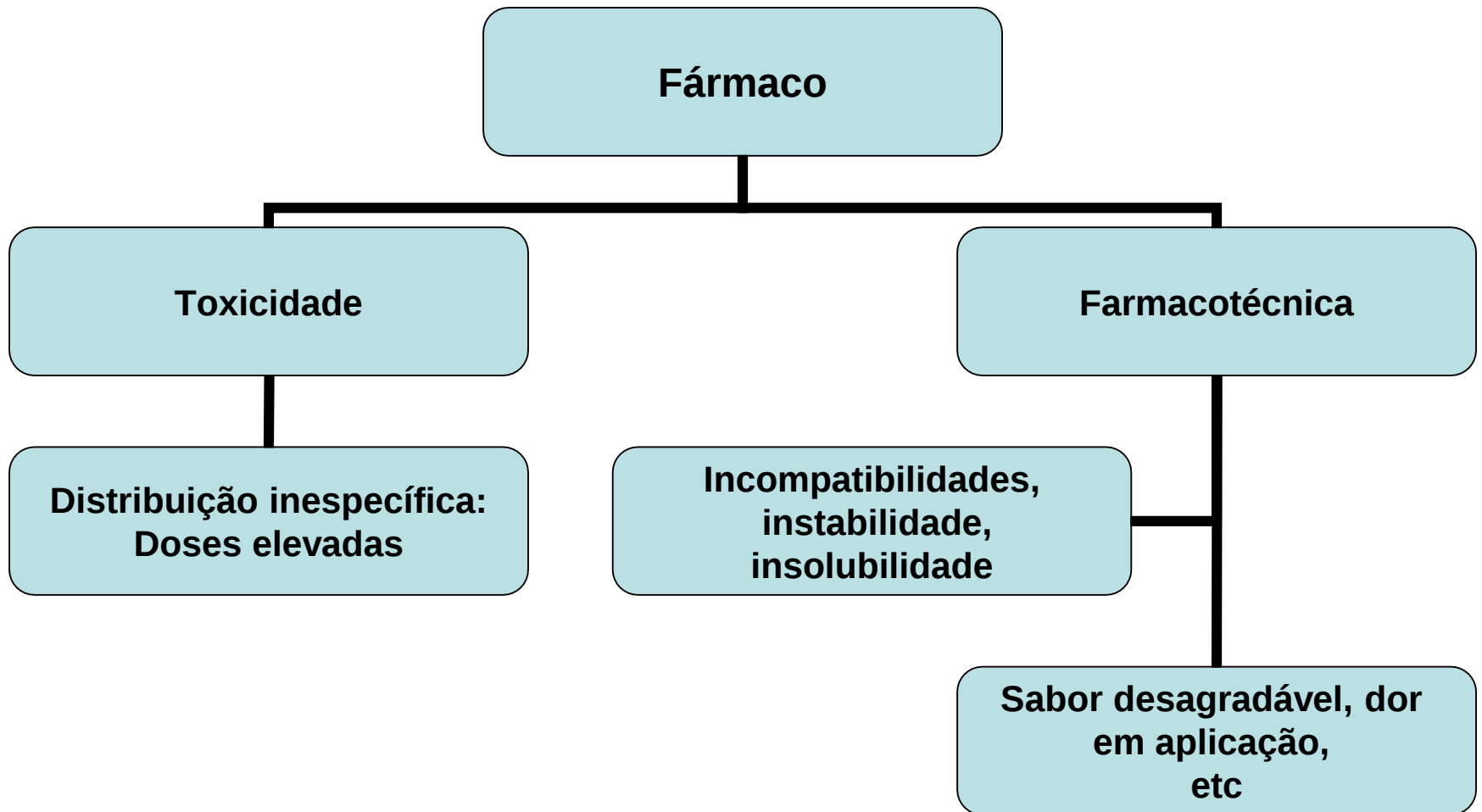


Cimetidina - Antagonista H_2

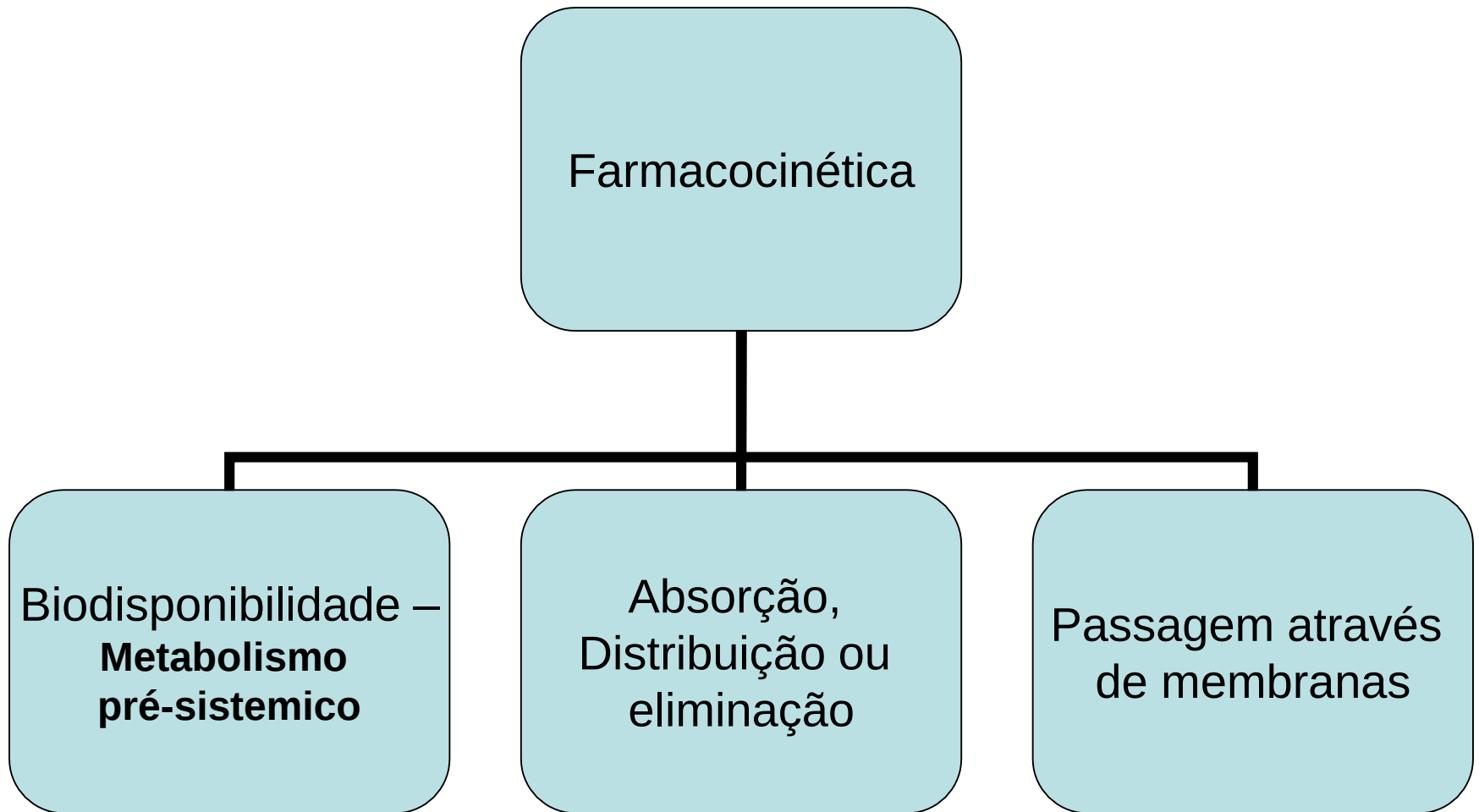


Mevastatina - hipolipêmico

Problemas *in vivo* ou galênicos



Problemas Farmacocinéticos:



PRÓ-FÁRMACO

(Albert, 1958)

É qualquer composto que sofre biotransformação antes de exibir seus efeitos farmacológicos.

(pró-fármacos acidentais, metabólitos ativos, compostos intencionalmente preparados)

LATENCIAÇÃO DE FÁRMACOS

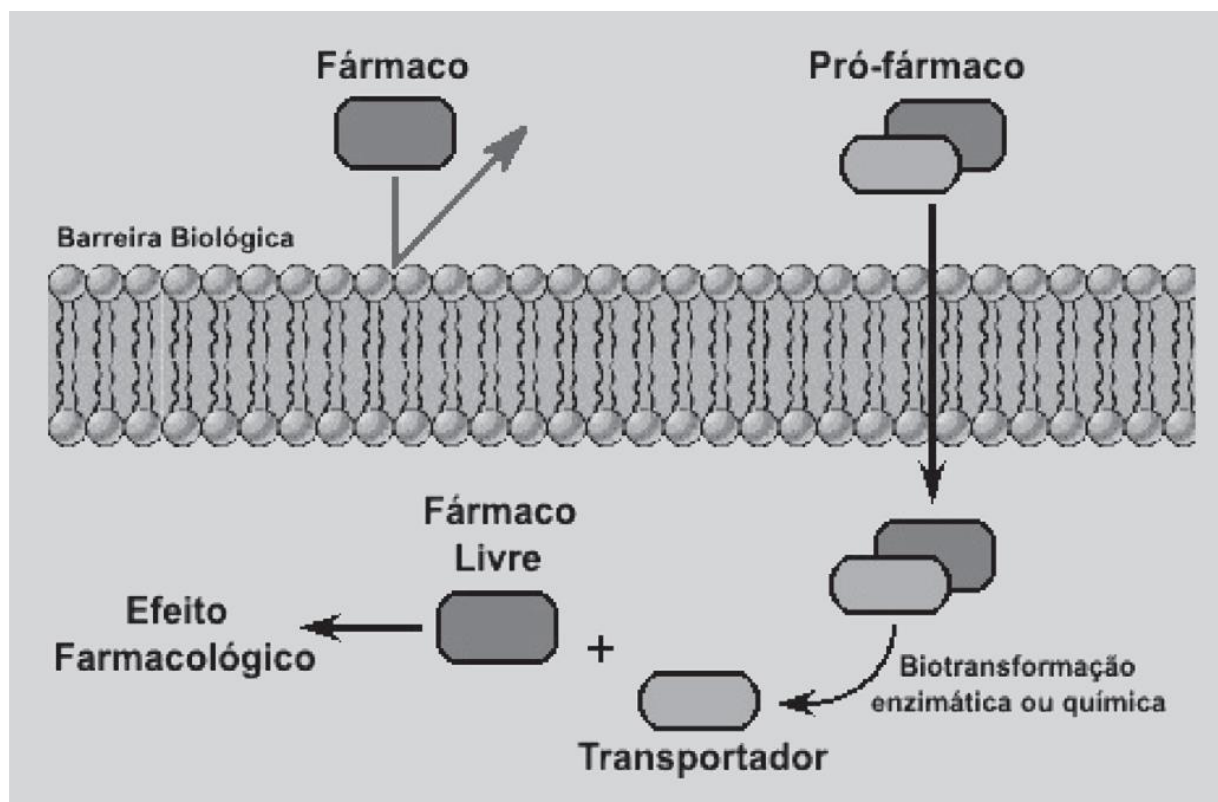
(Harper, 1959)

É uma modificação química de um composto biologicamente ativo para formar um novo composto que, através de reação química ou enzimática in vivo, irá liberar o fármaco ativo

(desenho planejado de pró-fármacos)

Então,
Planejamento químico para transformar uma molécula ativa em cl clinicamente aceitável

Tipos de Pró-Fármacos – Representação Geral



Considerações para o desenvolvimento de pró-fármacos

- Existência de grupos funcionais no fármaco capazes de sofrer derivatização;
- Existência de mecanismos e/ou sistemas no organismo capazes de bioativar o pró-fármaco;
- Uma transformação metabólica particular pode ser espécie-específica;
- Facilidade e simplicidade de síntese e purificação do pró-fármaco;
- Estabilidade química do pró-fármaco;
- Regeneração *in vivo* da molécula do fármaco em quantidades ideais;
- Toxicidades do transportador e do próprio pró-fármaco.

Aplicações práticas:

- Aumentar lipofilicidade,
- Aumentar duração dos efeitos farmacológicos,
- Aumentar especificidade,
- Diminuir toxicidade,
- Aperfeiçoar formulação farmacêutica.

SOLUBILIDADE

Se um fármaco não é suficientemente solúvel em água para ser injetado em pequena dose, um grupo hidrossolúvel pode ser ligado a ele e metabolicamente removido após administração.

ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO

Quando a absorção e distribuição não são efetivas, podem ser adicionados grupos hidro ou lipossolúveis

SÍTIO ESPECIFICIDADE

Quando há altas concentrações ou imparidade de enzimas num órgão ou tecido

PROBLEMAS DE FORMULAÇÃO

Se um fármaco é líquido volátil ele pode ser transformado em sólido para ser administrado como comprimido e ser metabolizado ao fármaco ativo

Utilidade dos pró-fármacos

INSTABILIDADE

Quando um fármaco é metabolizado rapidamente fornecendo produtos inativos antes de chegar ao sítio de ação

BAIXA ACEITABILIDADE DO PACIENTE

Um fármaco pode ser modificado para eliminar problemas como: sabor ou odor desagradáveis, irritação gástrica, dor na administração

TOXICIDADE

Quando um fármaco é tóxico na forma ativa, seu índice terapêutico pode aumentar se for administrado numa forma não tóxica e inativa, que é convertida à forma ativa no sítio de ação.

LIBERAÇÃO CONTROLADA

Pode ser desejável ter uma concentração baixa uniforme de um fármaco por um longo período de tempo. O fármaco pode ser alterado para lentamente ser convertido à forma ativa

Tabela 1. Tipos de pró-fármacos de acordo com o grupo funcional do fármaco.

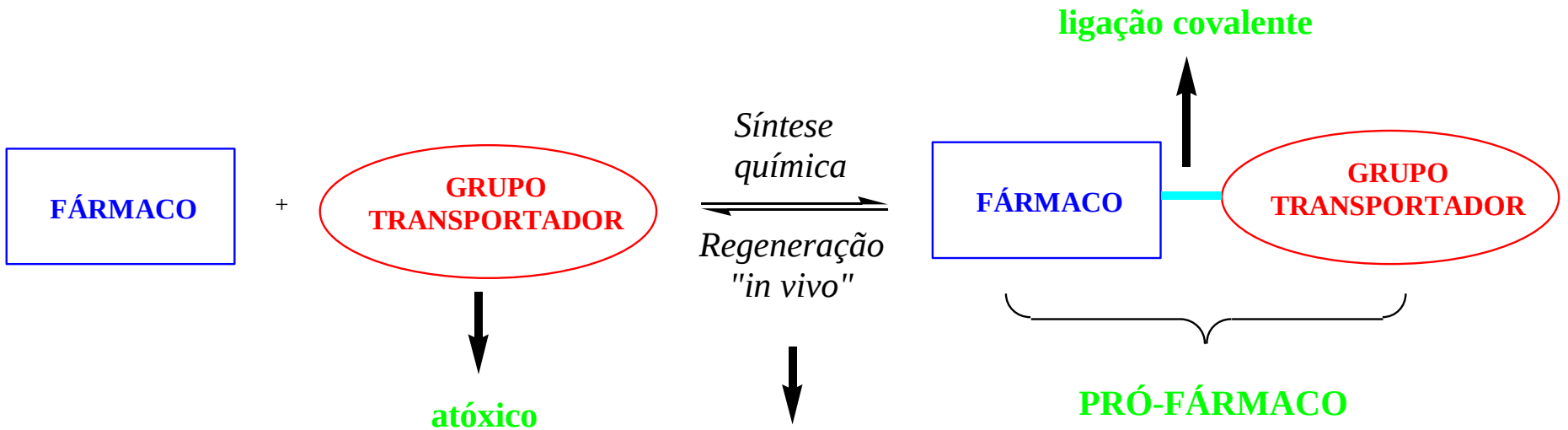
Grupo Funcional	Ligação Fármaco-Transportador	Tipos de Pró-Fármacos
-COOH	-COOR -COOCH(R)OOCR -CONHR	ésteres ésteres α -aciloxialquílicos amidas
-OH	-OOCR -OOOCR -OPO ₃ H ₂ -OR -OCH(R)OOCR	ésteres ésteres carbonatos ésteres fosfatos éteres éteres α -aciloxialquílicos
-SH	-S-R -SCH(R)OOCR -SCOR -S-S-R	tioéteres tioéteres α -aciloxialquílicos tioésteres dissulfetos
-C=O	RRC(OR') ₂ -HC=N-R -C=C-OOCR  	cetais iminas ésteres enólicos oxazolidinas thiazolidinas

Tabela 1. Tipos de pró-fármacos de acordo com o grupo funcional do fármaco.

Grupo Funcional	Ligação Fármaco-Transportador	Tipos de Pró-Fármacos
-NH ₂	-NHCOR -NHCOOR -N=CRR NHCH=CRR -NH-CH ₂ N(R)COR -NHCOOCH(R)OCOR	amidas carbamatos iminas enaminas <i>N</i> -bases de Mannich derivados <i>N</i> -aciloxialcoxicarbonílicos
-N terciária	-+NC(R)CHOCOR	derivados <i>N</i> -aciloxialquílicos
-SO ₂ NH ₂ ou -SO ₂ NH-	-SO ₂ N=C(OR)R -SO ₂ NHCH ₂ OR	imidatos <i>N</i> -sulfonílicos derivados <i>N</i> -alcoximetílicos
-NH ácido	-CON(R)CH ₂ -NR ₁ R ₂ -CONRCH ₂ OH -CONH-COR -CONRCH(R ₁)OCOR ₂	<i>N</i> -bases de Mannich derivados <i>N</i> -hidroximetílicos derivados <i>N</i> -acílicos derivados <i>N</i> -aciloxialquílicos

Fonte: Bundgaard, H. - *Design of prodrugs*, Amsterdam: Elsevier, 1985.

Princípio do pró-fármaco transportador



deve ser rápida para garantir
níveis efetivos de fármaco no
sítio de ação e minimizar
metabolização direta ou inativação

PRÓ-FÁRMACOS TRANSPORTADORES (clássicos):

Resultam de uma ligação temporária entre uma molécula ativa e um grupo transportador, que geralmente é de natureza lipofílica.

São menos ativos que os fármacos modelo ou inativos.

Grupo transportador: ausência de toxicidade e capacidade de liberar o princípio ativo com cinética eficiente.

Satisfação garantida:

- Ligação entre fármaco e transportados é covalente
- Pró-fármaco inativo (menos ativo) que fármaco
- Ligação lábil (in vivo)
- Pró-fármaco e transportador – atóxicos
- Liberação da substância ativa – cinética rápida

Como os grupos funcionais presentes no fármaco podem ser explorados para preparar pró-fármacos com propriedade farmacocinética adequada?

A. Aumento de biodisponibilidade e passagem por membrana biológica

Podem ser usados grupos funcionais como: OH, COOH, NH, CO

B. Direcionamento seletivo para o sítio de ação desejado

- Transporte do fármaco seletivo ao sítio de ação

- Liberação do fármaco apenas em sítio específico

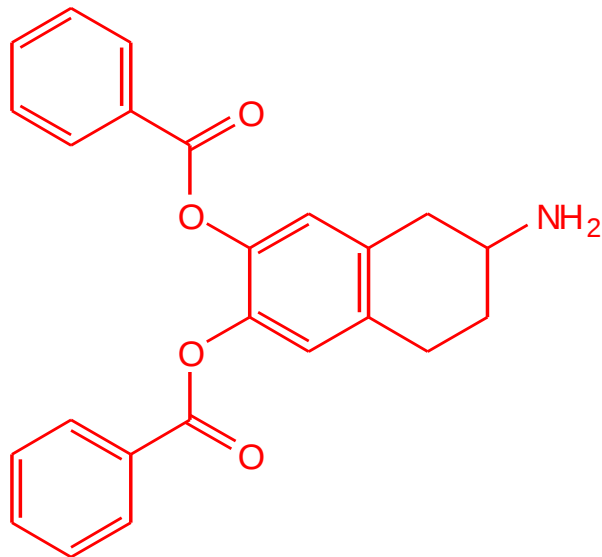
C. Prolongamento da ação do fármaco

D. Pró-fármacos em cascata

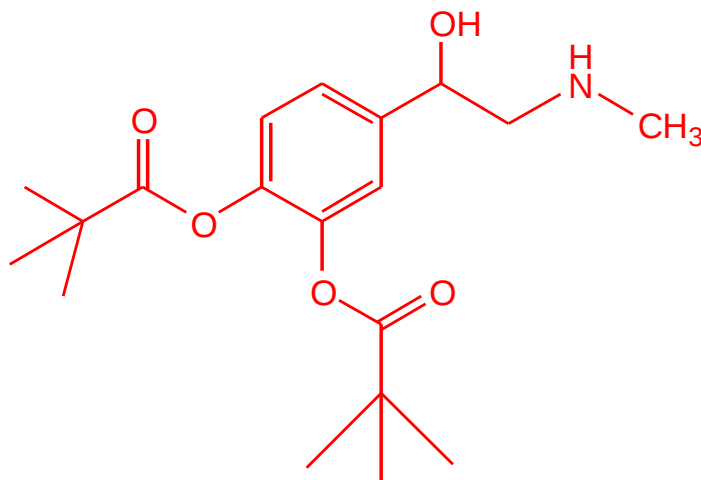
E. Fármacos moles

A. Aumento de biodisponibilidade e passagem por membrana biológica

-Grupos OH alcoólicos e fenólicos

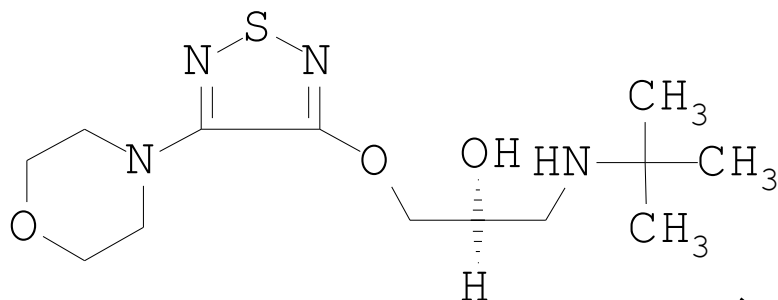


dibenzoil-ADTN

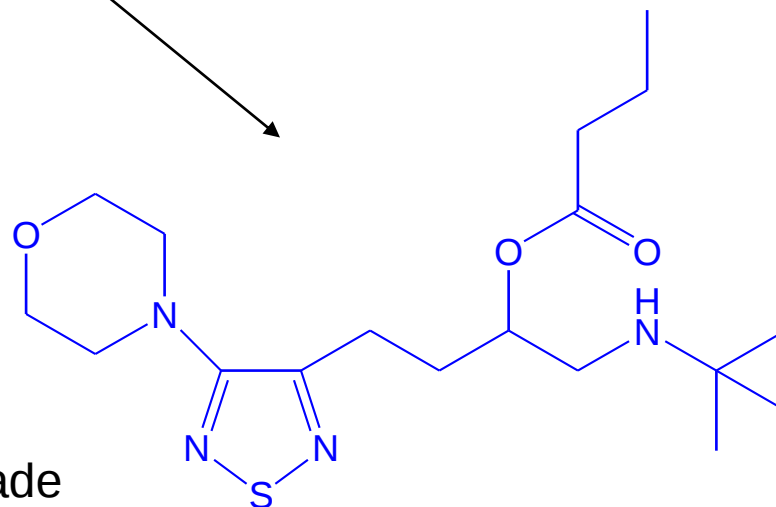
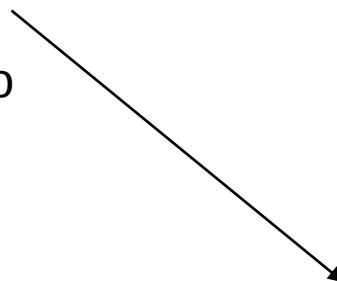


dipivaloil-epinefrina

Caso timolol



Timolol – protonado em pH fisiológico
Log P = -0,04



Butiril – aumento da lipofilicidade

Butiril-timolol

Antitumorais

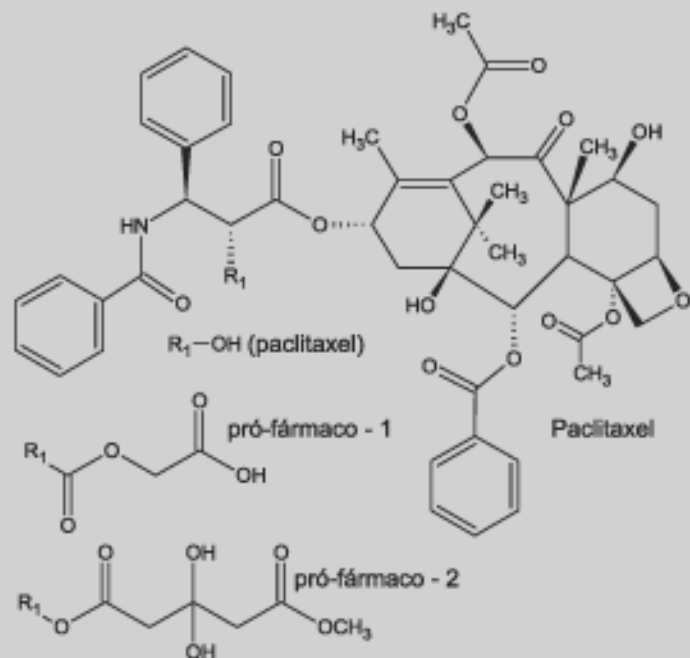


FIGURA 12 - Pró-fármacos do paclitaxel (Nicolaou *et al.*, 1993).

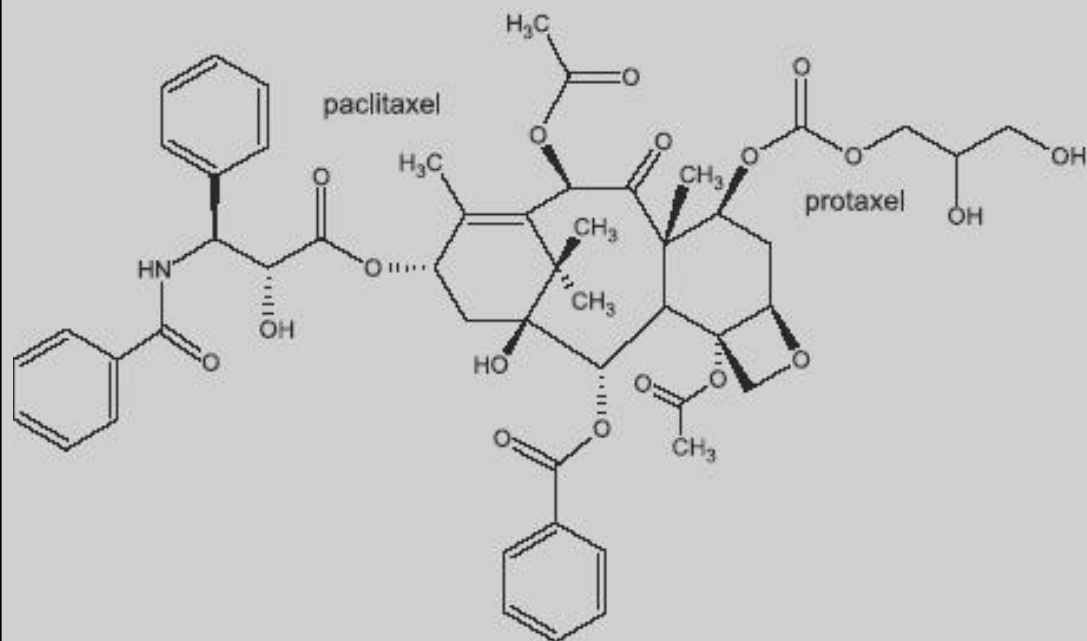
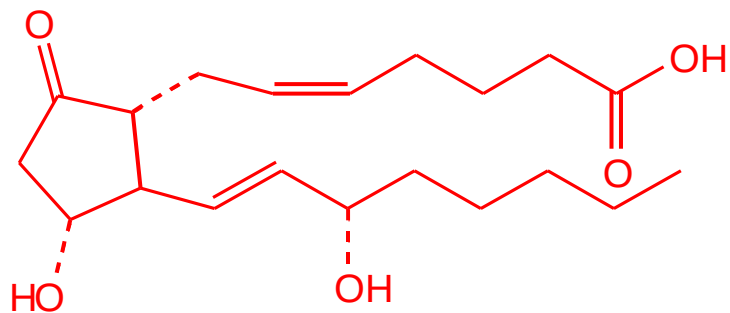


FIGURA 13 - Protaxel (Allen *et al.*, 2001).

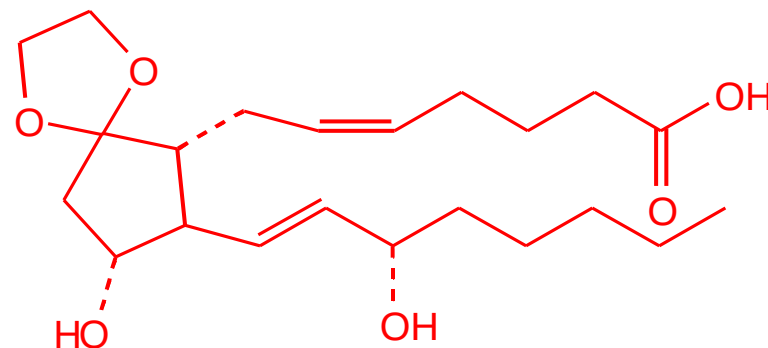
ENZIMA	PRÓ-FÁRMACO	FÁRMACO
DT diaforase	5-(aziridin-1-il)-2,4-nitrobenzamida (CB 1954)	5-(aziridin-1-il)-4-hidroxil-amino-2-nitrobenzamida
Plasmina	mostarda de peptidil- <i>p</i> -feniletilenoamina	mostarda de feniletilenoamina
Carboxipeptidase G2	glutamatos da mostarda de ácido benzóico	mostarda de ácido benzóico (várias)
Timidina quinase (viral)	ganciclovir-metoxipurina arabinonucleosídeo (araM)	trifosfato de ganciclovir trifosfato de adenina arabinonucleosídeo (araATP)
Citosina desaminase	5-fluorocitosina	5-fluoruracila
Glicose oxidase	glicose	peróxido de hidrogênio
Xantina oxidase	hipoxantina	superóxido, peróxido de hidrogênio
Carboxipeptidase A	metotrexato-alanina	metotrexato
α-Galactosidase	<i>N</i> -[4-(α -D-galactopiranosil)-benziloxycarbonil]-daunorrubicina	daunorrubicina
β-Glicosidase	amidalina	cianeto
Azorredutase	mostardas de azobenzeno	mostardas de feniletilenoamina (várias)
γ-Glutamil transferase	γ -glutamil-mostarda de <i>p</i> -feniletilenodiamina	mostarda de feniletilenoamina
β-Glicuronidase	mostarda fenólica-glucoronídeo e pirrubicina-glicuronídeo	mostarda fenólica e pirrubicina
β-Lactamase	vinca-cefalosporina mostarda de feniletilenamina - cefalosporina mostrada nitrogenada-cefalosporina	4-desacetilvinblastina-3-carboxiidrazina mostarda de feniletilenamina mostradas nitrogenadas (várias)
Fosfatase alcalina	fosfato de mostarda fenólica fosfato de doxorrubicina fosfato de mitomicina fosfato de etoposídeo	mostarda fenólica doxorrubicina mitomicina alcoólica etoposídeo
Penicilina amidase	palitoxina-4-hidroxifenil-acetamida doxorrubicina-fenoxiacetamida melfalano-fenoxiacetamida	palitoxina doxorrubicina melfalano
Citocromo P-450	ciclofosfamida ifosfamida	mostarda fosfamidica (+acroleína)
Nitrorredutase	CB 1954 derivados de 4-nitrobenzilcarbonila	5-(aziridin-1-il)-4-hidroxil-amino-2-nitrobenzamida dactinomicina, mitomicina C

Aldeídos e cetonas

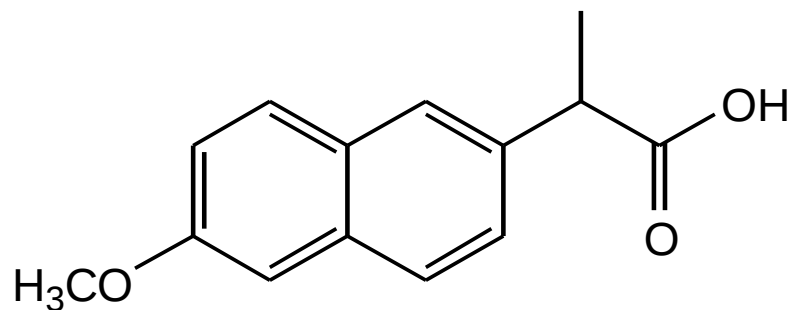
-Grupos cetônicos e aldeídos



PGE2- dinoprostrona

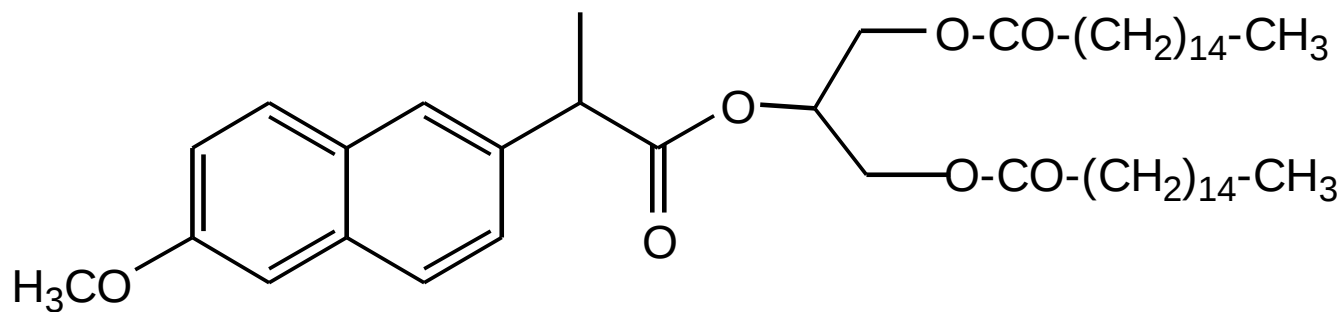
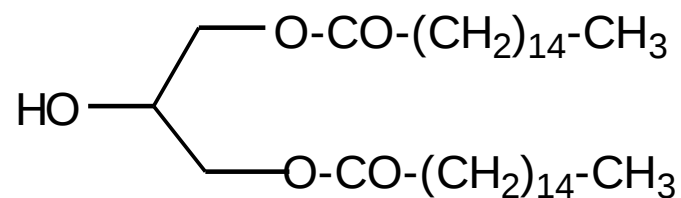


-Grupos carboxílicos

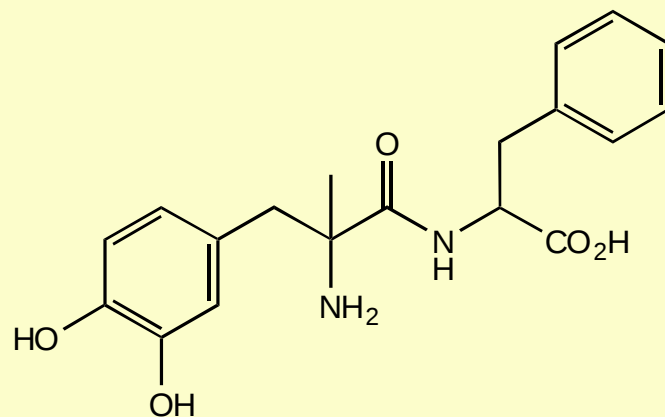
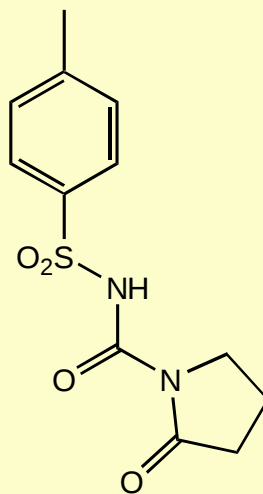
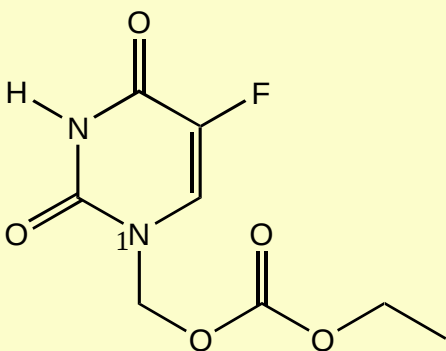
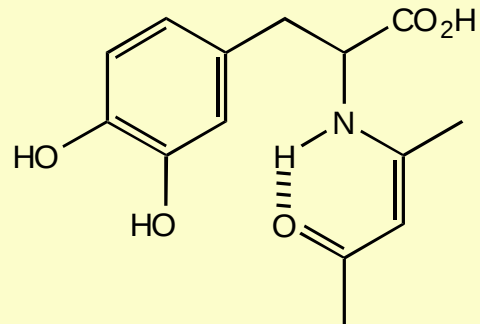
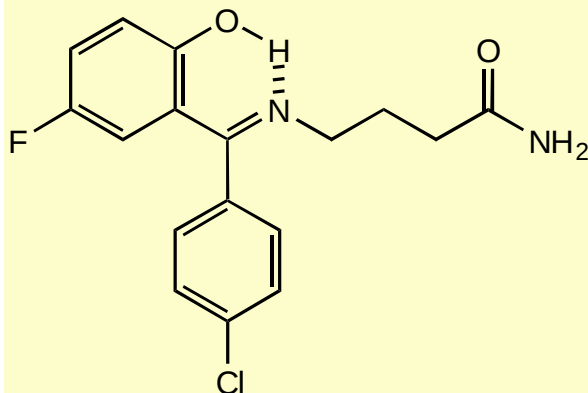


Naproxeno

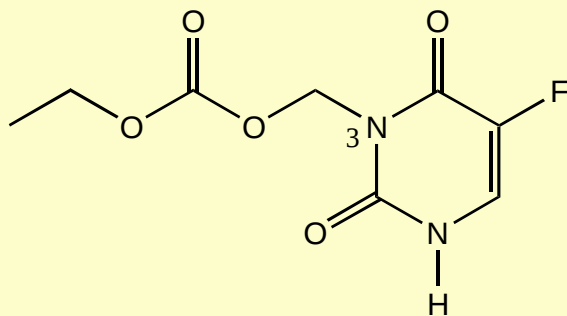
+



Grupos amino



GRUPOS NH



GRUPOS NH ACÍDICOS

Como os grupos funcionais presentes no fármaco podem ser explorados para preparar pró-fármacos com propriedade farmacocinética adequada?

A. Aumento de biodisponibilidade e passagem por membrana biológica

Podem ser usados grupos funcionais como: OH, COOH, NH, CO

B. Direcionamento seletivo para o sítio de ação desejado

- Transporte do fármaco seletivo ao sítio de ação

- Liberação do fármaco apenas em sítio específico

C. Prolongamento da ação do fármaco

D. Pró-fármacos em cascata

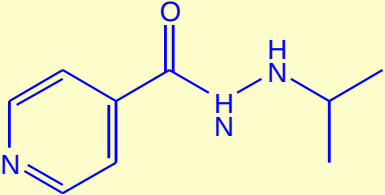
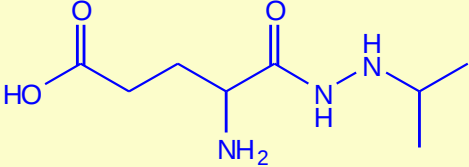
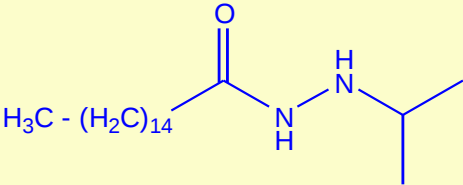
E. Fármacos moles

B. Direcionamento seletivo para o sítio de ação desejado

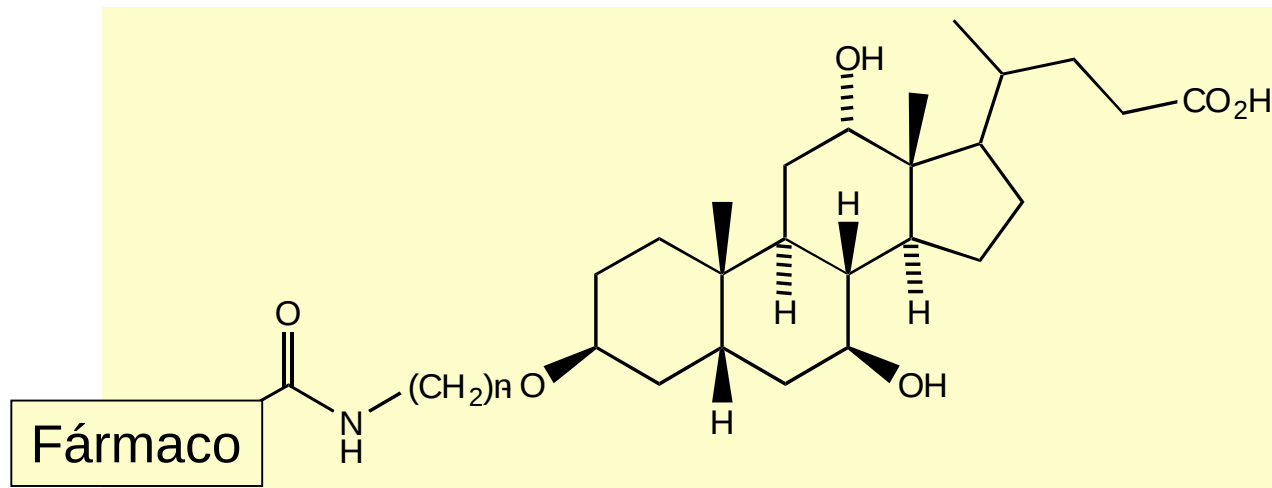
Transporte do fármaco seletivo ao sítio de ação

Ação local e sistêmica

Tabela: Efeito dos grupos acilas em hidrazinas isopropílicas no transpote seletivo

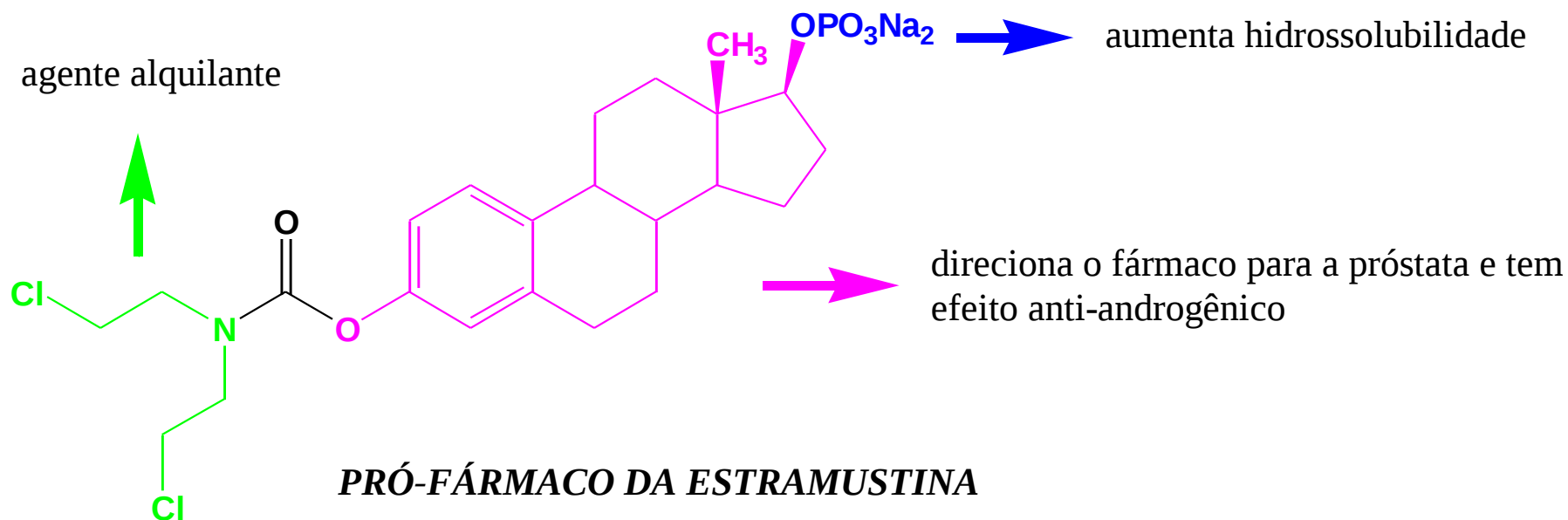
Hidrazinas Isopropílicas	% de aumento de monoaminas		Razão
	Catecolaminas cardíacas	5-HTP cerebral	
	100	100	1.0
	75	250	3.3
	145	60	0.4

Acoplamento de fármacos a derivados da bile direcionados ao fígado



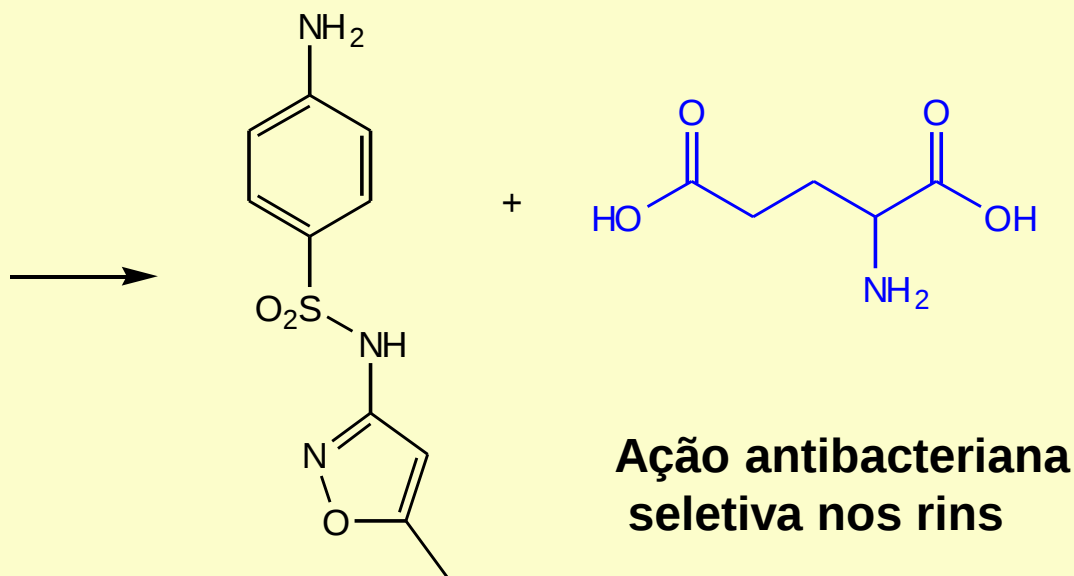
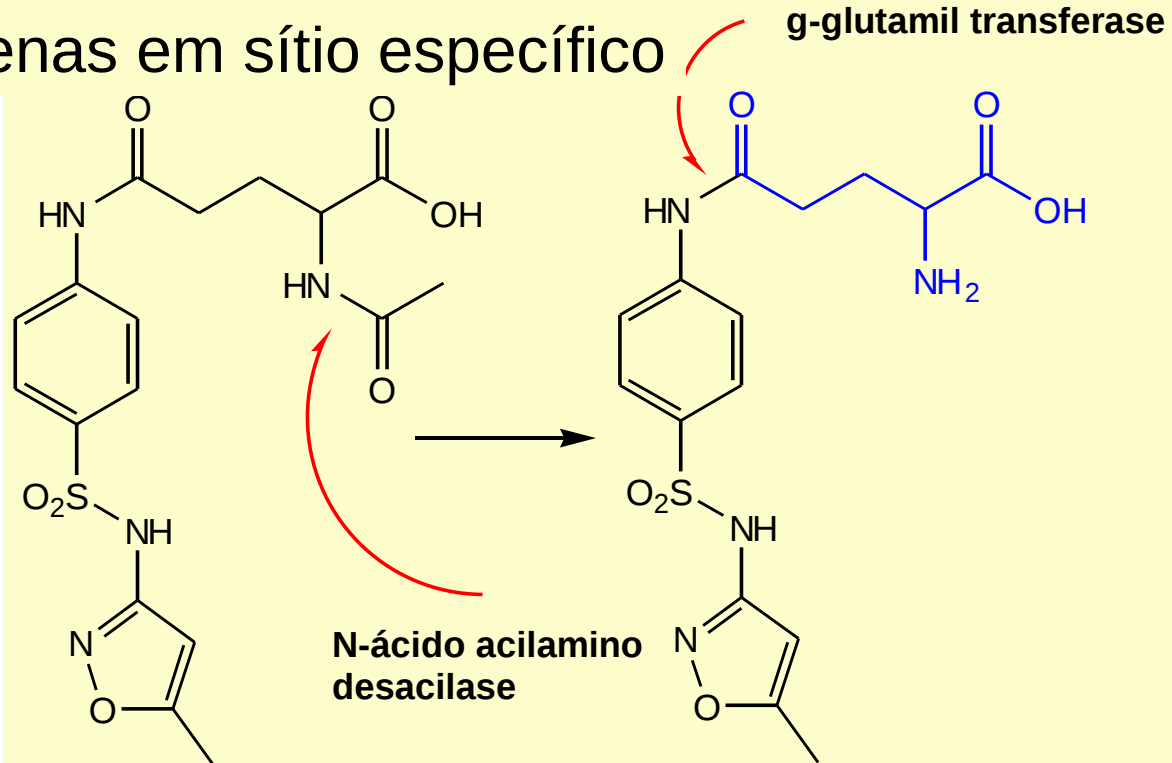
Exemplo de fármacos: clorambucil, inibidores da HMG-CoA redutase, etc.

Tratamento do câncer



Liberação do fármaco apenas em sítio específico

Explora a presença de enzimas específicas, presentes em maior concentração no sítio de ação.



Como os grupos funcionais presentes no fármaco podem ser explorados para preparar pró-fármacos com propriedade farmacocinética adequada?

A. Aumento de biodisponibilidade e passagem por membrana biológica

Podem ser usados grupos funcionais como: OH, COOH, NH, CO

B. Direcionamento seletivo para o sítio de ação desejado

-Transporte do fármaco seletivo ao sítio de ação

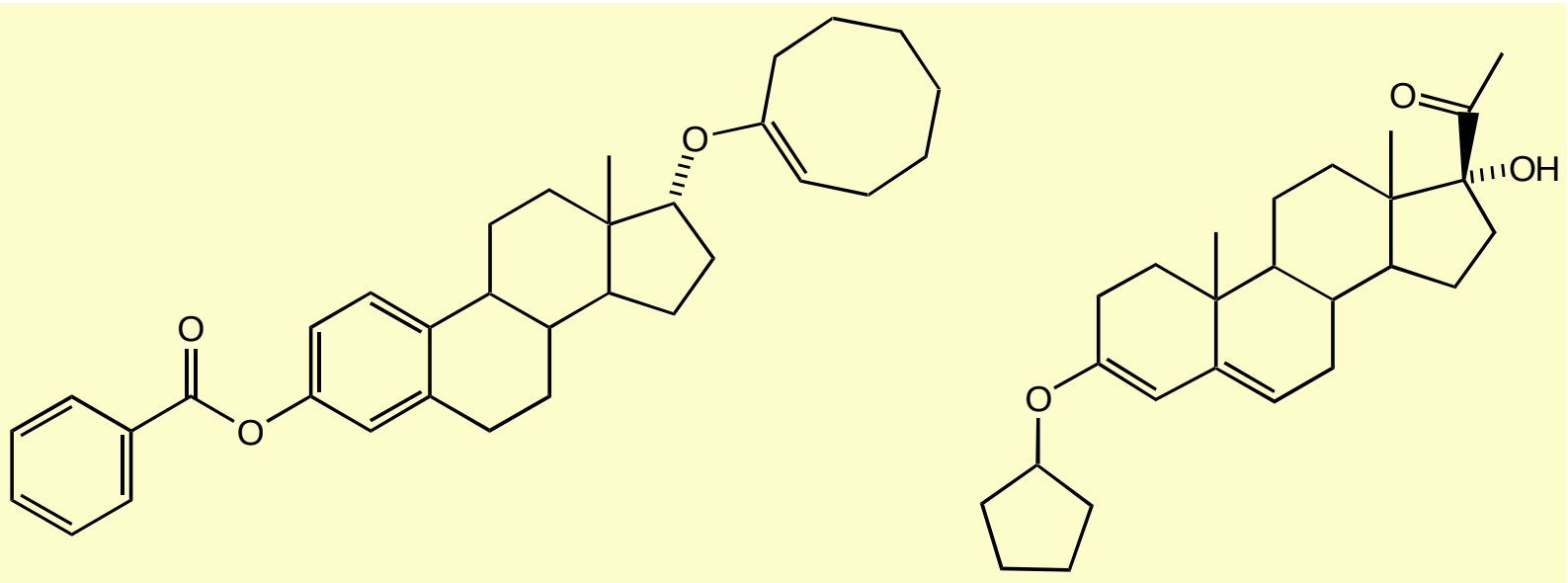
-Liberação do fármaco apenas em sítio específico

C. Prolongamento da ação do fármaco

D. Pró-fármacos em cascata

E. Fármacos moles

Esteróides contraceptivos, tratamento da menopausa e antipsicóticos

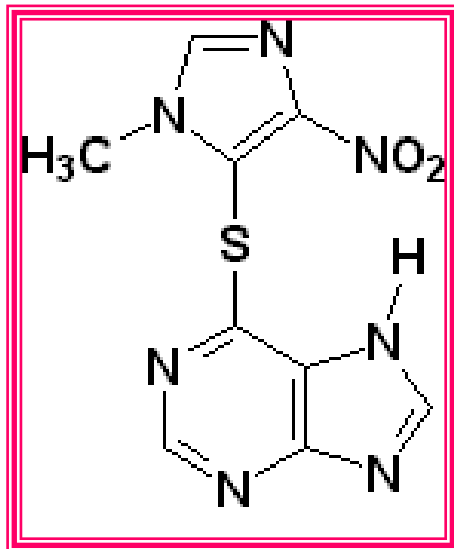


Pró-fármaco de estradiol

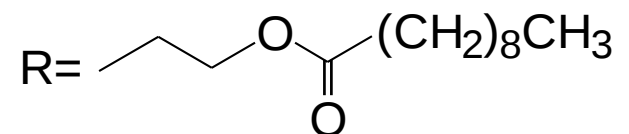
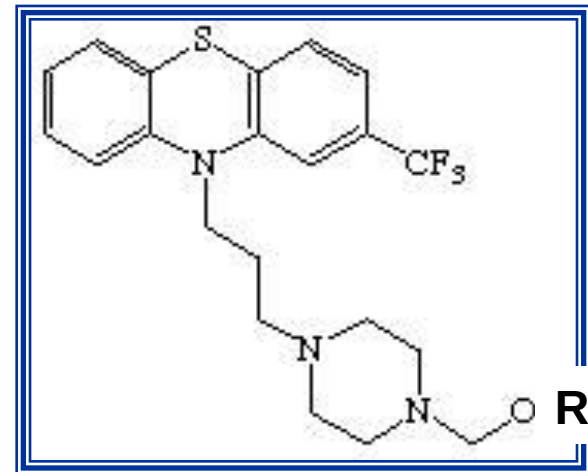
Pentagestrona

São pró-fármacos mais lipofílicos e administrados por injeção intramuscular profunda.

Azatioprina



Flufenazina



Como os grupos funcionais presentes no fármaco podem ser explorados para preparar pró-fármacos com propriedade farmacocinética adequada?

A. Aumento de biodisponibilidade e passagem por membrana biológica

Podem ser usados grupos funcionais como: OH, COOH, NH, CO

B. Direcionamento seletivo para o sítio de ação desejado

- Transporte do fármaco seletivo ao sítio de ação

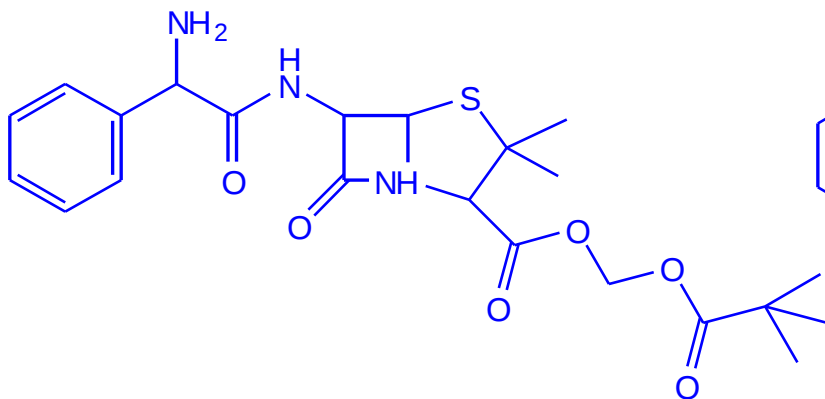
- Liberação do fármaco apenas em sítio específico

C. Prolongamento da ação do fármaco

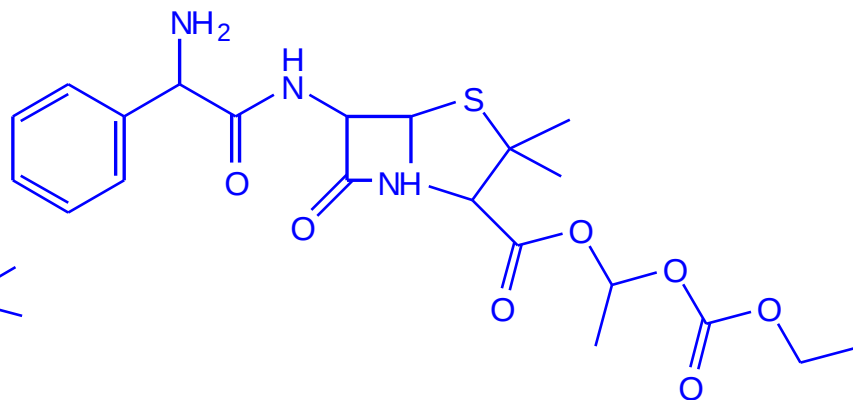
D. Pró-fármacos em cascata

E. Fármacos moles

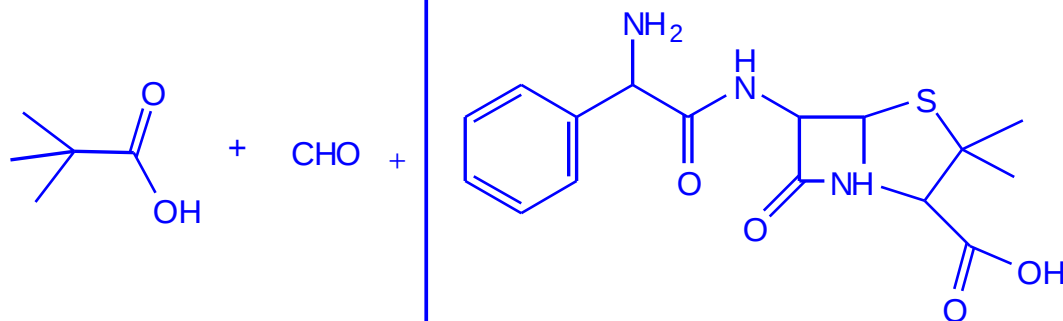
Pivampicilina



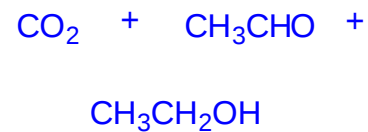
Bacampicilina



Ampicilina



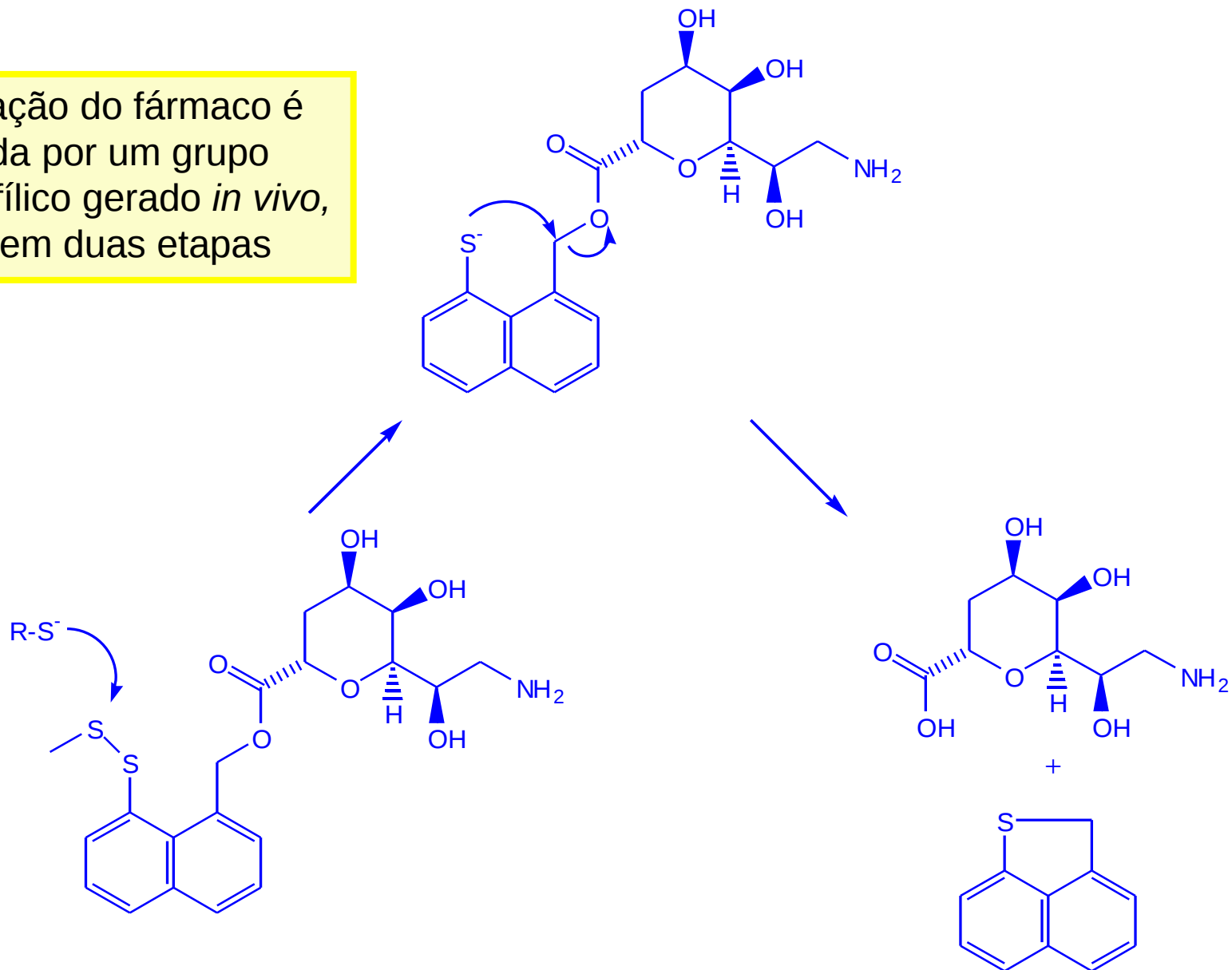
+



D. Pró-fármaco em cascata ou duplos

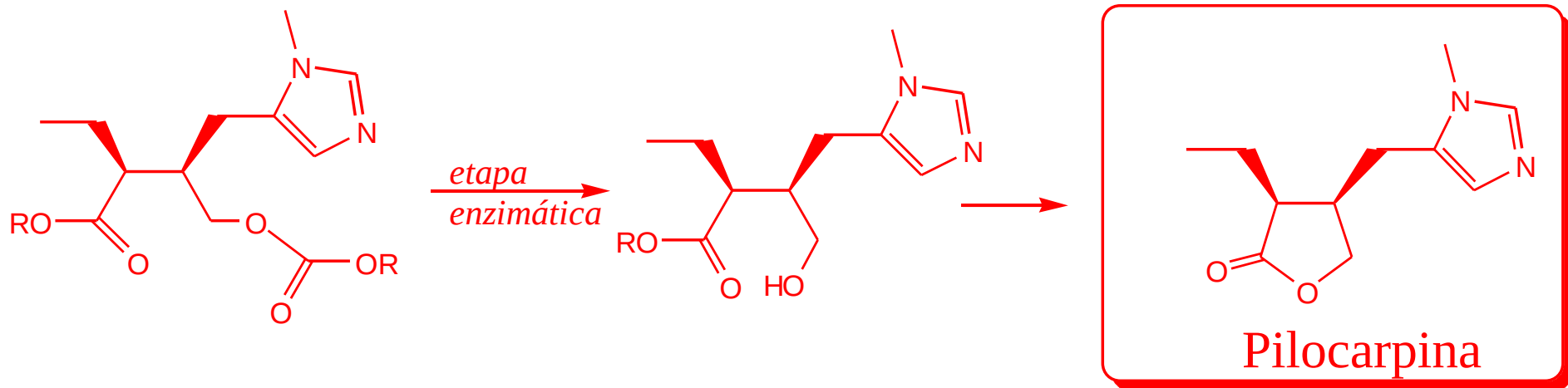
Bioativação de pró-fármacos antibacterianos: inibidor da enzima CMP-KDO sintetase

A liberação do fármaco é auxiliada por um grupo nucleofílico gerado *in vivo*, ocorre em duas etapas

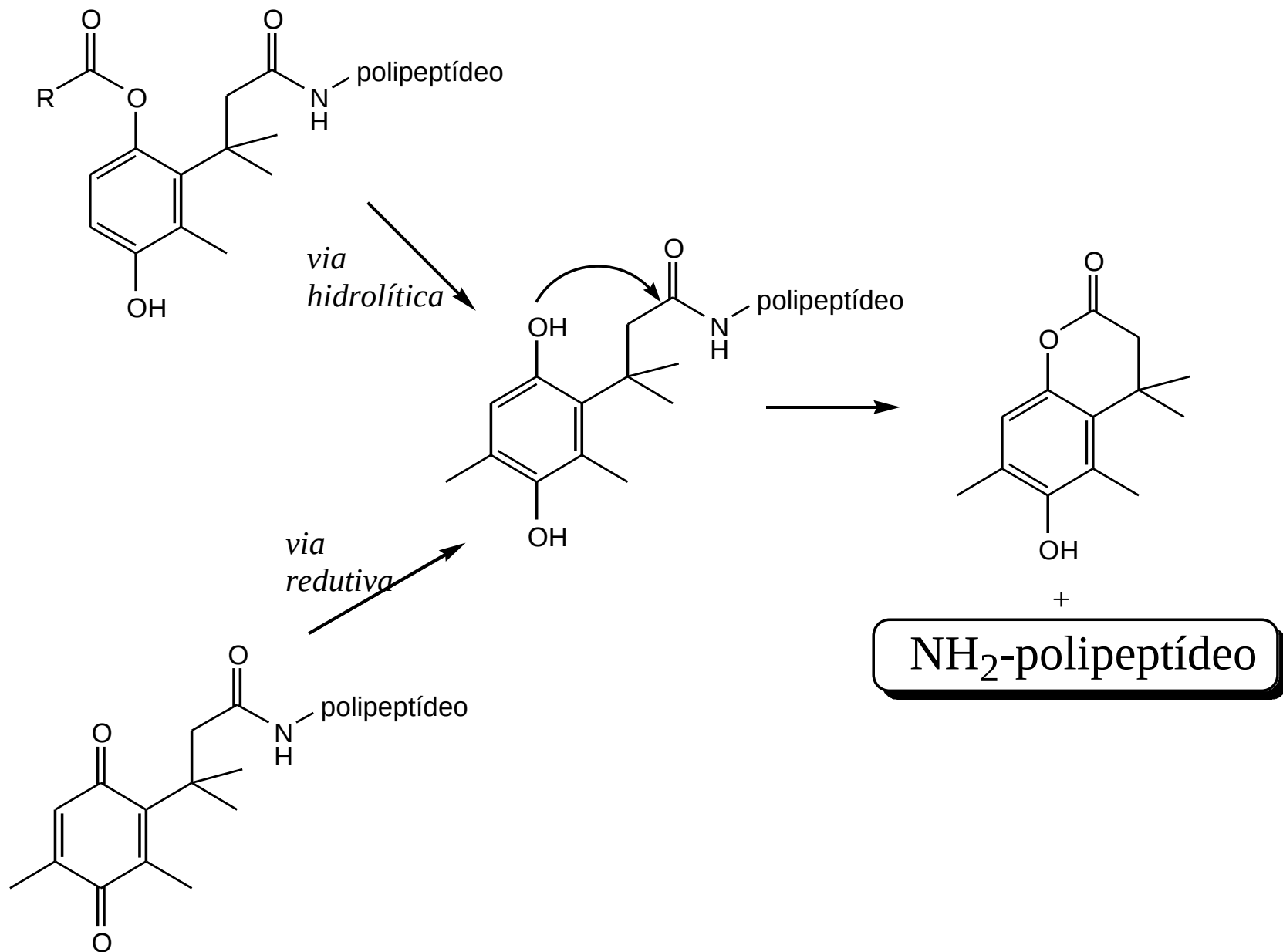


D. Pró-fármacos em cascata

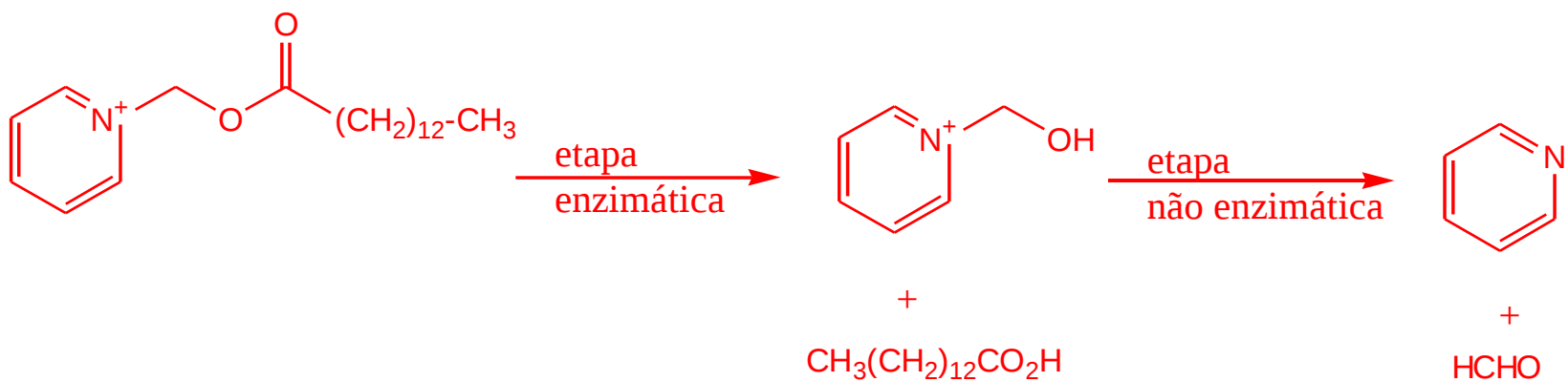
Pró-fármacos duplos de Pilocarpina



Pró-fármacos duplos de peptídeos



E. Fármacos moles



Pró-fármacos bioprecursores

Conceito da bioativação metabólica

Primeiros exemplos

Prontosil rubrum

Acetanilida

Proguanil

Imipramina

Fenilbutazona

BIOPRECURSORES:

Envolvem modificação molecular do próprio fármaco (não apresentam ligação temporária entre fármaco e grupo transportador).

A modificação molecular, geralmente envolvendo reações de oxi-redução, gera um novo composto, que corresponde ao fármaco (metabólito ativo).

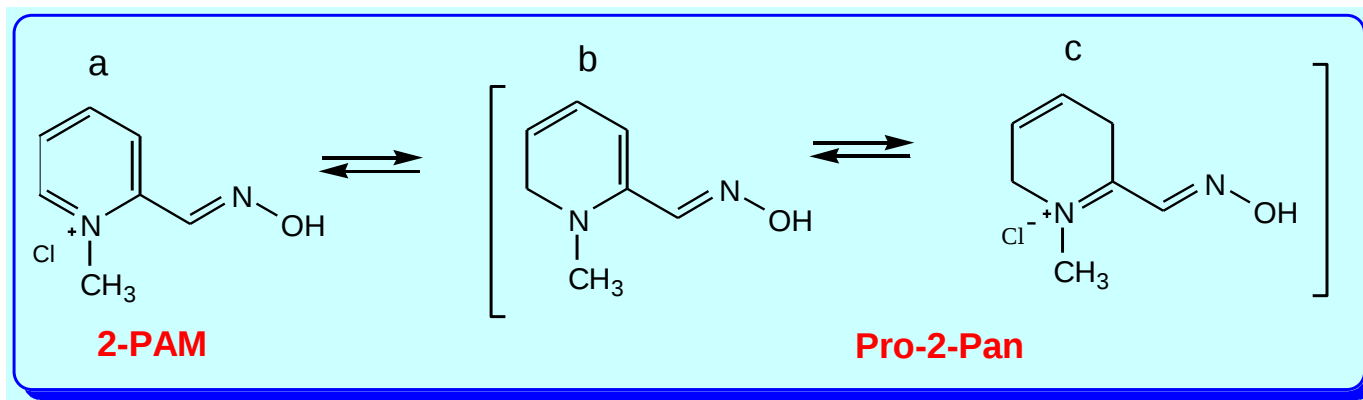
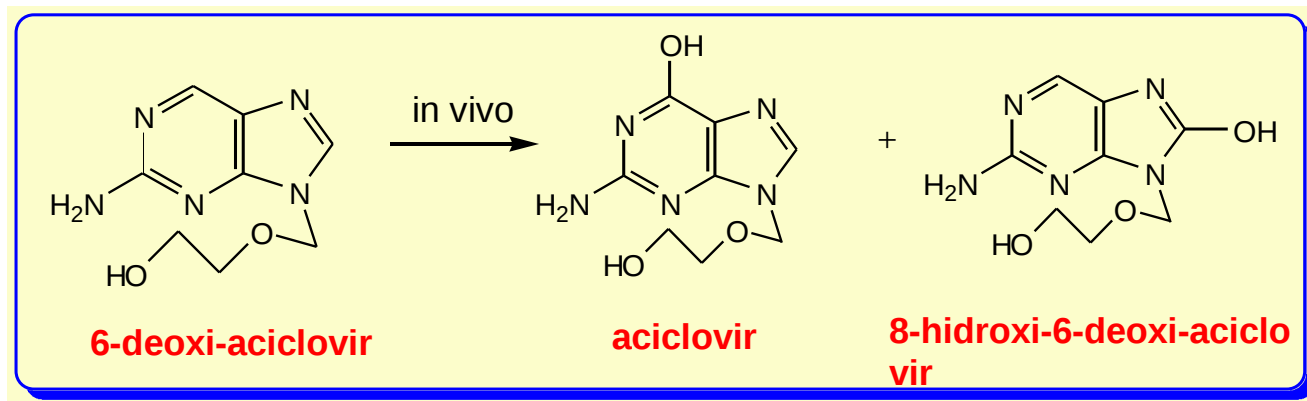
São geralmente produtos da Fase I do metabolismo dos fármacos

Reações de oxidação

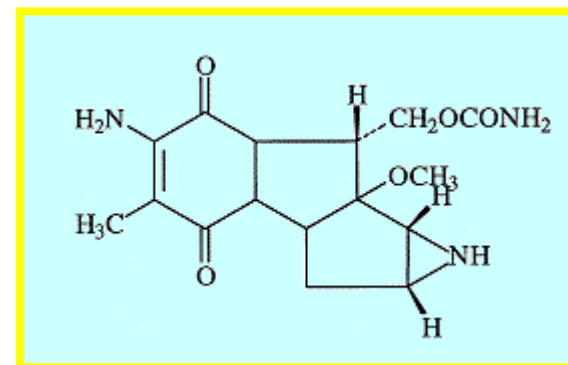
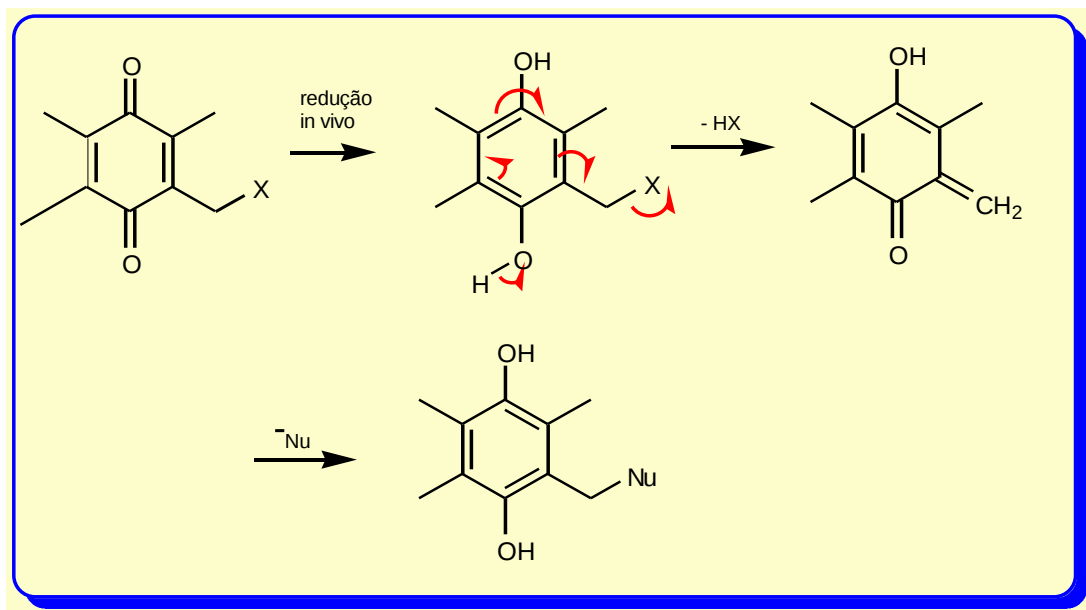
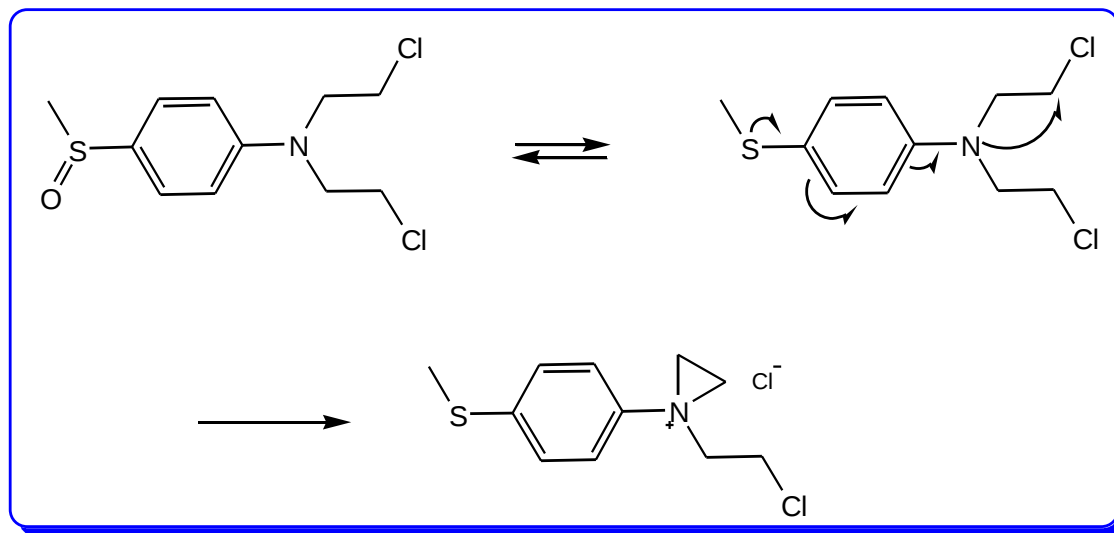
Reações de redução

Reações que não ocorrem a mudança do estado de oxidação

Bioativação oxidativa

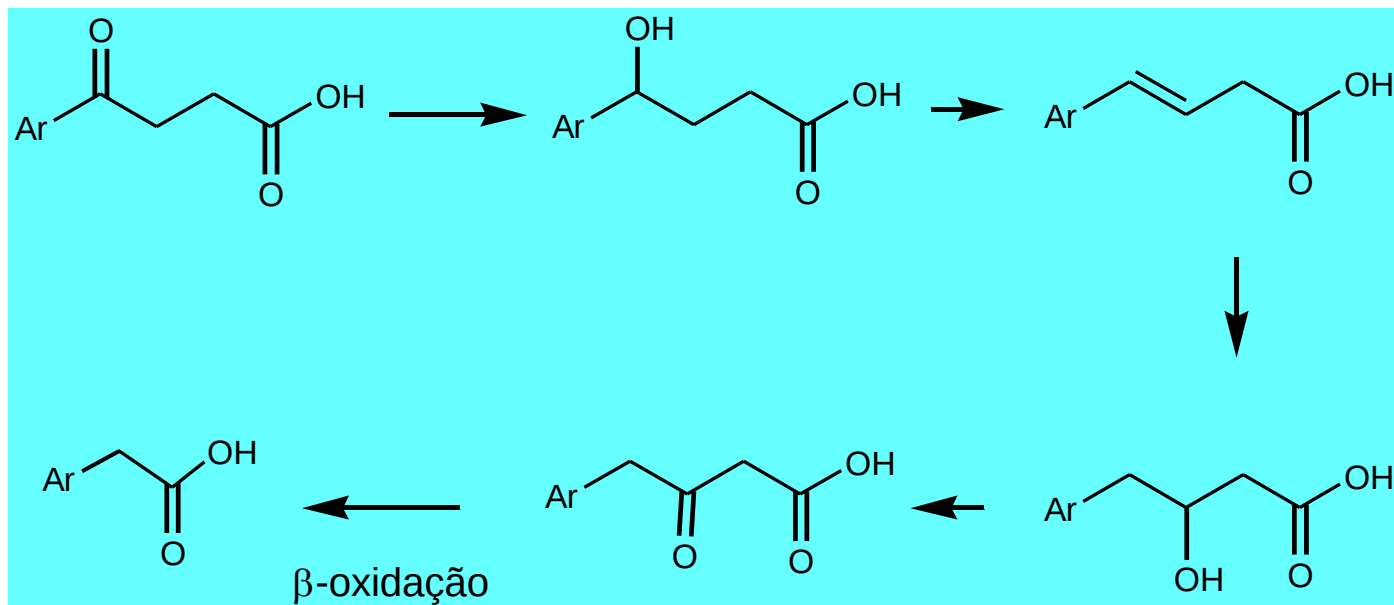


Bioativação redutiva

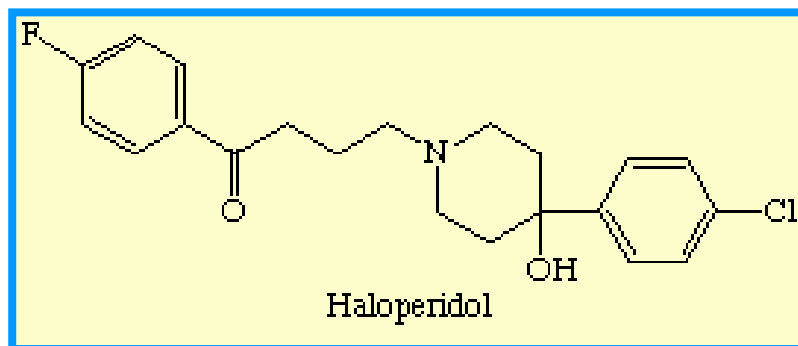


Mitomicina

Mecanismos envolvendo adicionalmente sistema não-redoxi, como hidratação e descarboxilação

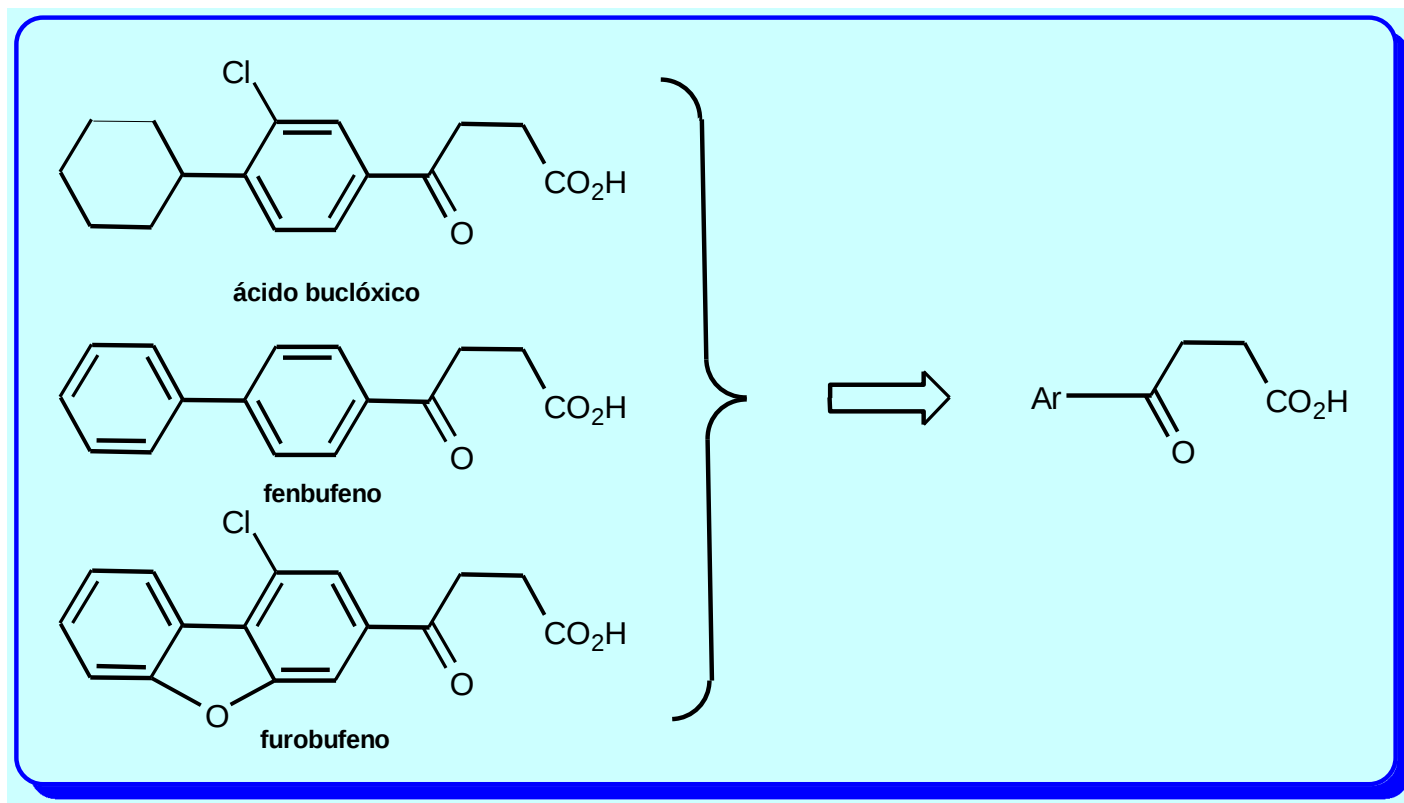


Formação de ácido aroilpropiónico

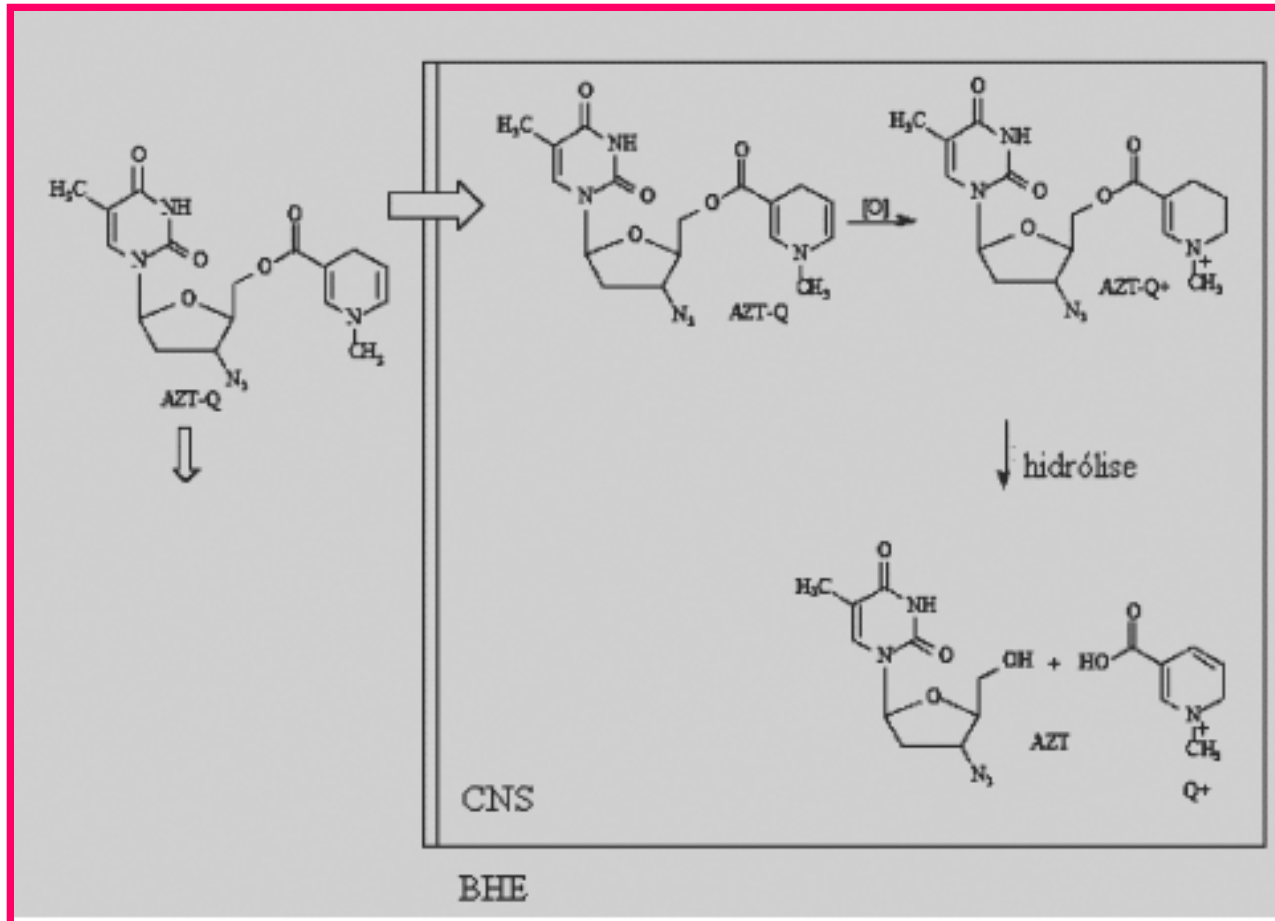


Planejamento de ácido buclórico, fenbufeno e furobufeno

Antiinflamatórios da classe dos ácidos arilacéticos



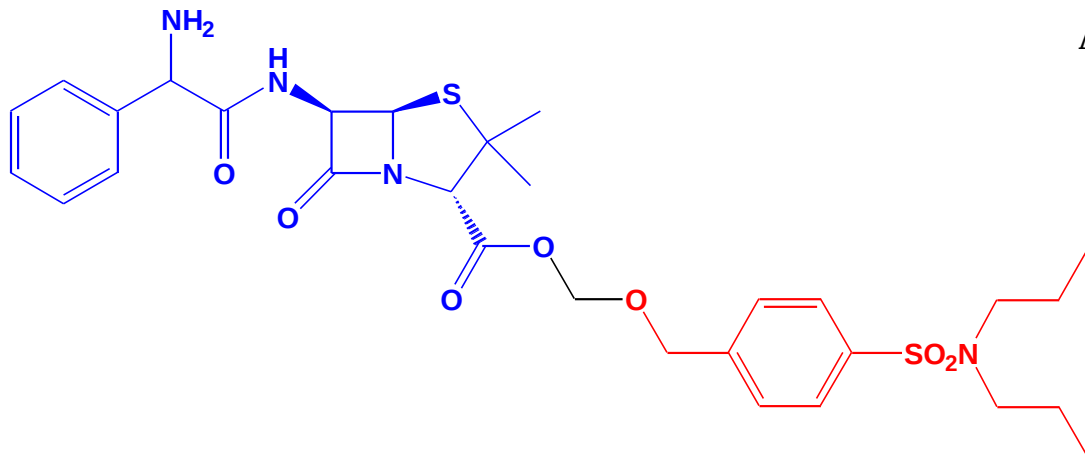
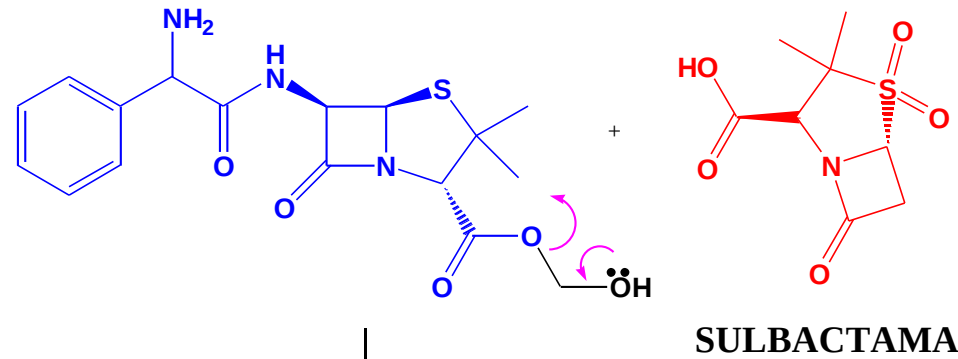
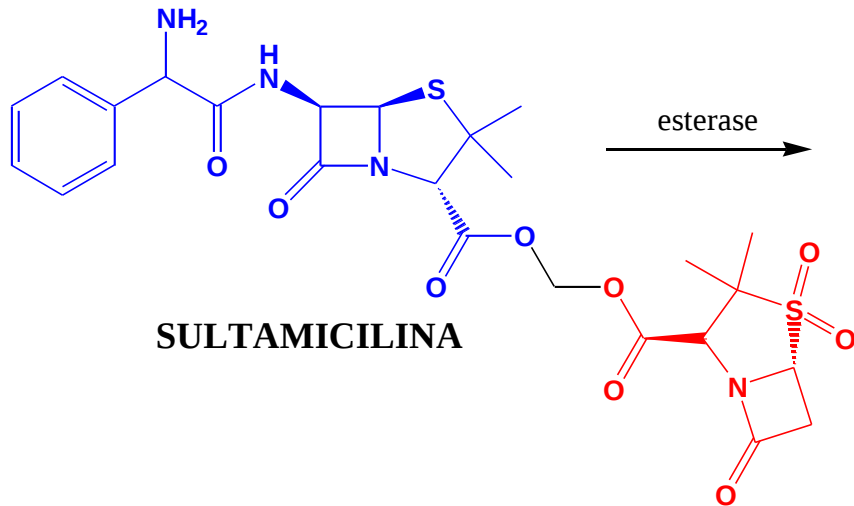
Pró-fármaco misto



Sistema AZT-CDS. A zidovudina foi acoplada ao transportador 1,4-diidrotrigonelina (AZT-Q), o qual é difundido para o SNC. O transportador sofre oxidação em trigonelina (Q⁺), acumulando-se no tecido cerebral. Em seguida, sofre hidrólise para a liberação do fármaco.

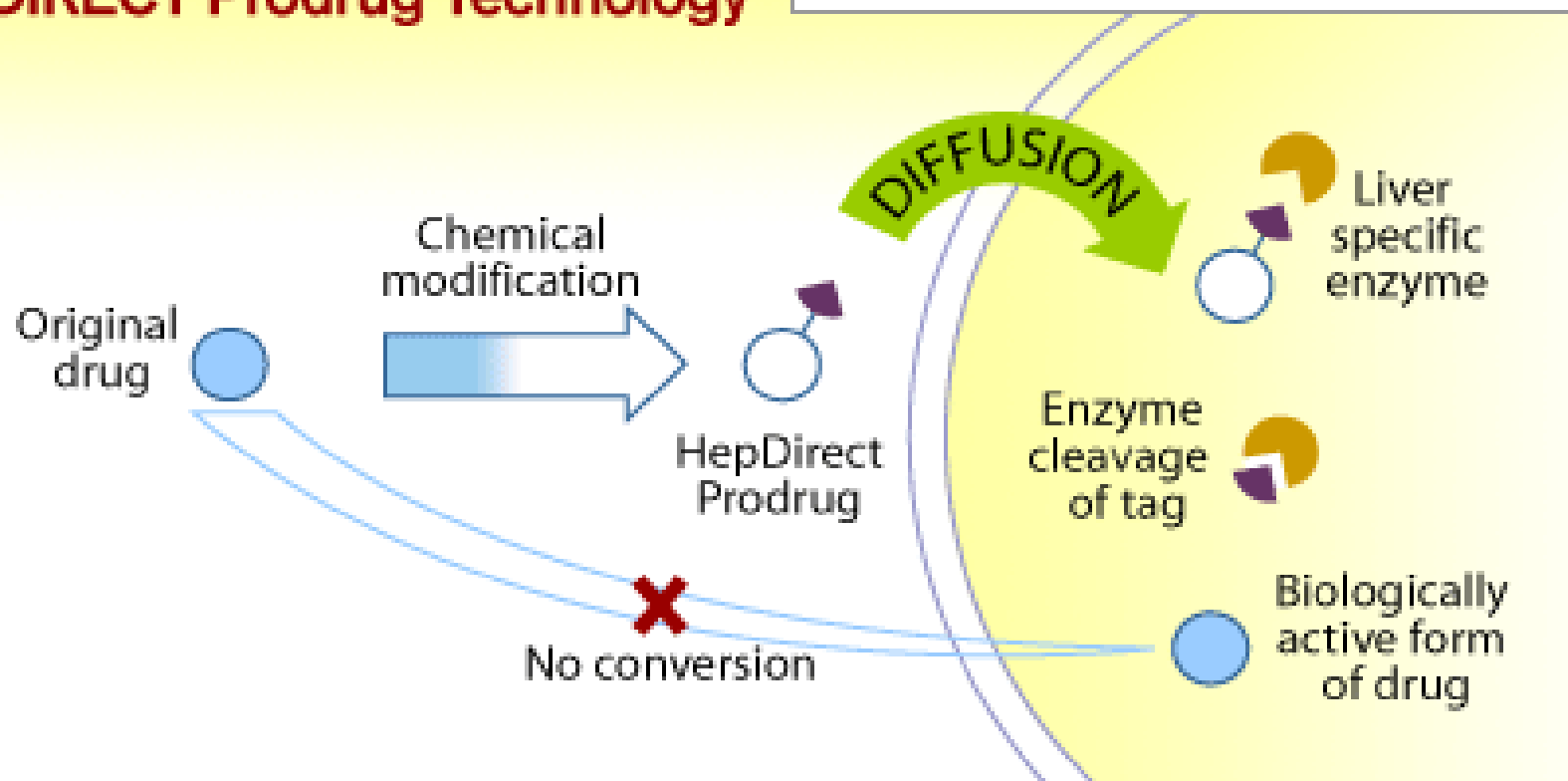
CDS: Chemical Delivery System

Pró-fármacos recíprocos

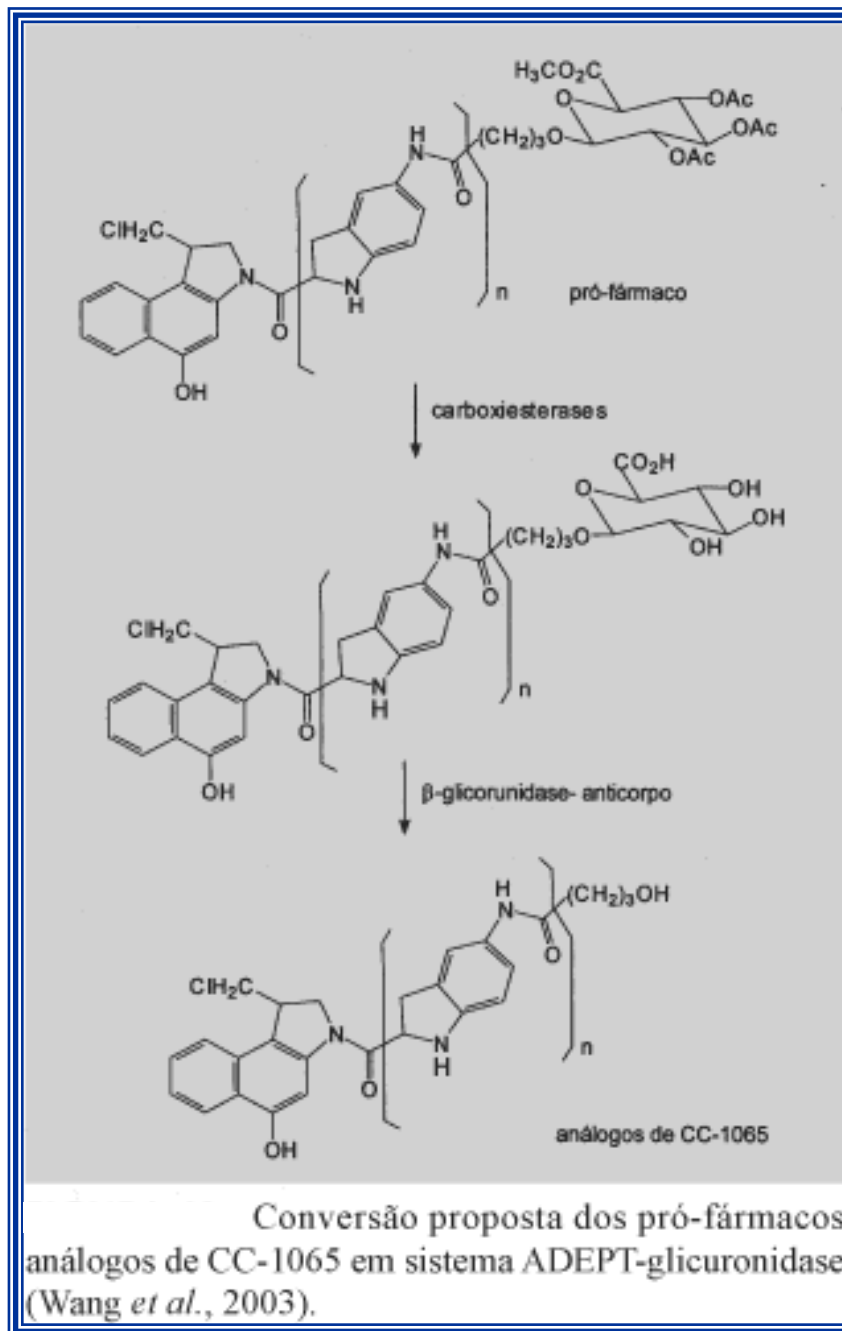


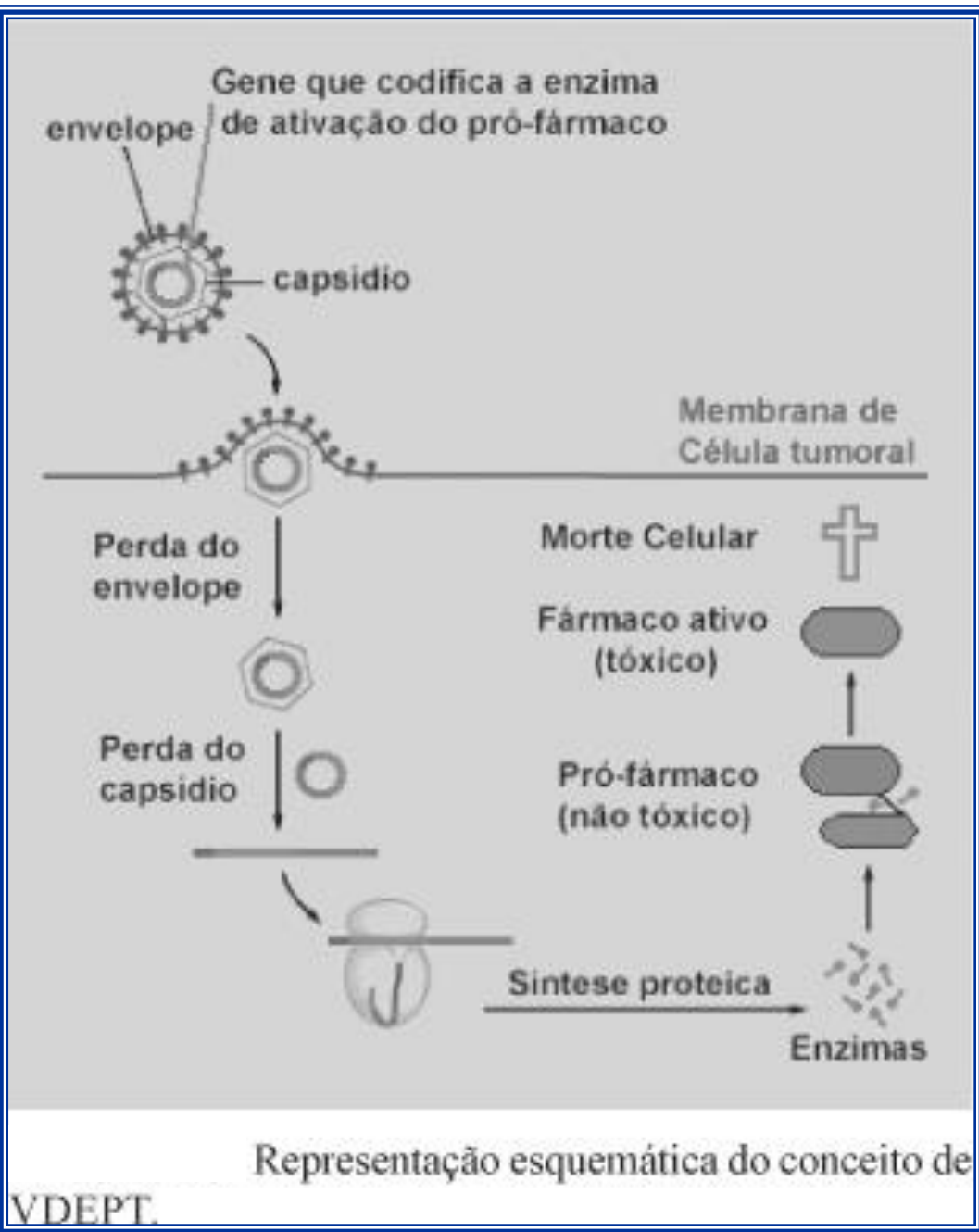
Prolonga os efeitos da ampicilina devido ao bloqueio, pela probenecida, de sua secreção ativa nos túbulos renais

HepDIRECT Prodrug Technology

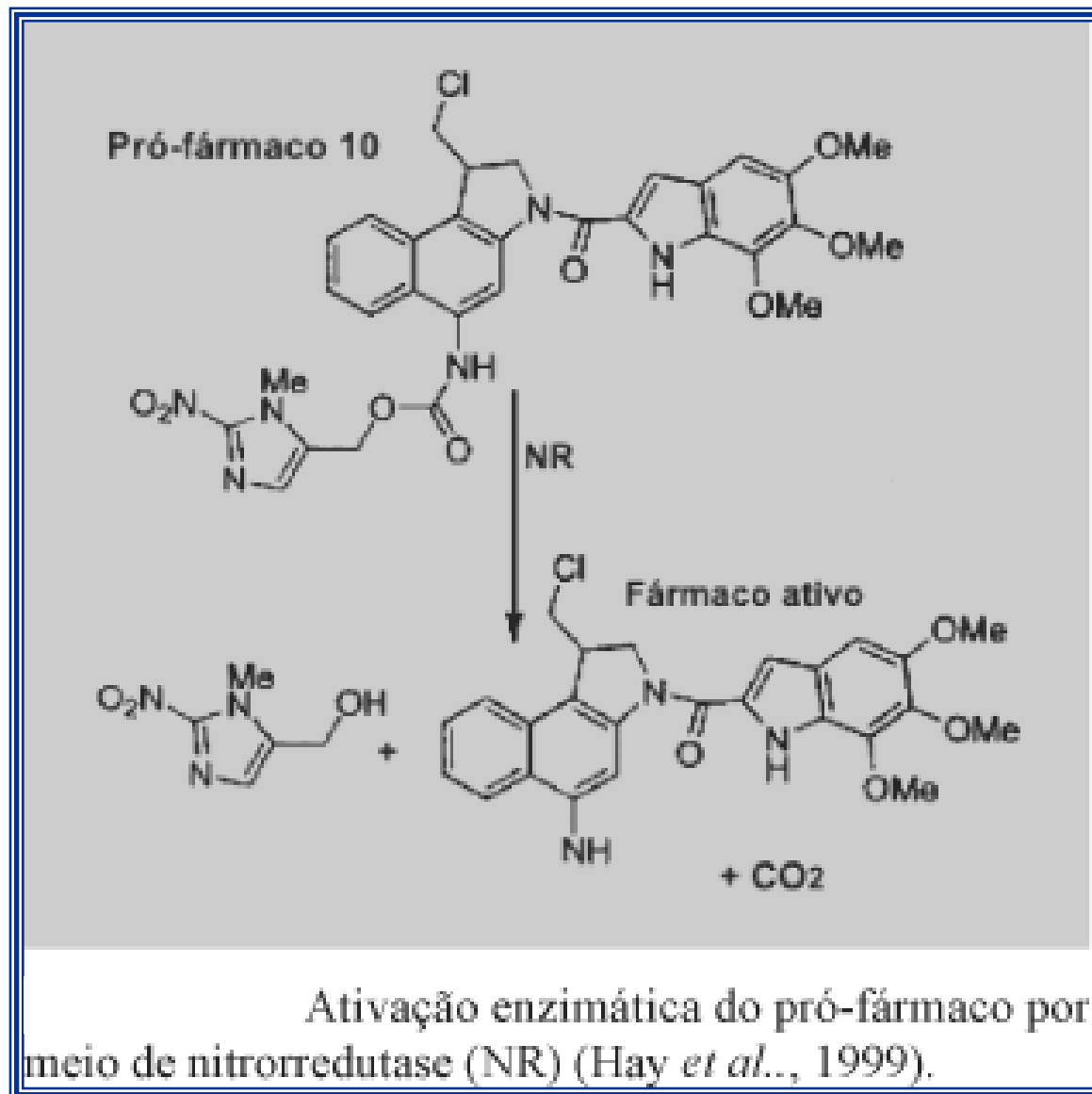


Exemplo de ADEPT



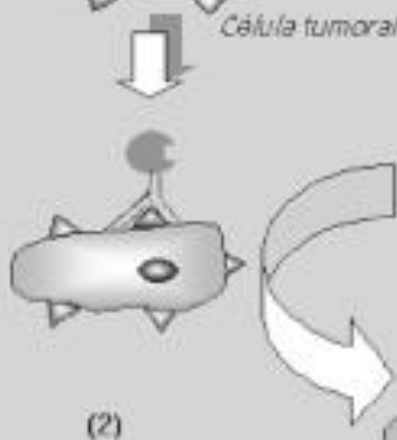
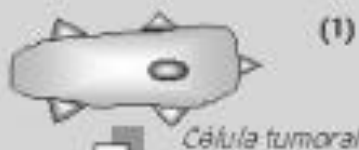


Exemplo de VDEPT



PRO-FÁRMACO DIRIGIDO

Primeira etapa



Segunda etapa

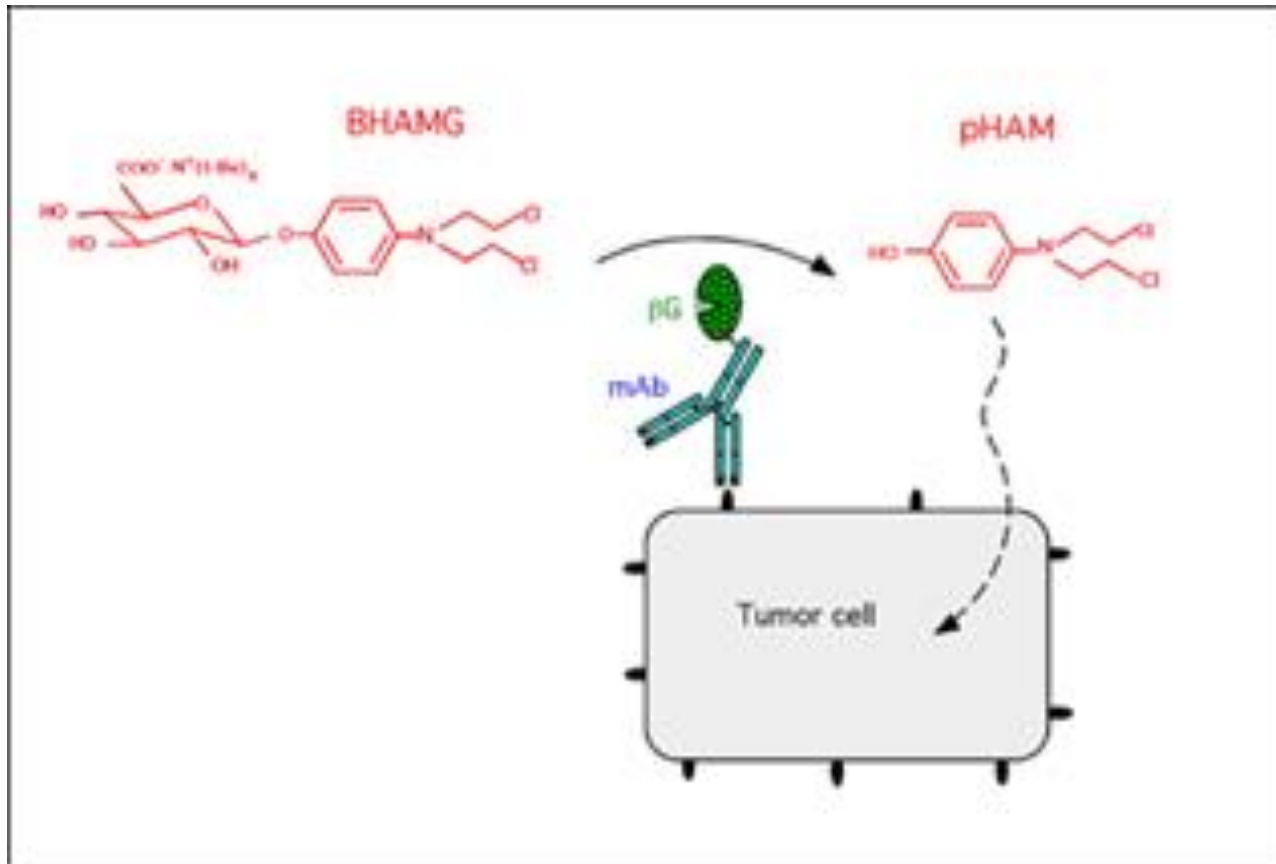


Fármaco ativo



Representação esquemática de ADEPT. O anticorpo reconhece a superfície da célula tumoral (1) e (2); o pró-fármaco é administrado e é direcionado para ser clivado pela enzima ligada ao anticorpo (3) e (4) e liberar o fármaco (5) e promover citotoxicidade (6).

PRO-FÁRMACO DIRIGIDO



Pró-Fármacos Mistos:

- Característica de pró-fármacos clássicos e bioprecusores

