

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

O que são fármacos/drogas. Fases de desenvolvimento de fármacos. Indústria farmoquímica e farmacêutica: definições.



Prof. Gustavo Pozza Silveira
gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

Sala 209 – Bloco K



O que é droga?



Existem drogas boas e drogas ruins?

O que é droga/fármaco?

Compostos que interagem com sistemas biológicos para produzirem respostas biológicas.

Exemplos

Morfina: interage com o corpo para aliviar a dor.

Veneno de cobra: Interage com o corpo resultando em morte.

Estriquinina: interage com o corpo resultando em morte.

LSD: interage com o corpo resultando em alucinação.

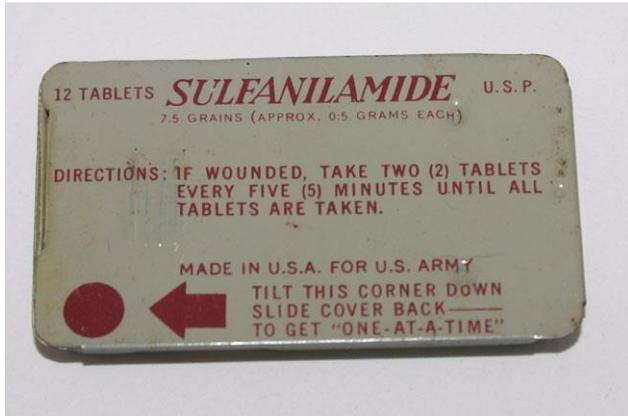
Café: Interage com o corpo para deixá-lo acordado.

Penicilina: Interage com células bacterianas matando-as.

Açúcar: Interage com a língua resultando em gosto doce.

Todos os fármacos são potencialmente venenos (drogas)!

Tragédia da Sulfanilamida



Antimicrobiano vendido em tabletes – baixa solubilidade oral.



1937: Xarope da droga direcionado a crianças e pessoas com dificuldades de deglutição. Fármaco solubilizado em etileno glicol – altamente tóxico.

Mais de 100 pessoas (maioria crianças) morreram nos EUA em 15 diferentes estados.

Químico responsável se matou. Dono da empresa levou apenas uma multa por “propaganda enganosa”.

Ato de 1938 - FDA

A tragédia da sulfanilamida resultou na criação no ato de 1938 (Federal Drug, Food, and Cosmetic act) o qual conferiu ao FDA poderes de regulação, investigação e resolução de disputas judiciais.



Emenda de 1962 - FDA

Tragédia da Talidomida



Emenda a qual definiu regras rígidas para testes clínicos. Como consequência, a aprovação de novas drogas passou a ser mais lenta. FDA passou a ter maior autoridade para rejeitar aprovação de novos fármacos. E ainda, novas drogas precisam de prescrição médica.

Índice Terapêutico (IT)

(Margem de Segurança - Safety)

Indica a segurança de um fármaco. É medido pela razão entre o efeito adverso em altas doses e a dose mínima para gerar o efeito desejado.

Portanto, IT é dado pela comparação entre a dose do fármaco que resulta em efeitos tóxicos em 50% ($DT_{50\%}$) dos casos estudados e o máximo efeito terapêutico para 50% ($DE_{50\%}$) dos casos estudados.

Índice terapêutico elevado significa que existe uma grande margem de segurança entre a dose que causa benefício e a que causa efeitos tóxicos.

Exemplo

$$IT = DT_{50\%}/DE_{50\%}$$

$$IT (\text{álcool}) = 10$$

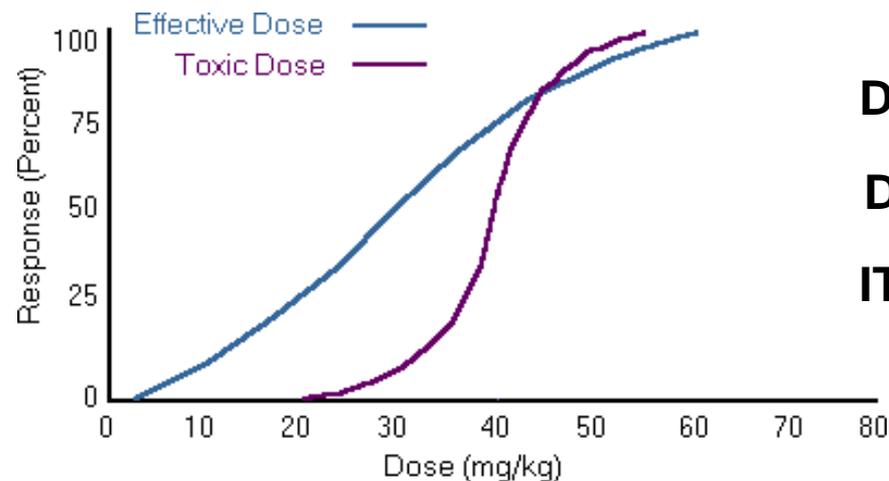
$$IT (\text{cannabis}) = 1000$$

Cannabis vem sendo liberada para fins terapêuticos em países desenvolvidos. Porém, a longa exposição à esta droga leva a inúmeros efeitos colaterais.

Índice Terapêutico (IT)

(Pré-Clinicas – toxicologia - segurança)

Exemplo: Administrando 20 mg/Kg do fármaco leva a um efeito efetivo em 25% dos pacientes sem toxicidade observada nos enfermos estudados. Aumentando-se a quantidade administrada do fármaco (p.ex. 30 mg) entra-se na região tóxica, apesar de um número bem maior de pacientes com efeitos positivos (~65%).



DT_{50%} ~ 40

DE_{50%} ~ 30

IT = 40/30 neste caso

Comparação entre curvas terapêuticas e letais.

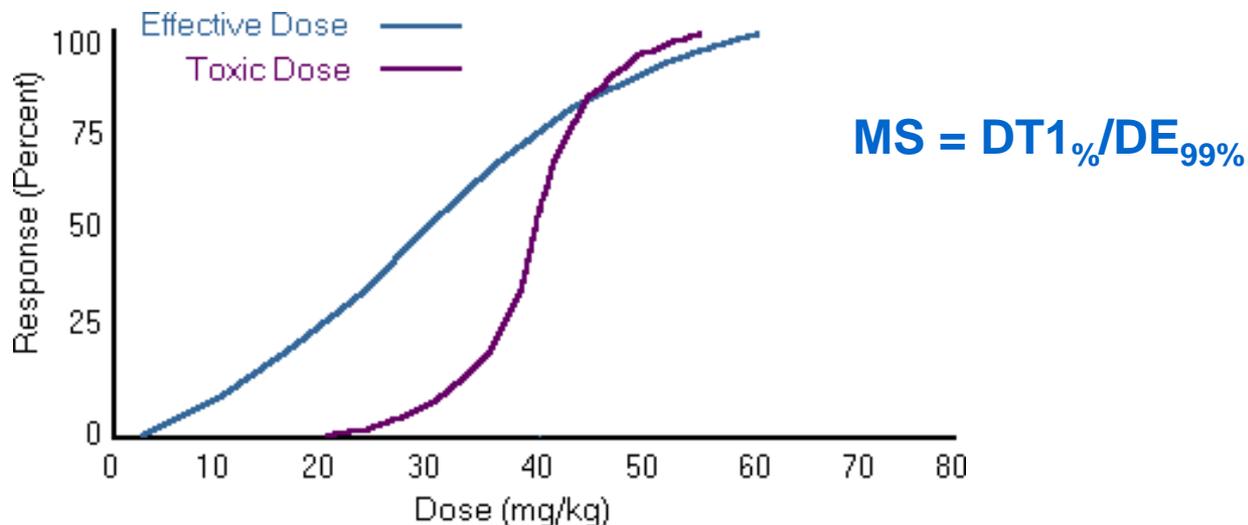
Margem de Segurança (MS)

(Pré-Clinicas – toxicologia - segurança)

Médicos preferem utilizar margem de segurança (MS) ao invés de IT.

Neste caso, $DE_{99\%} \sim 60 \text{ mg/Kg}$ e $DT_{1\%} \sim 20 \text{ mg/Kg}$

MS < 1: Perigo!



Comparação entre curvas terapêuticas e letais.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Planejamento Racional

Descoberta de alvos – mecanismos bioquímicos relativos a alguma doença. Moléculas são planejadas *in silico* para interagir com o alvo (p.e. Enzima isolada que teve seu sítio ativo identificado)



Coleções de moléculas são compradas ou sintetizadas para avaliação de suas interações com o alvo



Um composto líder é identificado

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Método Clássico

Hits são identificados por *screenings* em sistema do tipo célula inteira (serendipity). É comum a utilização de *High Throughput Screening* (HTS) – Ver: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Alternativamente, protótipos são descobertos por analogia a compostos com atividade reconhecida ou produtos naturais (PNs) com atividade biológica.



Protótipos (*hits*) sofrem modificações – Diversificação estrutural.

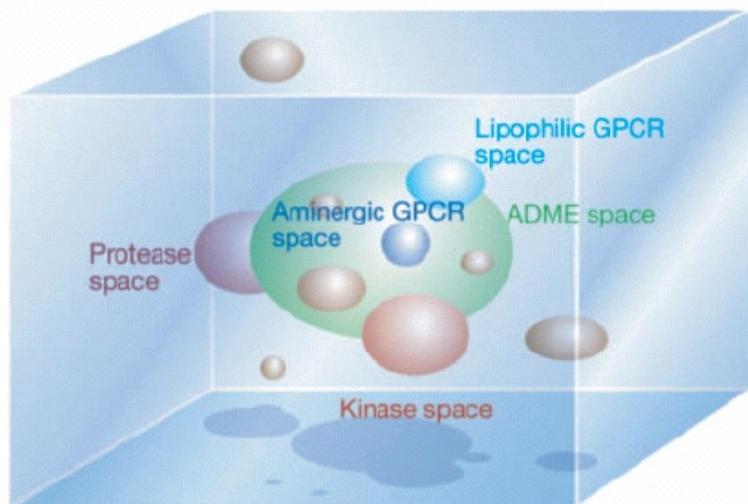
Cuidado! Potencia não é tudo!

ADME/T (parâmetros farmacocinéticos) devem ser consideradas para definição de espaço químico e otimização dos *hits*.



Um composto líder é identificado

Espaço Químico e Drogabilidade



Espaço Químico (azul claro) e áreas ocupadas por compostos que apresentam afinidade específica por receptores biológicos. A intersecção entre as áreas de compostos que apresentem afinidade específica a um receptor e aquelas com propriedades ADME são as que apresentam maior potencial de se encontrar moléculas que venham a se tornar fármacos aprovados para uso oral.



Richard Lipinsky

Drug-likeness (fármacos via oral)

Rule of Five

$M_r < 500$
 < 5 H-Bond Donor
 < 10 H-Bond Acceptor
 $cLog P < 5$

Modified Rule of Five

< 10 Rotatable Bonds
 $PSA < 140 \text{ \AA}^2$ [high %F]
 $PSA < 90 \text{ \AA}^2$ [high %F & BBB]
 < 12 H-Bond Donor & Acceptor

Previsão de Drug-likeness

(solubilidade oral e drogabilidade - biodisponibilidade)

Biodisponibilidade está relacionado a quantidade do fármaco que atingirá a corrente sanguínea. Considera-se 100% biodisponível se o fármaco for administrado de forma intravenosa. Porém, fármacos administrados por outras vias, como a oral, necessitam sofrer o fenômeno de primeira passagem (absorção – biodisponibilidade < 100%). Assim, as doses a serem ministradas precisam levar em consideração este parâmetro.

Em seu trabalho, Lipinsky percebeu que 90% das drogas aprovadas para uso oral violavam apenas uma das regras propostas.

Ele previu que candidatos a fármacos biodisponíveis de forma oral apresentarão graves problemas em fases mais avançadas do desenvolvimento de fármacos, em termos de solubilidade oral, se violarem mais do que uma dessas regras.

Existem inúmeros *softwares* que fazem a previsão dos parâmetros de Lipinsky. Muitos desses são gratuitos e nos dão uma excelente ideia de espaço químico das estruturas moleculares que estamos planejando e/ou já trabalhando em nossa bancada.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Estudos pré-clínicos

- Por que realizar estudos pré-clínicos?
 - podem prever problemáticas e complicações que o fármaco possa trazer a humanos (testes farmacológicos).
 - permitem que novos candidatos a fármacos sejam testados de forma segura em humanos (testes toxicológicos).
 - Preecher requerimentos regulatórios.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Estudos pré-clínicos – Escolha de animais

Rato, camundongo, coelho, porco da índia, cachorro, porco e macaco são os mais comumente utilizados.

Idealmente, a espécie a ser escolhida deveria possuir o mesmo perfil farmacocinético de humanos. Porém, essa informação muitas vezes é incompleta ou inexistente.

Em tais circunstâncias, escolher a espécie com maior sensibilidade para determinar a segurança da substância.

Para testes de segurança da molécula candidata, utiliza-se um animal roedor e um não roedor.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Testes Pré-Clinicos

Testes toxicológicos: alguns fármacos em fases mais avançadas (clínicas) falham por conta de serem mutagênicos (genotoxicidade) ou carcinogênicos.

Teste de Ames

Teste envolve a utilização de bactéria mutante *Salmonella* que não sintetiza histidina. Crescimento em meio contendo baixa quantidade de histidina na presença do composto a ser testado levará ao término do crescimento, a não ser que haja mutação.

hERG (Human ether-a-go-go gene)

Canais iônicos de potássio. Inibição leva a alteração do ritmo normal do coração ocasionando fibrilação, falha cardíaca e morte.

Problema: testes muito caros principalmente para serem realizados como rotina em fases iniciais de desenvolvimento de fármacos.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Pré-Clinicas - toxicidade)

Testes preliminares simples de toxicidade podem ser realizados como testes *in vitro* de hemólise, geno e citotoxicidade com células cancerígenas, ou modelos alternativos como *Zebra Fish*.

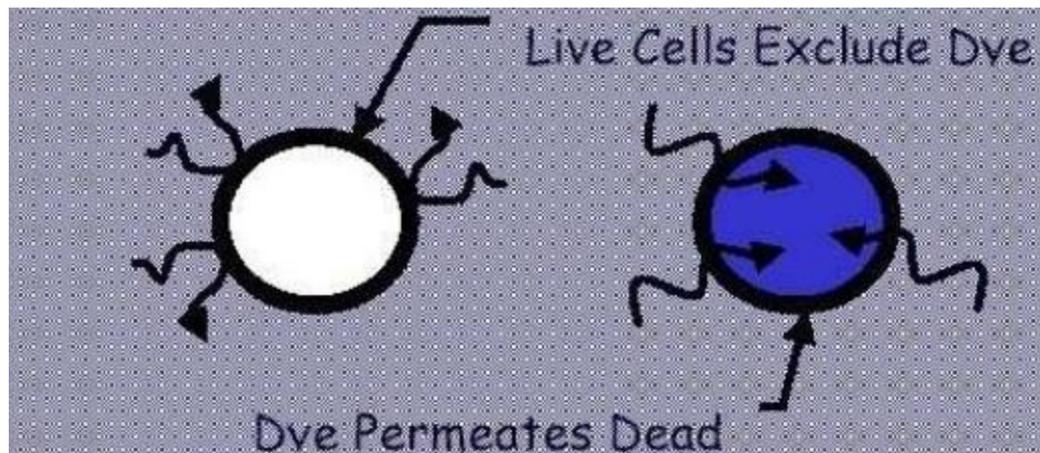
Ensaio com ovos embrionados (Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane HET-CAM): medem a hipoalergenicidade – efeito de irritação causado pelo composto. Teste considerado *ex vivo* alternativo a alguns testes *in vivo*.

Teste *ex vivo*: experimento realizado sobre um tecido de um organismo vivo em ambiente externo (fora do organismos vivo) com alterações mínimas das condições naturais.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(*Trypan Blue Exclusion Test* – viabilidade celular)

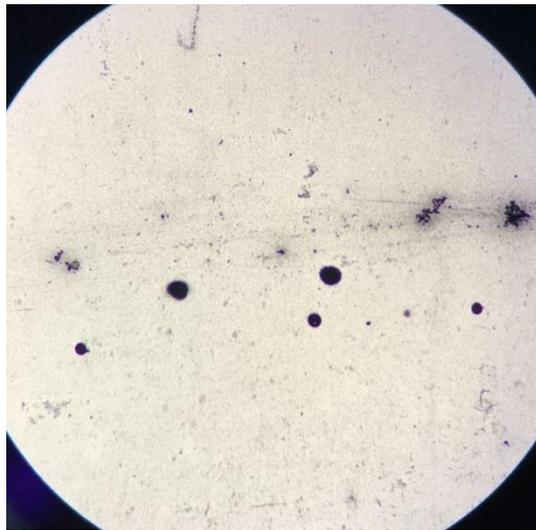
Verifica a integridade do citoplasma.



Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Teste cometa – genotoxicidade)

Informa dano no DNA



Sem dano

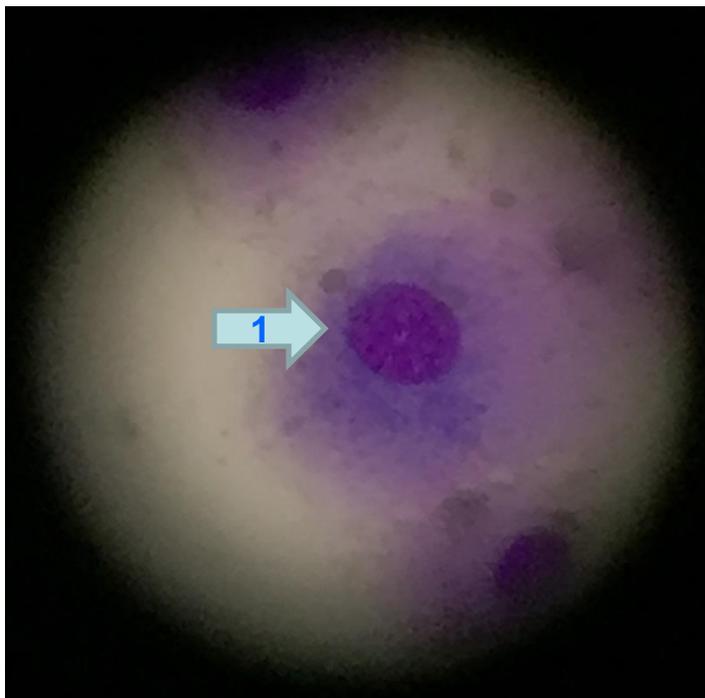


Alto dano

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Teste de frequência de micronúcleos – mutagenicidade)

Informa o nível de divisão celular citotóxica

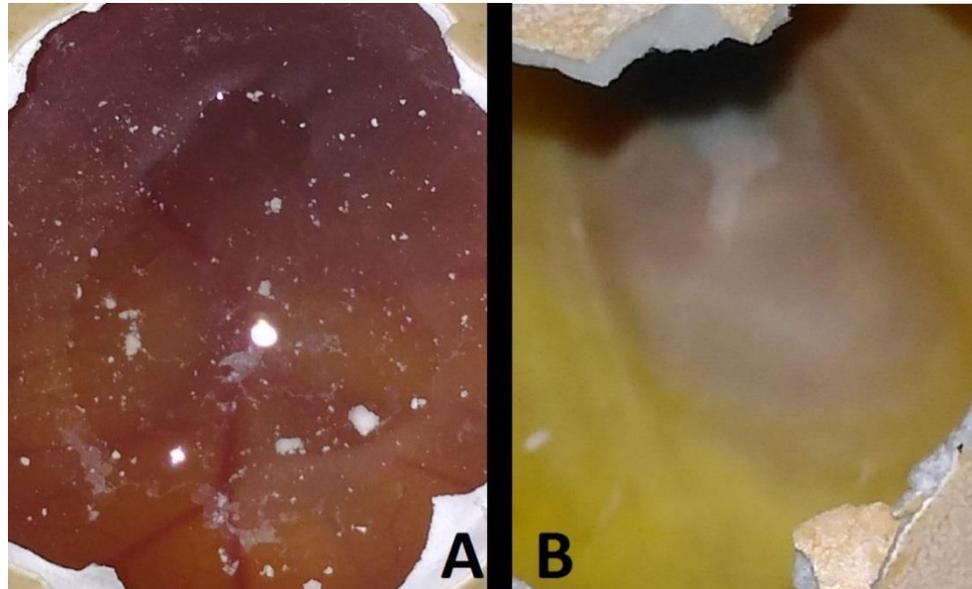


Legenda:

1. Célula normal
2. Célula Binucleada
3. Micronúcleo
4. Célula em Apoptose

Exemplo Ensaio HET-CAM

Teste *ex vivo*



Macroscopic changes in infected (*Candida albicans* ATCC 18804) embryonated eggs; (A) treatment with thiocyanate 11 (200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (B) control, no treatment

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Pré-Clinicas – metabolismo)

Enzimas em nosso organismo como as presentes no citocromo P450 são responsáveis pela oxidação de moléculas inseridas em nosso organismo para serem mais facilmente excretadas. Esses compostos formados são chamados de metabólitos.

É de suma importância saber a estrutura desses metabólitos uma vez que estes podem apresentar elevada toxicidade ou resultar em diferentes respostas biológicas.

São utilizados métodos de marcação isotópica numa variedade de testes *in vitro* e *in vivo*.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Pré-Clinicas – farmacologia, formulação e testes de estabilidade)

- Estudos avançados do mecanismo de ação do fármaco. Relação dose/resposta. Tempo de meia vida do fármaco.
- Formulação da droga em comprimidos ou capsulas: a formulação do comprimido apresenta uma série de outros compostos responsáveis pela entregar o fármaco em um alvo específico.
 - Estudos físico-químicos são de suma importância nessa fase para identificação de outros compostos químicos que são necessários estar presentes na formulação.
- E ainda, dados de cristalização, tamanho de partículas, polimorfismos, pH, solubilidade...influenciarão na biodisponibilidade do fármaco e precisam ser avaliados.
 - Uniformidade das formulações (veículos + fármaco(s))
- Drug Load: relação entre princípio ativo/componentes do remédio. Pequena quantidade de princípio ativo dará problemas de uniformidade. Grandes quantidades resultarão em grandes comprimidos e conseqüente dificuldade de deglutição.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Toxicidade aguda

Objetivo: determinar a dose tolerada máxima (MTD) e nível de efeito não observável (NOEL).

Duração: geralmente 14 dias após a primeira dose.

Animais necessários: 2 espécies (roedor e não roedor).

Parâmetros: mortalidade, patologia clínica, autópsia macroscópica, mudanças de peso, observações clínicas.

Pontos a serem considerados:

seleção da dose para demais estudos;

escolha da espécie de animal apropriado para novos estudos.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Toxicidade subaguda

Objetivo: determinar a toxicidade após administração repetida do material testado.

Duração: geralmente 14-28 dias.

Animais necessários: 2 espécies (roedor e não roedor).

Parâmetros: mortalidade, patologia clínica, análise de urina, histologia, mudanças de peso, observações clínicas.

Pontos a serem considerados:

regime da dose – similar ao que será utilizado na fase clínica;

tempo de recuperação quando indicado;

Toxicocinética do fármaco (TK);

Imunotoxicidade em casos de produtos biológicos.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Toxicidade subcrônica e crônica

Objetivo: dar suporte aos produtos utilizados para tratamento de condições crônicas.

Duração: 30 dias a 2 anos.

Animais necessários: 2 espécies (roedor e não roedor).

Parâmetros: comportamental, histopatologia, mudanças de peso, observações clínicas.

Pontos a serem considerados:
Fases clínicas.

Table 2 | **Costs of conventional preclinical toxicology study**

Test	Cost ranges*
Acute toxicity (rodents)	€3,900–4,600
Subacute toxicity (four weeks in rats-dogs)	€143,000–183,000
Subacute toxicity (four weeks in monkeys)	€125,000
Subacute toxicity (thirteen weeks in rats-dogs)	€213,000–305,000
Subacute toxicity (thirteen weeks in monkeys)	€190,000
Chronic toxicity (twenty-six weeks in rats and thirty-nine weeks in dogs)	€366,000–488,000
Chronic toxicity (thirty-nine weeks in monkeys)	€290,000
Mutagenic potential (three basic tests)	€25,000–69,000
Carcinogenic potential (mice or rats)	€1,124,000–2,287,000
Effect on reproductive performance	€313,000–458,000
Complete budget	€2,290,000–6,000,000 or more

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

Nova Entidade Química (NCE)

Moléculas que sobrevivem até este ponto são candidatas a se tornarem uma nova entidade química (NCE) e seguirem para ensaios clínicos.

NCE pode ser vendida para uma indústria farmacêutica que se apropriará dos direitos de lançá-la no mercado caso sobreviva aos ensaios clínicos.

Synthetic Approaches to the New Drugs Approved During 2015

Andrew C. Flick,[†] Hong X. Ding,[‡] Carolyn A. Leverett,[†] Robert E. Kyne, Jr.,[§] Kevin K. -C. Liu,^{||} Sarah J. Fink,[⊥] and Christopher J. O'Donnell^{*,†} 

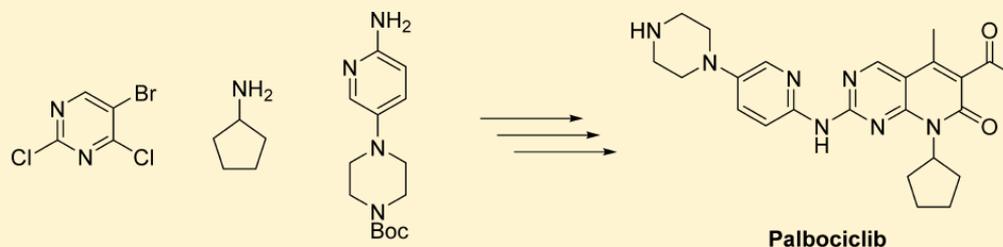
[†]Groton Laboratories, Pfizer Worldwide Research and Development, 445 Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States

[‡]Pharmacodia (Beijing) Co., Ltd., Beijing, 100085, China

[§]Celgene Corporation, 200 Cambridge Park Drive, Cambridge, Massachusetts 02140, United States

^{||}China Novartis Institutes for BioMedical Research Co., Ltd., Shanghai, 201203, China

[⊥]BioDuro Co., Ltd., Shanghai, 200131, China



Plus the 28 other New Drugs marketed in 2015

ABSTRACT: New drugs introduced to the market every year represent privileged structures for particular biological targets. These new chemical entities (NCEs) provide insight into molecular recognition while serving as leads for designing future new drugs. This annual review describes the most likely process-scale synthetic approaches to 29 new chemical entities (NCEs) that were approved for the first time in 2015.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Fases Clínicas - Cientistas para Médicos)

Fármacos que atinjam essas 4 fases:

- Vantagens sobre farmacos presentes no mercado.
- Bons resultados de atividade em testes animais.
- Farmacocinética aceitável (o que o corpo faz com a droga) – ADME.
 - Poucos metabólitos.
 - Tempo de meia vida razoável.
 - Baixos efeitos colaterais.
- Pacientes e voluntários sadios: 5 a 7 anos de pesquisas.
 - Milhares de pacientes = MUITO CARO!
- A grande maioria dos fármacos falham nessas fases. Assim, análogos precisam ser planejados e preparados visando melhorias nas propriedades farmacocinéticas sem perda de atividade. Utilização de bioisómeros...

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Fases I – Clínica ~ 2 anos - segurança)

- Envolve 100 a 200 voluntários sadios.
- Questões de segurança, farmacocinética e dosagem são avaliadas.
 - Sem grandes preocupações com a efetividade da NCE.
- NCEs são testadas em diferentes concentrações vs placebo para verificar níveis de tolerância.
- Voluntários não podem ingerir cafeína, álcool, tabaco ou outra medicação.
Evitar interações medicamentosas.
- Fármacos isotopicamente marcados são ingeridos para verificar ADME.
 - Estudos podem ser realizados com grupos em idades distintas dependendo da doença (ex. Alzheimer).
 - Bioequivalência da nova entidade química é testada: variações na formulação, granulometria, coloração durante período de armazenamento e produção.
- Alterações nas funções do fígado, ou outros efeitos adversos sérios, levam ao descarte da nova entidade química (NCE).

Como transformar dose animal para humana

Formula for Dose Translation Based on BSA

$$\text{HED (mg/kg)} = \text{Animal dose (mg/kg)} \text{ multiplied by } \frac{\text{Animal } K_m}{\text{Human } K_m}$$

TABLE 1. Conversion of animal doses to HED based on BSA

Species	Weight (kg)	BSA (m ²)	K_m factor
Human			
Adult	60	1.6	37
Child	20	0.8	25
Baboon	12	0.6	20
Dog	10	0.5	20
Monkey	3	0.24	12
Rabbit	1.8	0.15	12
Guinea pig	0.4	0.05	8
Rat	0.15	0.025	6
Hamster	0.08	0.02	5
Mouse	0.02	0.007	3

HED: dose equivalente humana
BSA: área superficial corporal
 K_m : massa corporal (Kg)/BSA (m²)

FASEB Journal 2008, 22, 659-661

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Fases II – Clínica ~ 2 anos – 300 pessoas - efetividade)

Fase IIa – Estudos preliminares

- Lida com o efeito esperado da NCE. Pode começar antes do término de fase I.

Fase IIb – Estudos avançados

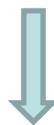
- 20 a 80 pacientes. Estudos são feitos no sistema *double-blind*. Pacientes divididos em 2 grupos: placebo vs fármaco. Em alguns casos nem o médico sabe quem pertence a qual grupo.
- Diferentes quantidades do fármaco são administrados para checar dose efetiva.
- Estudo também leva em consideração a periodicidade que o grupo tomando placebo necessita do fármaco de referência (aprovado no mercado).

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Fases III – Clínica ~ 3 anos – 3000 pessoas)

(Fases IIIa)

- Estudos *double-blinded* com placebo, mas num número muito superior ao da fase IIb.
- Vários grupos étnicos, sexo, idade, grau de enfermidade são utilizados.



- Fármacos que passam a fase IIIa podem ser registrados!

Fase IIIb = Registradas aguardando aprovação.

Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Fases IV – Clínica no mercado – fármaco aprovado)

Esta é uma fase teoricamente sem fim e depende do acompanhamento contínuo do médico com seus pacientes. Inúmeras remédios foram retirados do mercado após a aprovação pelos órgãos reguladores.

Exemplos

Practolol (β -bloqueador): casos de cegueira e morte.

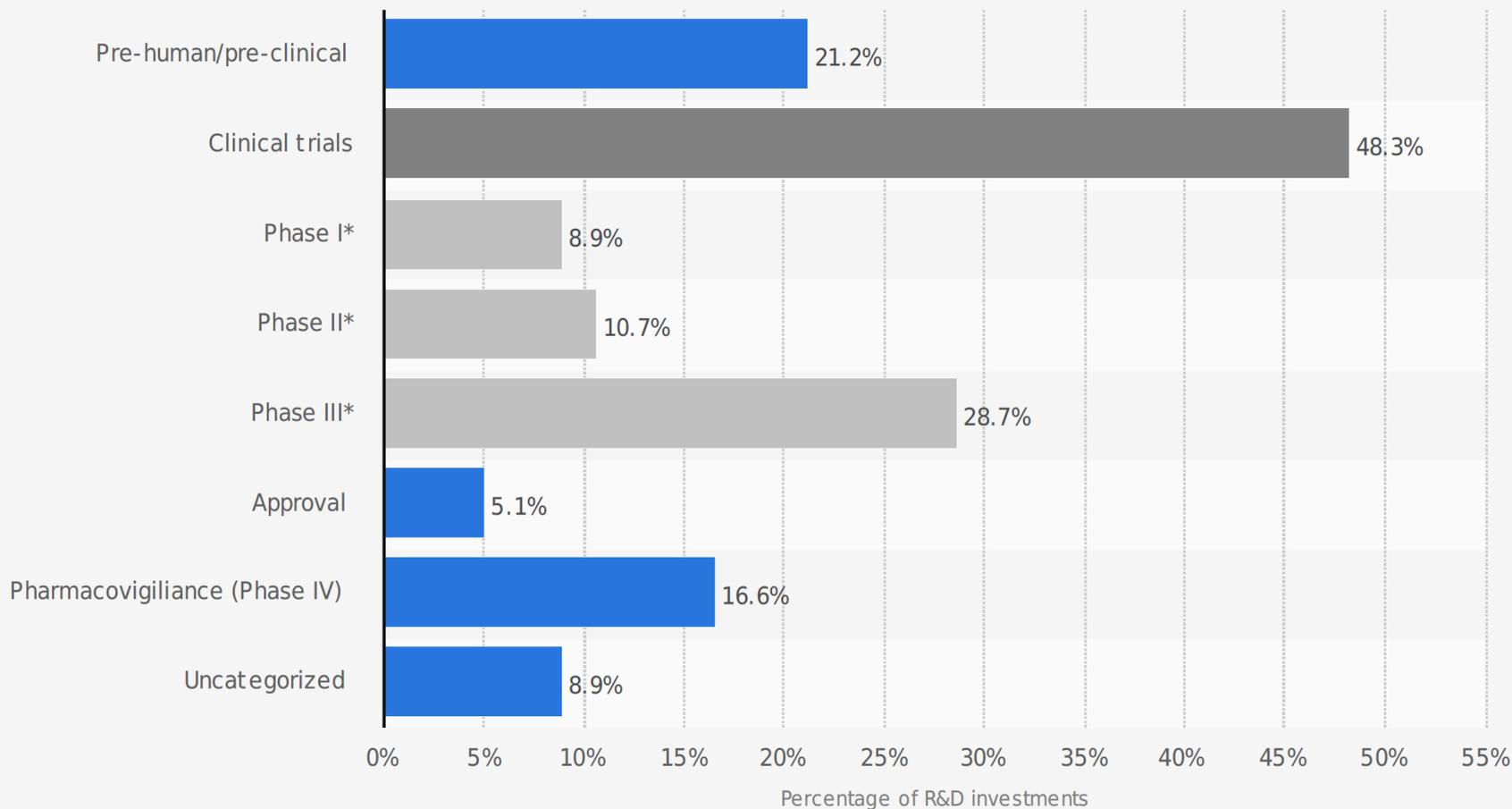
Ácido tienílico (diurético): problemas no fígado em 1/10 000 pacientes.

Fenilbutazona (anti-inflamatório): fatal em 22/1 000 000 pacientes. Efeito impossível de ser detectado na Fase III.

Cerivastatina (anti-colesterol 2001): interação medicamentosa levando a óbito de 40 pessoas no mundo.

Rofecoxib (VIOXX – fármaco de referência para artrite reumatóide por 5 anos): aumento do risco de ataque cardíaco e derrame. Retirado voluntariamente pela MERCK em 2004. Remédio prescrito p/ 1.3 mi nos EUA e 700 K em 80 países. Vendas anuais de U\$ 1.2 bi (18% renda líquida).

Allocation of research and development investments in pharmaceutical industry in 2014, by function



Source:
PhRMA; EFPIA
© Statista 2016

Additional Information:
Worldwide; PhRMA



Fases de Desenvolvimento de Fármacos

(Questões Éticas)

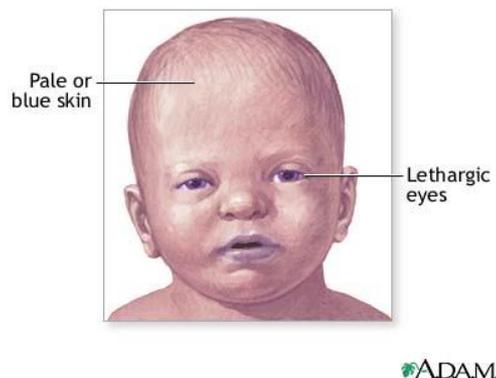
Faz-se necessária permissão dos pacientes e voluntários envolvidos nas fases I a III. Porém, em alguns casos isso torna-se complicado como para pacientes inconscientes e mentalmente incapazes.

Outro grave problema é a utilização de crianças em testes. Como geralmente não há essa prática, fármacos testados em adultos são prescritos para crianças sem conhecimento de seus efeitos colaterais para infantes (40% do total de farmacos aprovados).

Médicos são autorizados a prescrever a dose para crianças. Geralmente, é feita uma relação com a massa adulto/criança. **CUIDADO!!!**

Crianças não são simplesmente pequenos adultos. Farmacocinética e farmacodinâmica são completamente diferentes!

Fases de Desenvolvimento de Fármacos



(Síndrome *grey-baby*) - Cloranfenicol

Cloranfenicol é um potente antibiótico de largo espectro e em alguns lugares do mundo é o medicamento de escolha para o tratamento de febre tifóide (*Salmonella t.*).

Porém, a droga pode ser fatal para recém nascidos.



Futuro - Proteomics

(Medicina Personalizada)

Genoma humano: identificação do código genético humano. DNA é responsável pela síntese de proteínas presentes em cada célula do corpo humano.

Proteomics: interação das proteínas presentes no corpo humano. O padrão e funcionamento de proteínas é alterado em doentes. O desafio é identificar como esses padrões alterados interagem diretamente com fármacos.

Esse procedimento pode ser personalizado. Assim, efeitos colaterais poderiam ser previstos para determinado paciente.

Exemplo: algumas enzimas são conhecidas por metabolizar certos fármacos para o tratamento de câncer. Conhecendo o genoma humano e comparando-o com o de um paciente específico pode-se prever se aquele indivíduo possui mutações nessas enzimas específicas que poderiam causar um efeito colateral antes mesmo do paciente tomar a primeira dose do medicamento.

Farmoquímica

- Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) = fármaco = princípio ativo = farmoquímico;
- É uma indústria de química fina; faz transformação química; predominância de processos orgânicos;
- Utiliza como matérias-primas intermediários químicos, produtos naturais ou de origem biológica;
- Comercialização entre empresas: *Business to Business*; seu cliente é a farmacêutica.

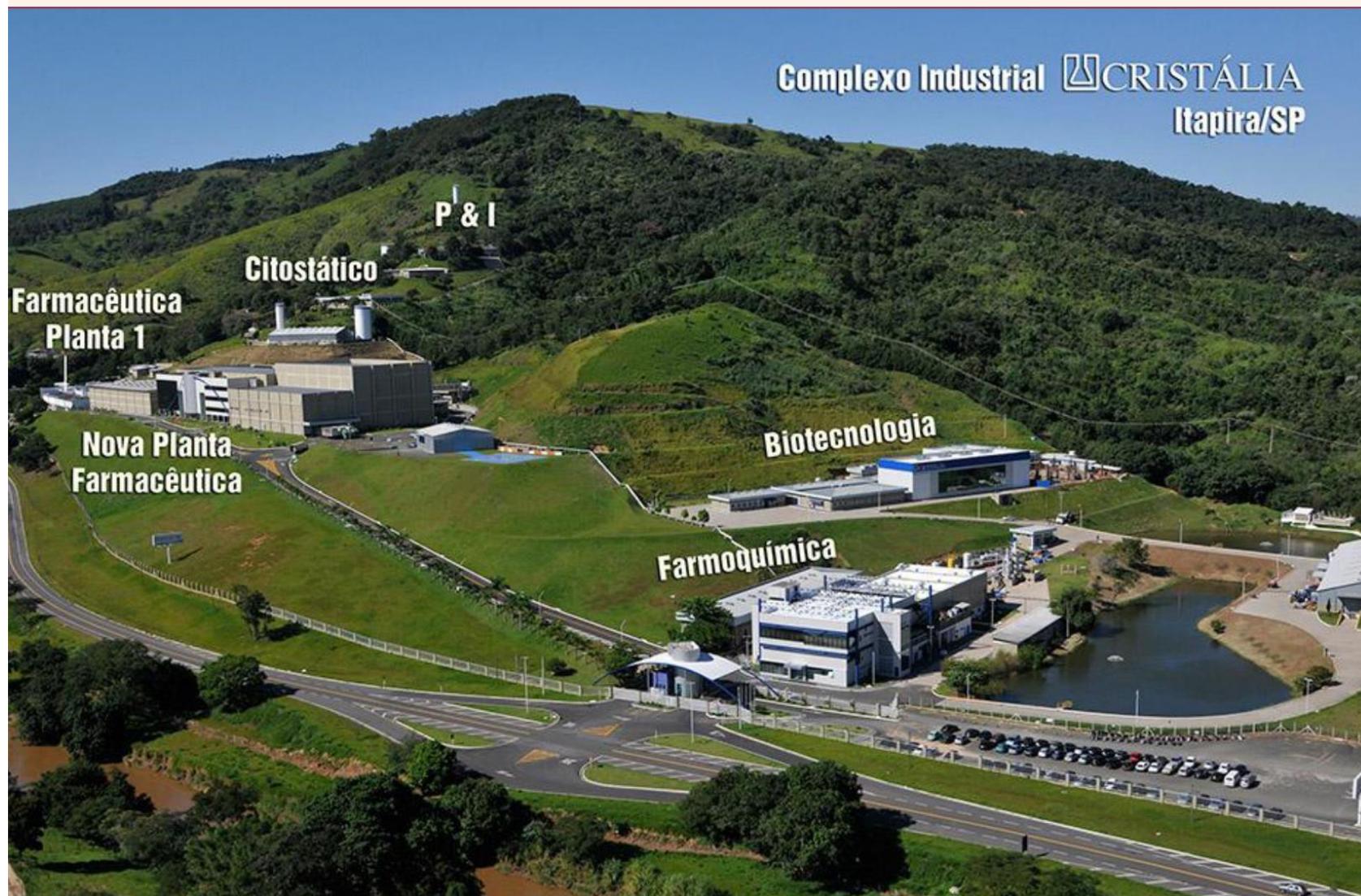
x

Farmacêutica

- Fabricante do produto acabado (medicamento);
- É uma indústria de formulação e mistura; prepara as formas e apresentações farmacêuticas;
- Utiliza como matérias-primas os IFAs , os excipientes e os veículos.
- Oferece o produto pronto para o uso e consumo humano (*finished product*).

Uma empresa pode possuir as duas instalações.

Farmoquímica x Farmacêutica



A cadeia produtiva do medicamento

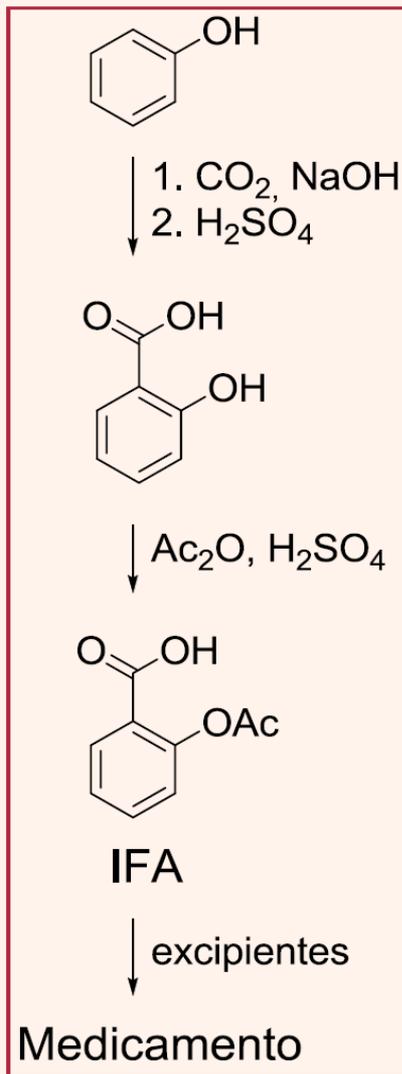
Ind. Química



Farmoquímica



Farmacêutica

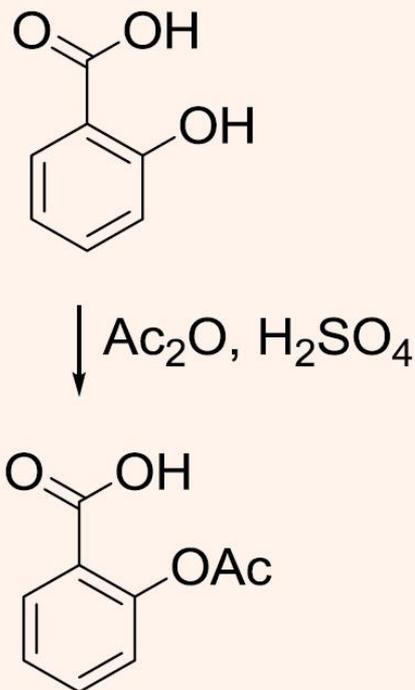


Multinacional farmacêutica ou farmacêutica nacional (genérico).

A cadeia produtiva do medicamento (II)

Farmoquímica

- Reação;
- Separação/purificação;
- Cristalização;
- Centrifugação;
- Secagem;
- Moagem;
- Embalagem.



IFA

↓ excipientes

Medicamento



Farmacêutica

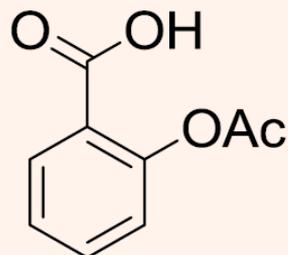
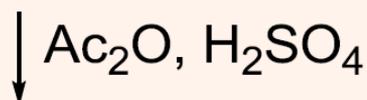
- Fracionamento;
- Mistura;
- Compressão;
- Revestimento;
- Embalagem.

A cadeia produtiva do medicamento (II)



(N-1)

Farmoquímica



(N)



IFA

Farmacêutica



Medicamento



O Mercado Farmoquímico

- Mercado farmoquímico mundial:
 - ✓ Mundial: US\$ 113 bilhões, aumento de 5,6% a.a. (CPA, 2013).
- Características do mercado e da indústria:
 - ✓ Produção baseada em oportunidade de mercado e capacitação;
 - ✓ Estratégias: expiração de patentes (genéricos), manufatura complexa, exploração de oportunidades não cobertas por patentes, fármacos para programas específicos (ex: HIV, TB, oncológicos).

CPA - Chemical Pharmaceutical Association. **The world APIs Market**, Roma, 2013.