

Capítulo 2

A Química Medicinal e o desenvolvimento de novos fármacos

Guilherme Carneiro Montes

Thayane Araújo Lima

Introdução

A descoberta de fármacos pela indústria farmacêutica no último século mudou drasticamente a prática da medicina e gerou impacto em muitos aspectos da nossa cultura. Por muito tempo, a descoberta de princípios ativos era feita através de uma abordagem agnóstica de alvos e mecanismos baseados em conhecimentos etnobotânicos e que geralmente era alimentado ao acaso. Com o avanço nas metodologias da biologia molecular e no aprofundamento do genoma humano, a descoberta de fármacos tem ocorrido com uma larga mudança direcionada para uma abordagem baseada em alvo molecular através de levantamento de hipóteses que foi acompanhado por mudanças significativas na indústria farmacêutica.

Os laboratórios tornaram-se cada vez mais informatizados e automatizados, e os locais de pesquisa, que antes eram mais dispersos, estão agora cada vez mais agrupados em grandes centros para capturar sinergias tecnológicas e biológicas. A incorporação de estratégias moleculares juntamente com avaliações computacionais para o desenvolvimento de fármacos em concomitante às abordagens de síntese orgânica, leva a um aumento acentuado na disponibilidade de dados biológicos, estruturais e químicos. Além disso, este cenário em evolução causa um aumento notável na complexidade do processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (LOMBARDINO; LOWE, 2004).

Pesquisa e desenvolvimento de fármacos é algo complexo, possui um longo caminho e alto custo. O impacto do uso de medicamentos na sociedade tem várias facetas. Se por um lado, medicamentos podem aumentar a expectativa de vida das pessoas, tratar determinadas doenças, gerando benefícios sociais e econômicos; entretanto, podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de reações adversas (FERREIRA, 2009).

O planejamento de novos fármacos envolve vários bilhões de dólares e ocupa milhares de pesquisadores titulados, de diferentes áreas como universidades, agências regulatórias e a indústria farmacêutica que contribuem para a ciência a fim de descobrir novas substâncias bioativas e esses avanços estão diretamente ligados aos progressos da medicina e ciência relacionadas (DREWS, 2000; SIMÕES; SCHENKEL, 2002). O número crescente de medicamentos de primeira classe aprovado nos últimos anos reflete

o impacto da mudança nas metodologias com mais abordagens molecular e estudo genômica, dando origem ao surgimento de novas tecnologias e de descoberta de medicamentos modernos. A obtenção de novos fármacos é uma atividade complexa e transversal, pois requer interdisciplinaridade entre várias ciências como a química, farmacologia e ciências clínicas, entre outras, pois as substâncias devem apresentar uma eficácia, seletividade e que possuam, ao mesmo tempo, baixa toxicidade, diminuindo dessa forma o risco de aparecimento de reações adversas ou efeitos indesejáveis (MCKENNA, 1996, BUTLER, 2004).

O que é Química Medicinal e a sua importância no desenvolvimento de fármacos

A Química Medicinal, segundo definição da IUPAC, é uma disciplina baseada na química, envolvendo aspectos das ciências biológicas, médica e farmacêutica, cujo objetivo é o planejamento, descoberta, invenção, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos (protótipos), o estudo do metabolismo, análise do mecanismo de ação a nível molecular para dispor das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica (LIMA, 2007).

Com a aproximação dos químicos medicinais com farmacologistas, bioquímicos, fisiologistas, físicos, geneticistas, entre outros criaram-se condições necessárias e essenciais para conduzir à descoberta de novos fármacos, inovações terapêuticas autênticas e com padrões moleculares originais, trazendo assim mecanismos moleculares antes não vistos (BARREIRO, 2001; BARREIRO, 2009). Houve também o desenvolvimento de dispositivos automatizados para a realização de ensaios biológicos de alta performance que possibilitaram a avaliação de uma grande quantidade de substâncias frente a estes novos alvos moleculares gerando uma demanda crescente por substâncias estruturalmente inovadoras para avaliação de suas propriedades farmacológicas e na otimização/desenvolvimento de protótipos já existentes (DIAS et al., 2001).

Um projeto de Química Medicinal compreende muitas etapas de descoberta, otimização e desenvolvimento do protótipo (WERMUTH, 2003). Uma das estratégias é abordagem fisiológica que tem como base o mecanismo de ação farmacológico desejado e isso depende da escolha do alvo terapêutico pretendido (BARREIRO, 2001; BARREIRO, 2009). Em relação a essa proposta, é preciso ter o conhecimento da fisiopatologia da doença e na escolha do alvo terapêutico, que pode ser uma enzima ou receptor. Uma característica importante é que esse alvo terapêutico pode ter a sua

estrutura tridimensional conhecida ou não. Quando se conhece essa estrutura, pode-se desenhar ligantes os quais podem ter como função ativador/inibidor enzimático ou agonista/antagonista de receptor. Além disso pode-se identificar as interações químicas do tipo ligação reversível ou ligação covalente através de processos de complementariedade. Um exemplo desse caso é do Indinavir, um inibidor de protease viral. Inicialmente, foi identificado um ligante a partir do conhecimento da estrutura tridimensional (3D) da enzima aspartato-protease viral, que é alvo farmacológico para o tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Modificações na estrutura de forma planejada a partir do ligante, gerou o descobrimento do indinavir (LANGDON et al., 2010; LIMA; BARREIRO, 2005). Com isso, identificar um novo ligante com propriedades estruturais adequadas que vai reconhecer o seu sítio de ligação no alvo elegido, gerando assim as propriedades farmacodinâmicas da substância. Entretanto, a substância identificada em teste *in vitro* nem sempre possui um perfil de biodisponibilidade compatível, logo é necessário que se faça modificações moleculares, ajustando assim as propriedades farmacocinéticas sem que não haja alteração em suas características farmacodinâmicas que são essenciais para promover a resposta terapêutica adequada e garantindo o uso para fins de tratamento no futuro como fármaco. O ajuste das propriedades farmacocinéticas através de modificação molecular exige conhecimento prévio das distintas unidades farmacofóricas dos diferentes grupos funcionais da substância descoberta deliberando assim o(s) grupamento(s) farmacofórico(s) e auxofórico(s) a fim de garanti-los, mantendo-se assim, o reconhecimento molecular pelo receptor biológico. Vale a pena lembrar que um farmacóforo é uma subunidade estrutural essencial à ação farmacológica observada em um composto. Esta subunidade pode ser um grupamento(s) funcional(is) ou um arranjo estrutural que quando alterado reduz, senão elimina, a atividade do agente terapêutico (MAIN et al., 1985; WERMUTH, 1998, BARREIRO, 2009).

Quando não se tem a estrutura 3D definida do alvo biológico, pode se iniciar os estudos a partir da estrutura da substância endógena envolvida na fisiopatologia, ou seja, o ponto de partida inicial se dá através do substrato enzimático ou agonista natural do receptor eleito como alvo terapêutico. Após análise de uma substância endógena eleita, é desenhado uma molécula com um padrão estrutural inicial, tendo variação com o grau de similaridade molecular em relação à estrutura da substância endógena. A molécula desenhada pelo emprego de técnicas computacionais como a modelagem molecular é sintetizada e posteriormente realiza-se a determinação das atividades farmacológicas em

ensaios *in vitro* e *in vivo*, assim como a descrição da eficácia em modelos animais de doença. O melhor composto selecionado nesta etapa *in vivo* é denominado de candidato ao novo fármaco desejado (composto-protótipo) (BARREIRO, 2009).

Esse composto-protótipo pode ter a sua eficácia melhorada através de modificações na molécula, sendo feito de uma forma bem planejada e que garanta as propriedades farmacodinâmicas observadas nos ensaios farmacológicos. Avaliação de série congênere é uma maneira que pode ser usada para verificar essas alterações no composto-protótipo. Verificar uma família de compostos organizacionalmente similar ao protótipo possibilitando inclusive a validação de grupamento(s) farmacofórico(s) nas moléculas. Para obter uma série congênere pode aplicar como estratégias de modificação molecular clássicas, tais como bioisosterismo, simplificação e hibridação molecular. Vale a pena lembrar que o bioisosterismo é uma estratégia usada a fim de alteração molecular de um composto-protótipo baseada no intercâmbio de determinadas partes moleculares, por exemplo, um grupamento funcional por outro que apresente propriedades físico-químicas semelhantes, como a acidez, solubilidade etc. Esta técnica pode ser introduzida visando uma melhor performance na fase farmacocinética (modulando as características de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação), ou na farmacodinâmica que tornaria o composto mais atraente e promissor em termos terapêuticos. Hibridação vem sendo amplamente utilizadas em protótipos derivados de produtos naturais na descoberta de inúmeros fármacos de classes terapêuticas distintas. A simplificação molecular pode ser efetuada visando a eliminação de centros estereogênicos ou promover a introdução de isómeros funcionais (BARREIRO; FRAGA, 2005; BARREIRO; BOLZANI, 2009; VIEGAS et al., 2009).

Tendo em vista que uma boa parte dos fármacos são de origem orgânica e exista uma diversidade dos grupos funcionais que podem apresentar propriedades farmacocinéticas ideais, como solubilidade, coeficiente de partição dos compostos teste são propriedades físico-químicas que devem ser consideradas. Hoje em dia, é amplamente aceito que a solubilidade dos fármacos, em especial sua solubilidade aquosa, é um indicador importante para a dissolução das moléculas em fluidos fisiológicos, que é uma etapa limitante para a absorção conferindo um padrão de biodisponibilidade adequado, logo diminui o risco de insucesso na busca de compostos-protótipos para alcançar atividade farmacológica desejada (FITZGERALD, 1979; REDSHAW et al., 2003, FERREIRA, 2009)

O desenho molecular do composto padrão usando abordagem fisiológica deve levar em consideração os aspectos toxicológicos de todas as subunidades que a estrutura molecular possa apresentar, com exceção a isso, são os grupos toxicofóricos formados nas células hepáticas devido as reações de fase 1 que as substâncias passam para se tornar um composto mais hidrofílico e assim ser eliminado do organismo. Isso vem chamando atenção dos pesquisadores devido aos riscos tóxicos que os compostos-protótipos promissores possam carregar devido aos grupamentos toxicofóricos e ter insucesso e abandono em uma pesquisa. Identificar perfis tóxicos em protótipos é uma das principais limitações do processo de descoberta/invenção de novos fármacos, além de perfis farmacocinéticos (MAVROMOUSTAKOS et al., 2011; STEPAN et al., 2013).

Sendo assim, a descoberta de novas moléculas com perfil de composto-protótipo deve apresentar características satisfatórias para atravessar as membranas celulares (coeficiente de partição óleo/água), um pKa e solubilidade (energia reticular da molécula vs força de hidratação) adequados para permitir a dissolução e absorção pela via oral por exemplo, grupamentos químicos que permita uma estabilidade da molécula e uma biotransformação favoráveis para que o via de administração não modifique o composto-protótipo demasiadamente em metabólitos inativos. A eliminação deve ser investigada a fim de dizer se o composto-protótipo está sendo excretado de forma inalterada ou através de metabólitos. O perfil de toxicidade do composto-protótipo será investigado de maneira que siga as normas, metodologias e recomendações das agências regulatórias e após a sua definição, poderá ser considerado uma nova entidade química, tornando-se, então, um candidato a novo fármaco. Feito essa investigação cabe outras análises tais como testes de controle de pureza, métodos sintéticos em escala, estudos de formulações galênicas e de adjuvantes farmacocinéticos, etc. Portanto, o químico medicinal dará a sua contribuição na elaboração de um dossiê para contribuir com conhecimentos gerais formulando um projeto desenhado, a fim de executar de maneira eticamente mais apropriada para se obter respaldos, e além disso testar e renovar conceitos ou contestar teorias e tratamentos em uso. A figura 3 resume as etapas estabelecidas para a descoberta de novos fármacos pela Química Medicinal.

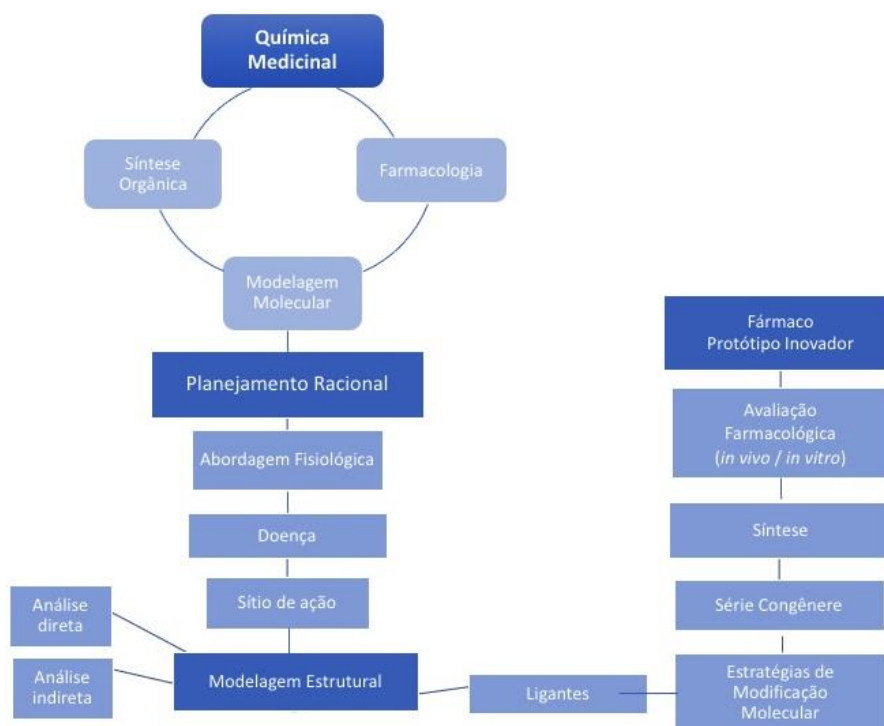


Figura 3 – Etapas envolvidas na Química Medicinal para a descoberta de novos fármacos.

Fonte: Adaptado de Montes (2014).

Referências

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M.; RODRIGUES, C.R.; MIRANDA, A.L.P. Estratégias em química medicinal para a planejamento de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, p. 269-92, 2001,

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C.A.M. A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (PORN FAR). **Revista Química Nova**, v. 28, suplemento S56-S63, 2005.

BARREIRO, E.J. A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo. **Revista Virtual Química**, v. 1, n. 1, p. 26-34, 2009.

BUTLER, M.S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 2141-2153, 2004.

DIAS, R.L.A.; CORRÊA, A. G. Aplicações da química combinatória no desenvolvimento de fármacos. **Química Nova**, v. 24, p. 236-242, 2001.

DREWS, J. **Drug Discovery: A Historical Perspective**. Science, v. 287, p. 1960-1964, 2000

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n.1, p. 14-24, 2009.

FITZGERALD, J.D. Atenolol. In: Goldberg ME, editor. **Pharmacological and biochemical properties of drug substances**. Washington: American Pharmaceutical; v. 2, p.98-147, 1979.

LANGDON, S.R.; ERTL, P.; BROWN, N. Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. **Mol Inform.**, v. 29, n. 5, p. 366-85, 2010.

LIMA, L.M.; BARREIRO, E.J. Bioisosterism: an useful strategy for molecular modification and drug design. **Curr Med Chem.**, v. 12, n. 1, p.23-49, 2005.

LIMA, L.M Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira. **Química Nova**, v. 30, p. 1456-1468, 2007.

LOMBARDINO, J.G.; LOWE, J.A. The role of the medicinal chemist in drug Discovery – then and now. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, n.10, p.853-862, 2004.

MAVROMOUSTAKOS, T.; DURDAGI, S.; KOUKOULITSA, C.; SIMCIC, M.; PAPADOPOULOS M.G.; HODOSCEK, M. Strategies in the rational drug design. **Curr Med Chem.**, v. 18, p. 2517-30, 2011.

MAIN, B.G.; TUCKER, H. **Beta blockers**. In: Roberts SM, Price BJ, editors. Medicinal chemistry: the role of organic chemistry in drug research. London: Academic. p. 69-92, 1985.

MONTES, G. C. **Derivado N-metil-acilidrazônico (LASSBio-1359) reduz dor e inflamação em modelo de monoartrite**. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

REDSHAW, S. **Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and the design of cilazapril**. In: Ganellin CR, Roberts SM, editors. In: Medicinal chemistry the role of the organic chemistry in drug research. 2nd ed. London: Academic; p. 163-86, 1993.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 35-40, 2002.

STEPAN, A.F.; MASCITTI, V.; BEAUMONT, K.; KALGUTKAR, A.S. Metabolism-guided drug design. **Med Chem Commun.**, v. 4, p. 631-52, 2013.

WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 2ª ed., p.624. Academic Press, 2003.

WERMUTH, C.G.; GANELLIN, C.R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L.A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1998). **Pure Appl Chem**, v. 70, p. 1129-43, 1998