

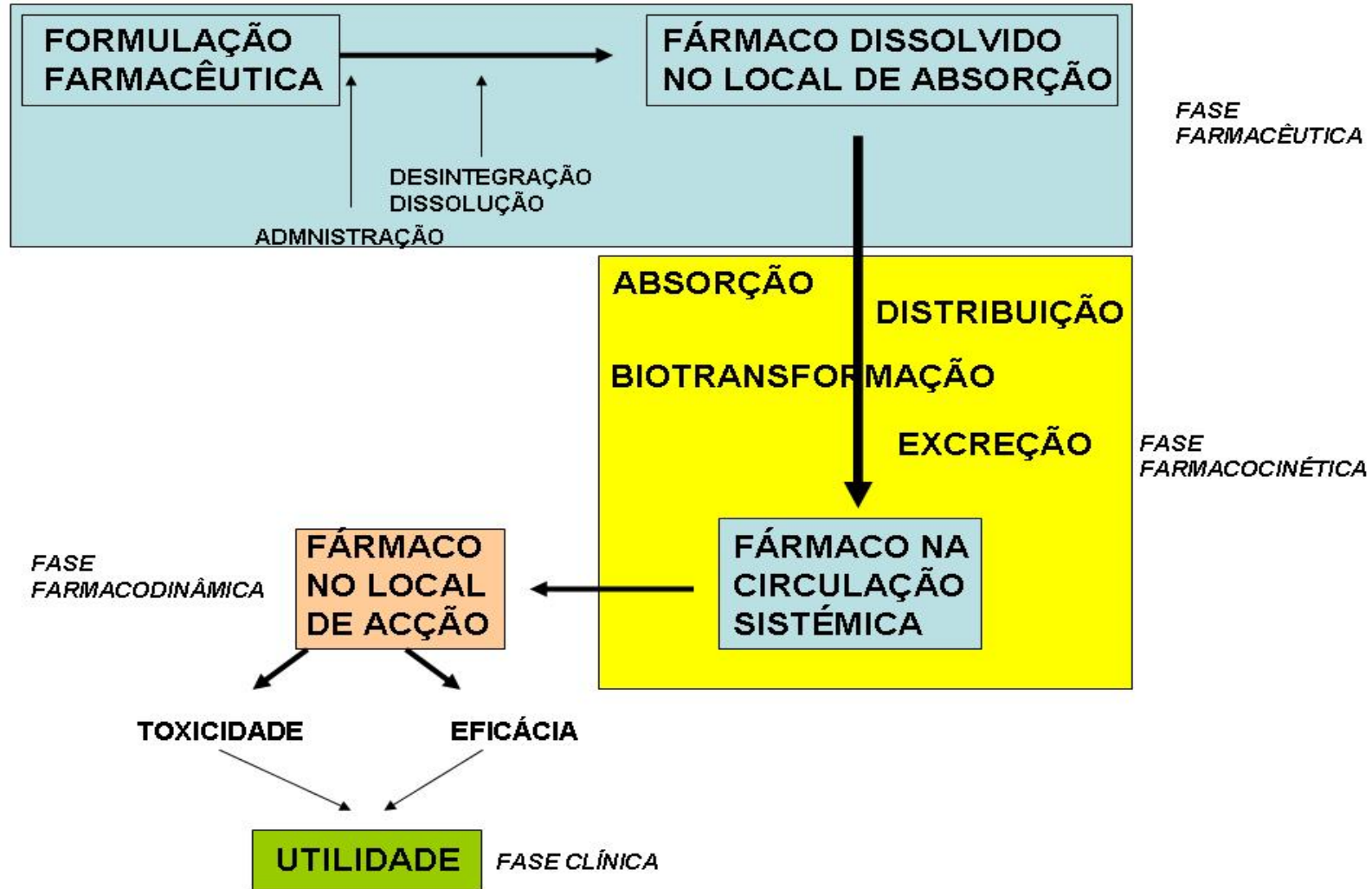
Albert em 1958 utilizou pela primeira vez o termo **pró-fármaco** ou pró-agente

Em 1959, Harper propôs o termo **latenciação** de fármacos para o processo de obtenção de pró-fármacos

**PRÓ-FÁRMACO – COMPOSTO FARMACOLOGICAMENTE INATIVO QUE É CONVERTIDO NUM FÁRMACO ATIVO POR BIOTRANSFORMAÇÕES METABÓLICAS**

**LATENCIAÇÃO – TRANSFORMAÇÃO DO FÁRMACO NUMA FORMA DE TRANSPORTE INATIVA QUE, *IN VIVO*, MEDIANTE REAÇÃO QUÍMICA OU ENZIMÁTICA, LIBERTA A MOLÉCULA ATIVA.**

# CICLO GERAL DOS FÁRMACOS NO ORGANISMO



## FATORES QUE LIMITAM A UTILIZAÇÃO CLÍNICA DE UM FÁRMACO

### Aspetos relacionados com a fase farmacêutica e fase farmacocinética

**Problemas de solubilidade**

**Problemas de estabilidade**

**Propriedades organolépticas indesejáveis**



**Incapacidade de atravessar diversos tipos de barreiras biológicas (mucosa gástrica, BHE, etc.)**

**Efeito da primeira passagem**

**Absorção ou excreção muito rápidas do fármaco, quando são desejáveis longos períodos de ação**

**Toxicidade relacionada à irritação local ou à distribuição noutros tecidos**

## OBTENÇÃO DE PRÓ-FÁRMACOS:

### 1 – PRÓ-FÁRMACOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS E ÁLCOOIS

**Formação de ésteres (estratégia mais comum)**

**Formação de amidas**

**Formação de éteres**

### 2 – PRÓ-FÁRMACOS DE AMINAS

**Formação de amidas**

**Formação de carbamatos**

**Formação de bases de Mannich**

**Formação de bases de Schiff**

### 2 – PRÓ-FÁRMACOS DE ALDEÍDOS E CETONAS

**Formação de bases de Schiff**

**Formação de oximas**

**Formação de acetais**

**Formação de oxazolidinas**

**Formação de tiazolidinas**

## CLASSIFICAÇÃO DE PRÓ-FÁRMACOS:

**1 – PRÓ-FÁRMACOS CLÁSSICOS**

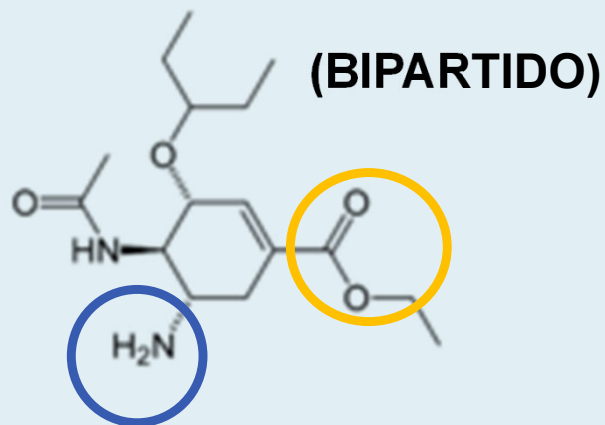
**2 – BIOPRECURSORES**

**3 – PRÓ-FÁRMACOS MISTOS**

**4 – FÁRMACOS DIRIGIDOS**

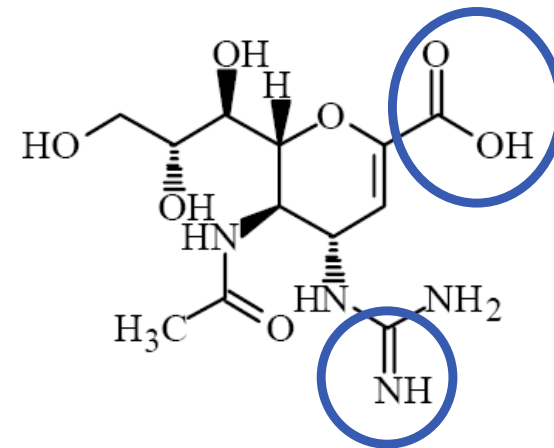
## PRÓ-FÁRMACOS CLÁSSICOS:

**PRO-FÁRMACO COM CARREGADOR ou BIPARTIDO** – composto que contem na sua estrutura o fármaco ativo ligado a uma porção molecular designada de “carregador” que será removida *in vivo*



Oseltamivir (Tamiflu®)

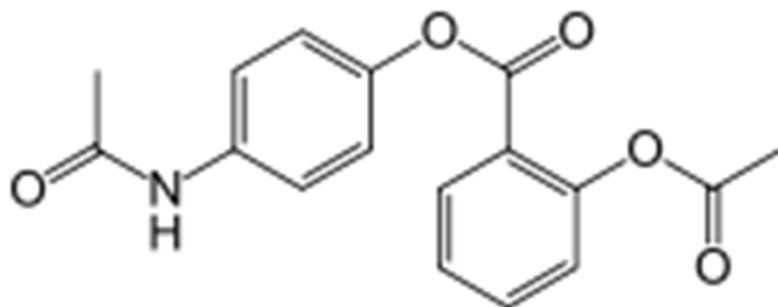
Melhoria da absorção oral



Zanamivir (Relenza®)

## PRÓ-FÁRMACOS CLÁSSICOS:

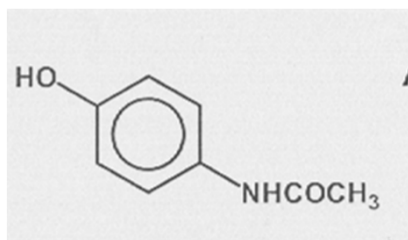
**PRÓ-FÁRMACO RECÍPROCO (MÚTUO)** – para além de promover a melhoria das propriedades farmacológicas, essa forma de transporte permite obter derivados de atividade mista ou de atividade única por mecanismos diferentes.



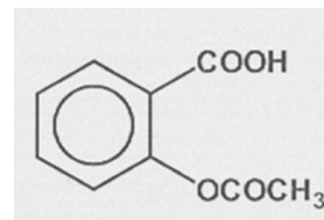
Benorilato  
(não ativo)



*In vivo* (estearases)



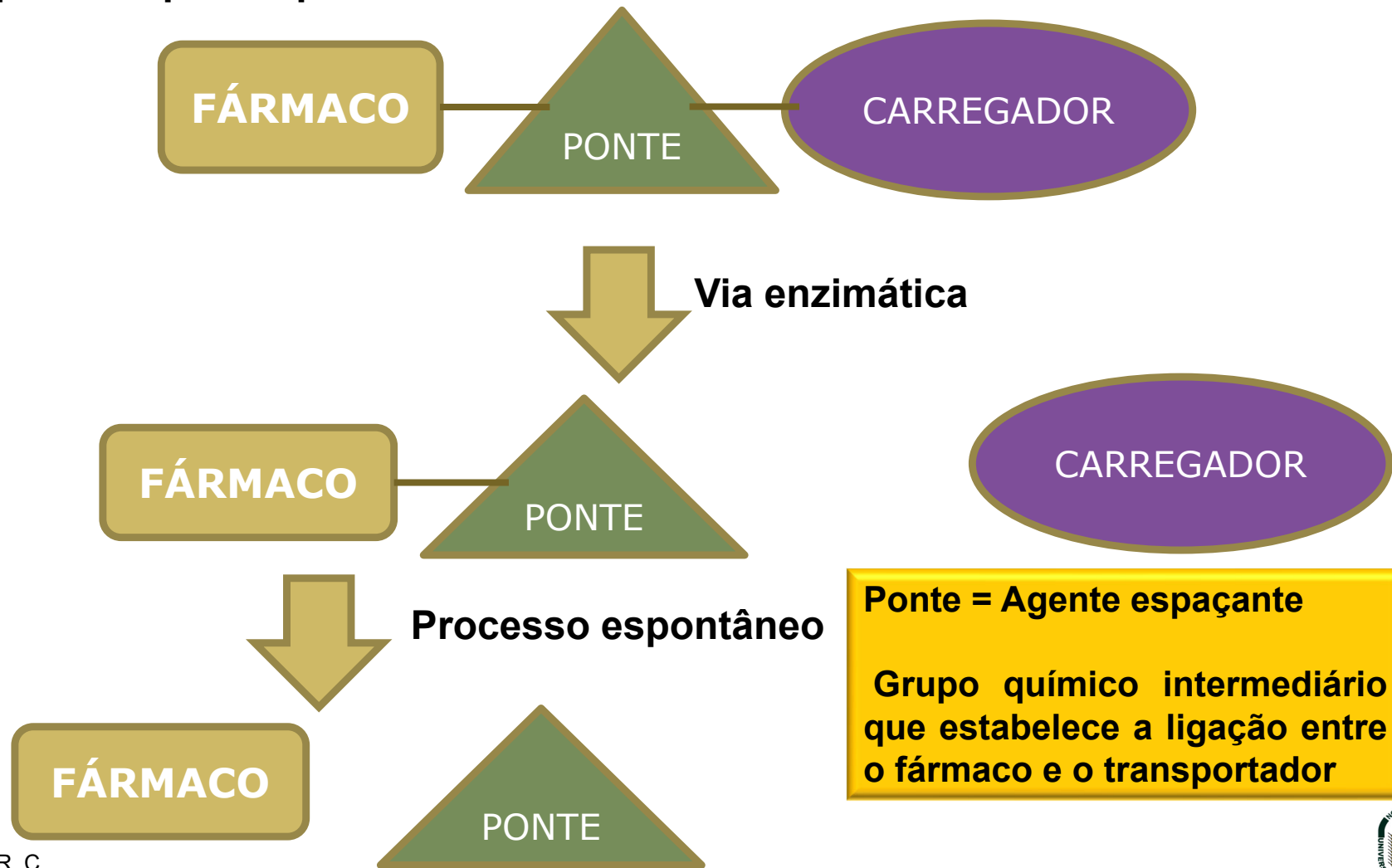
Paracetamol (ativo)  
(antipirético, análgésico)



Ácido acetilsalicílico (ativo)  
(antipirético, análgésico, anti-inflamatório)

**PRÓ-FÁRMACOS CLÁSSICOS:**

**PRÓ-FÁRMACO TRIPARTIDO** – o carregador está ligado ao fármaco ativo por uma ponte química

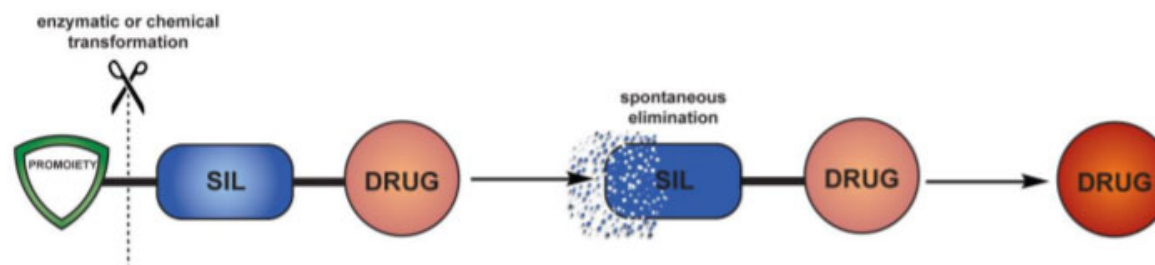


## PRÓ-FÁRMACOS CLÁSSICOS:

### PRÓ-FÁRMACO TRIPARTIDO

#### Agente espaçante

***“self immolative linker” – linker that is installed between the trigger and the deliverable drug and is designed such as to degrade spontaneously and fast, and produce byproducts with acceptable safety profile.***

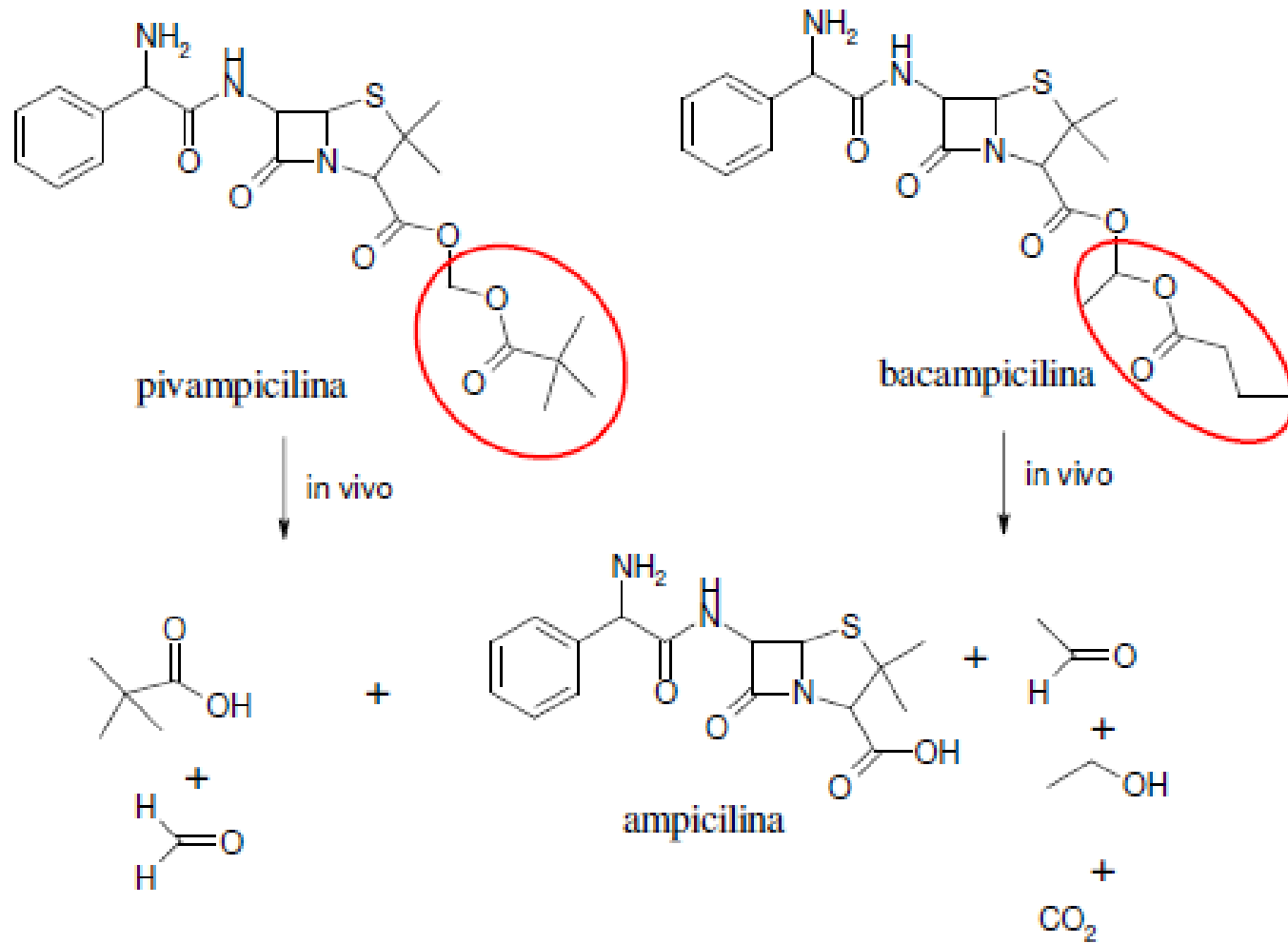


**Scheme 13.** Schematic illustration of the concept of “self immolative linkers” as spacers placed between the promoity and the conjugated drug whereby enzymatic or chemical transformation occurs at the distal end of the SIL with ensuing spontaneous elimination or degradation of the SIL and release of the pristine drug.

In. Walther, R., Rautio, J. e Zelikin, A. N. (2017). Prodrugs in medicinal chemistry and enzyme prodrug therapies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 118, 65–77.

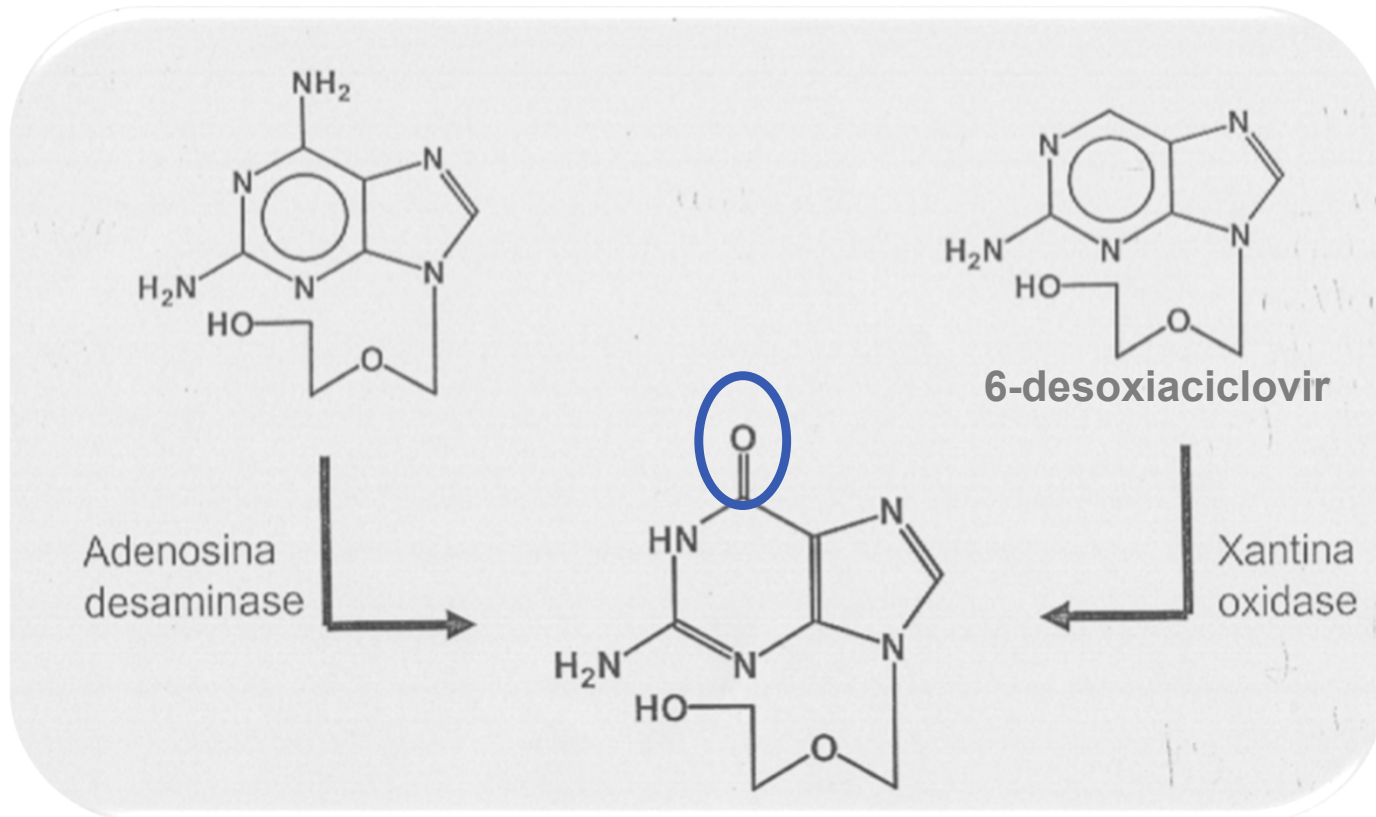
# PRÓ-FÁRMACOS CLÁSSICOS:

## PRÓ-FÁRMACO TRIPARTIDO



BIOPRECURSORES:

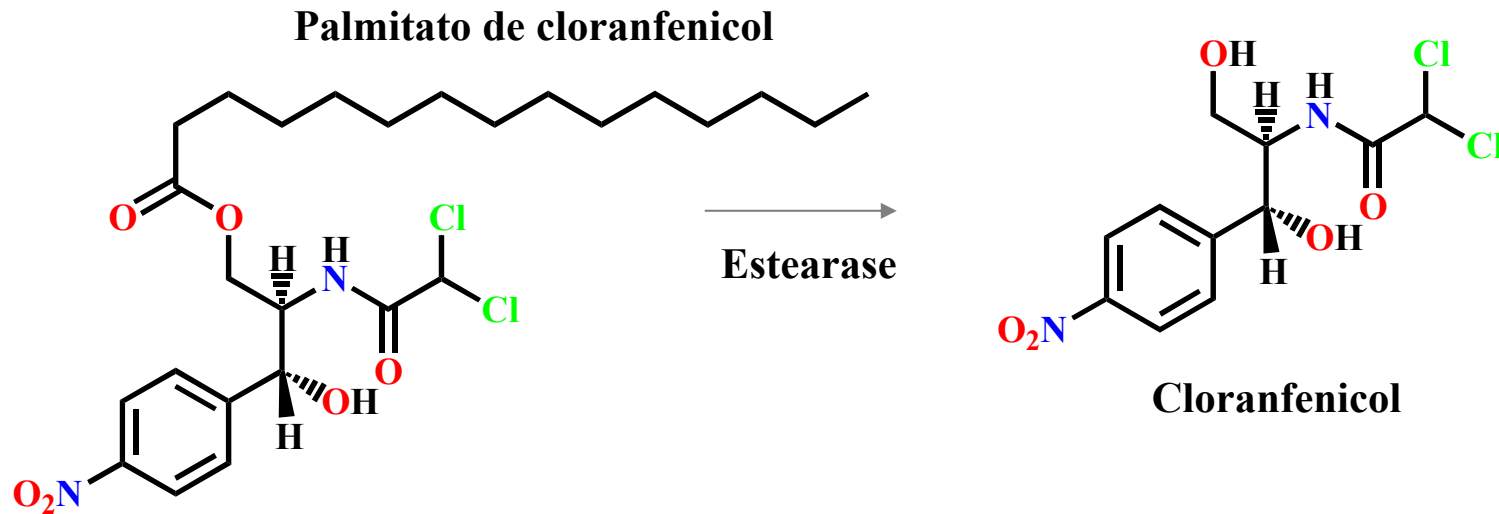
**BIOPRECURSORES** – compostos que sofrem modificação molecular por via metabólica, formando um novo composto que é o fármaco ativo



## Pró-fármacos que melhoram a FASE FARMACÊUTICA

Aumentar a aceitação por parte do doente (ultrapassar propriedades organolépticas indesejáveis)

### Diminuição da hidrossolubilidade



Administração oral mais agradável

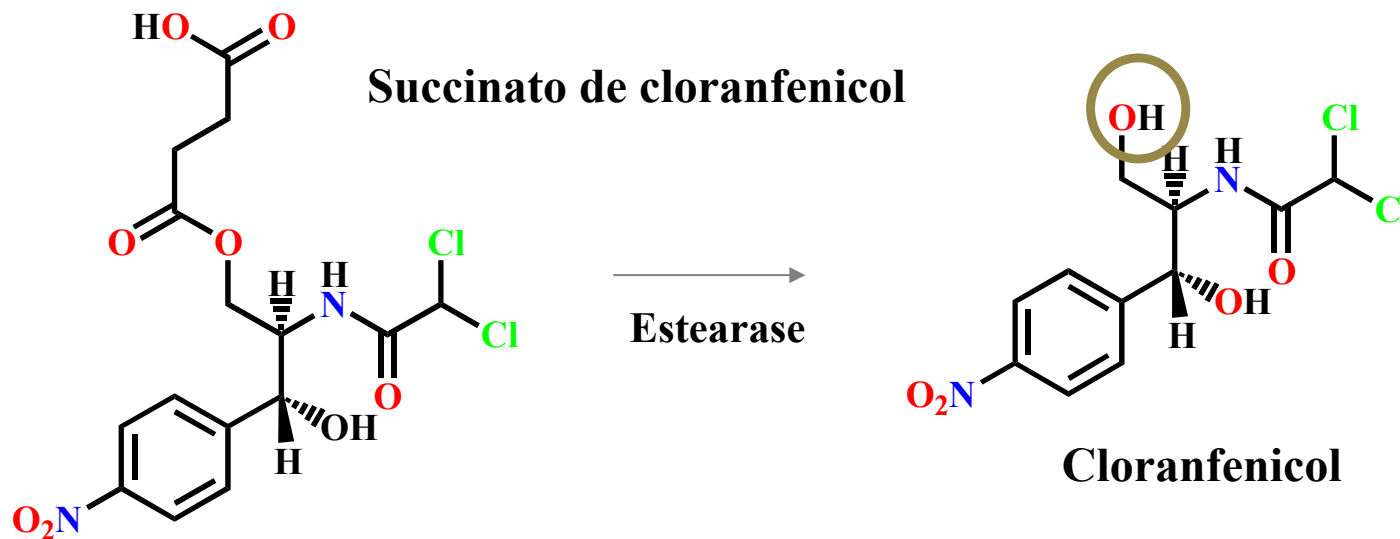
## Pró-fármacos que melhoram a FASE FARMACÊUTICA

### Facilitar a administração intravenosa

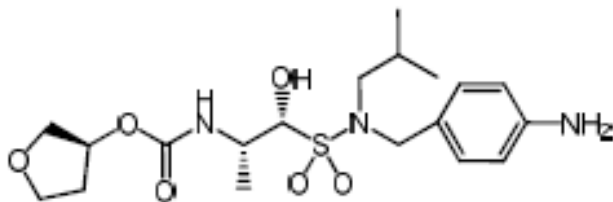
#### Aumentar a hidrossolubilidade

Introdução de grupos hidrófilos

Introdução de substituintes que diminuam a estabilidade da rede cristalina

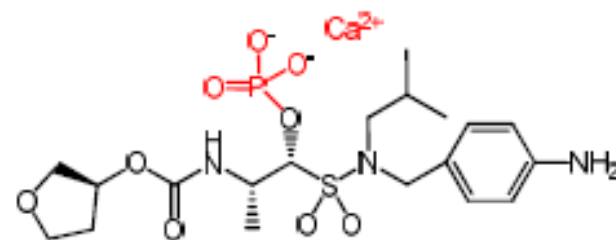


## Pró-fármacos que melhoram a FASE FARMACÊUTICA



### Amprenavir

- For the treatment of HIV infection
- Aq. sol. = 41 µg/ml
- Good bioavailability (≈ 80%)
- High percentage of excipients due to low solubility requiring 8 capsules two times daily
- Marketed since 1999



### Fosamprenavir

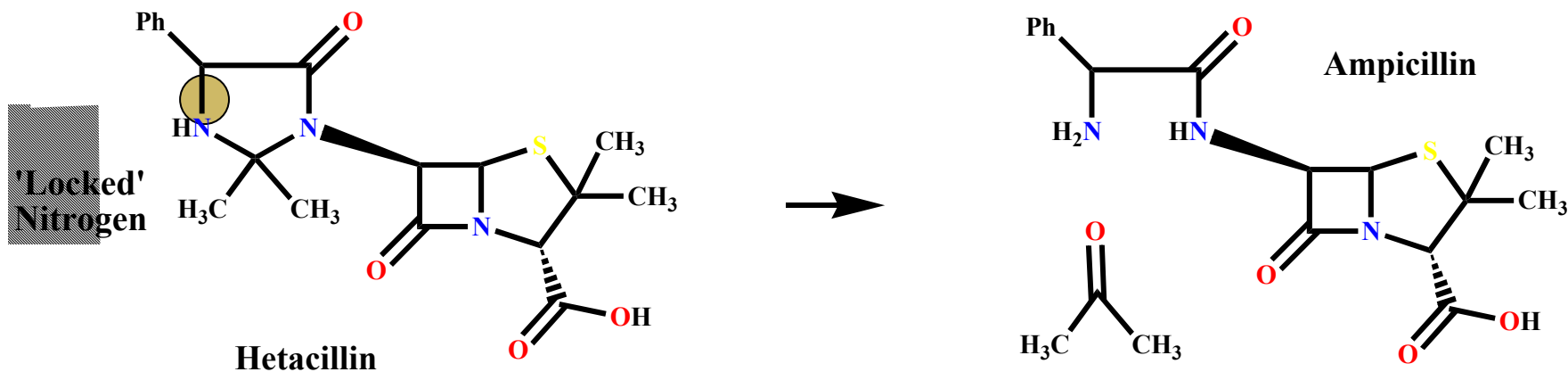
- Aq. sol. = 0.3 mg/ml
- Biological transformation by brush border gut phosphatase
- Equal bioavailability with amprenavir
- Identical preclinical safety profile
- Due to better solubility requires only 3 tablets two times daily
- Patent protection continues longer

**Aumentar a hidrossolubilidade**

## Pró-fármacos que melhoram a FASE FARMACÊUTICA

Aumentar a estabilidade química

Ampicilina sofre degradação em soluções aquosas



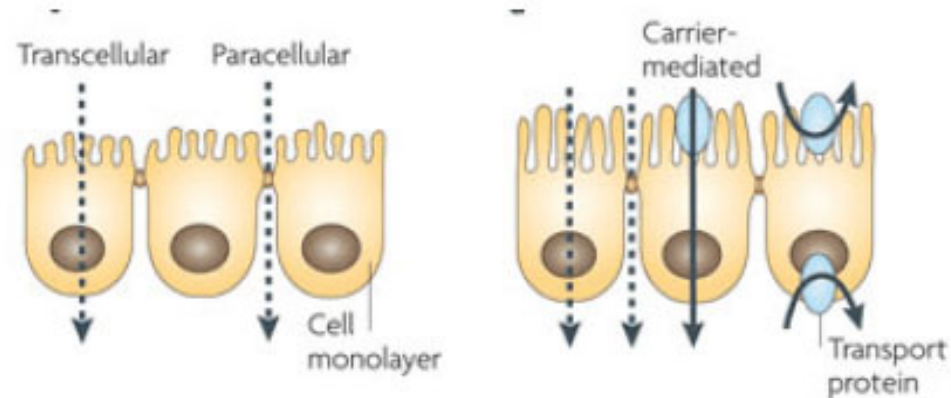
## Pró-fármacos que promovem alterações na FARMACOCINÉTICA

### Melhorar a ABSORÇÃO

(nomeadamente aumentando a permeabilidade membranar)

A estratégia pode passar por:

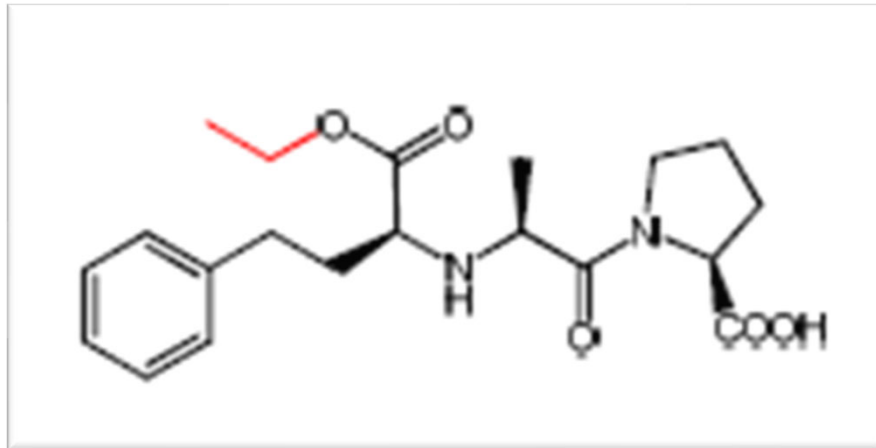
- Aumentar a hidrossolubilidade
- Aumentar a lipofilicidade
- Aumentar a afinidade para a ligação a transportadores específicos



## Pró-fármacos que promovem alterações na FARMACOCINÉTICA

### Melhorar a ABSORÇÃO

(nomeadamente aumentando a permeabilidade membranar)



Aumento da lipofilicidade

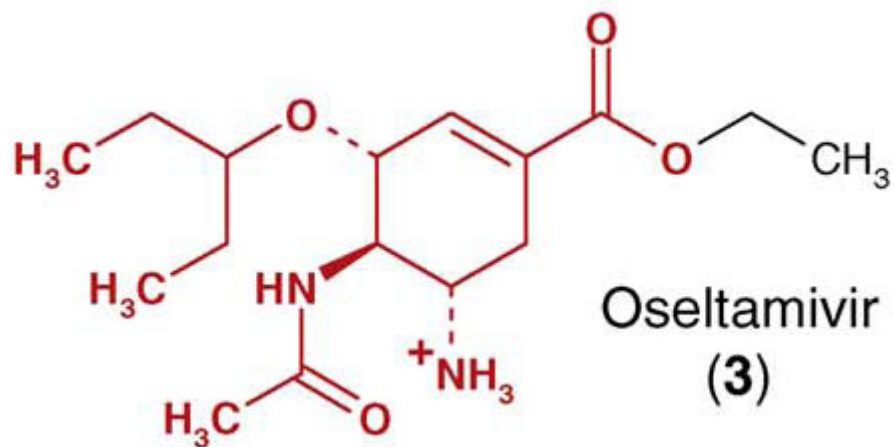
Proteção do grupo carboxílico

Hidrólise pelas esterasas

Carregador desprovido de toxicidade

## Pró-fármacos que promovem alterações na FARMACOCINÉTICA

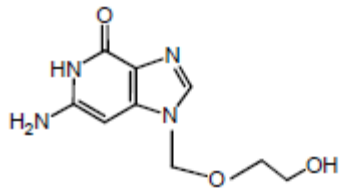
**Melhorar a ABSORÇÃO**  
(nomeadamente aumentando a permeabilidade membranar)



## Pró-fármacos que promovem alterações na FARMACOCINÉTICA

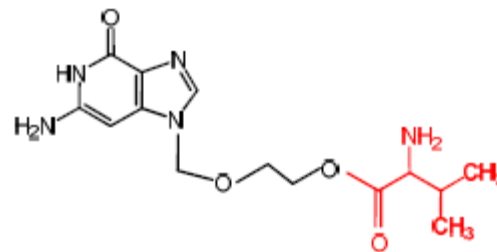
### Melhorar a ABSORÇÃO (aumentando a afinidade para o transportador)

Transporter-mediated prodrugs for oral delivery  
- PePT1



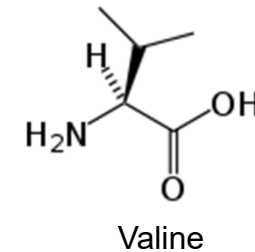
**Aciclovir** (Zovirax® etc.)

- Inhibitor of the replication of herpesvirus
- Poor and variable oral bioavailability (15-21%)



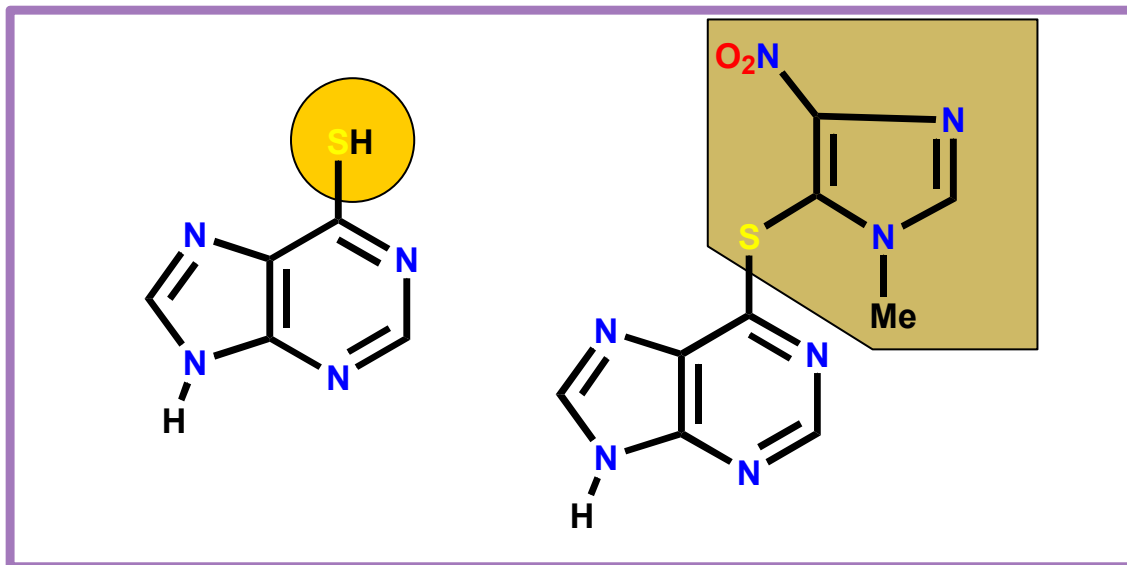
**Valaciclovir** (Valtrex® or Zelitrex®)

- Improves oral bioavailability by 3-5 - fold via **PePT1**
- Several amino acid prodrugs undergoing clinical trials!



## Pró-fármacos que promovem alterações na FARMACOCINÉTICA

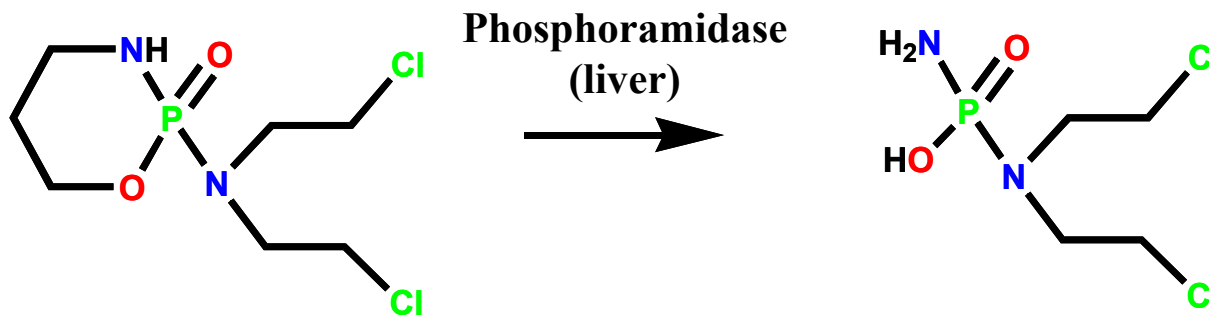
**Aumentar a duração da ação (libertação prolongada)**



**6-mercaptopurina**  
eliminação demasiado rápida;

**Azatioprina – lentamente convertida em 6-mercaptopurina por ação da glutathiona**

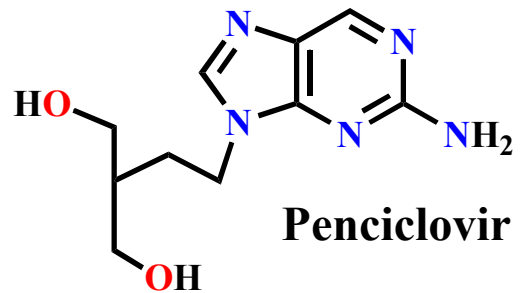
## Pró-fármacos que diminuem a toxicidade e efeitos secundários



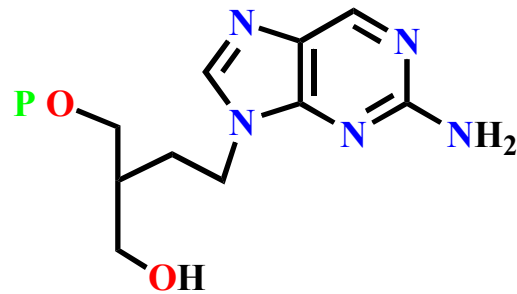
**Ciclofosfamida (antineoplásico)**

**Administrado oralmente**

## Pró-fármacos que diminuem a toxicidade e efeitos secundários



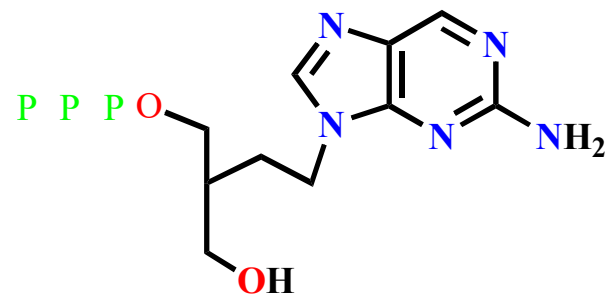
Enzima  
viral



enzimas



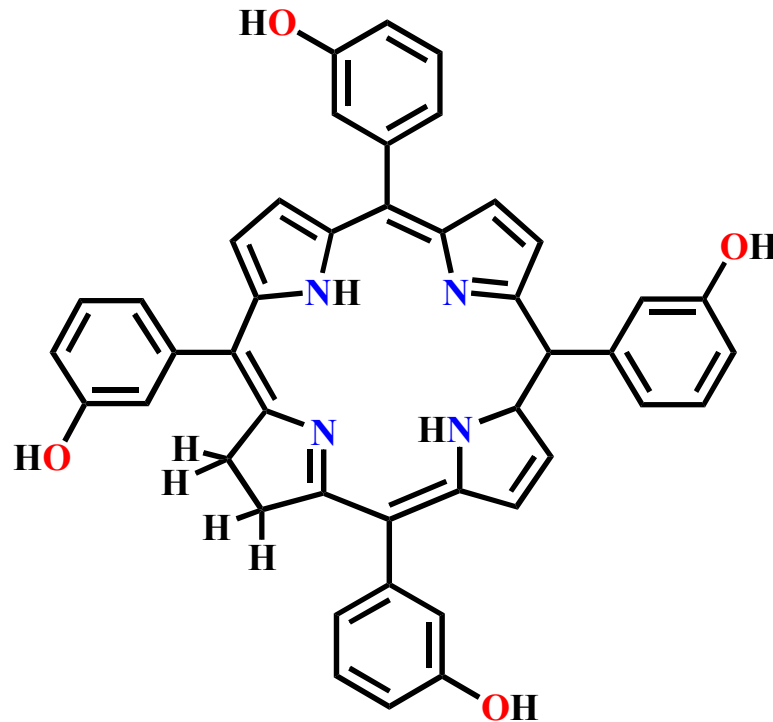
celulares



## Pró-fármacos ativados por fontes externas (“sleeping agent”)

Compostos inativos que são convertidos na forma ativa por um fator externo

**Foscan (Temoporfina) –  
terapia fotodinâmica**



- **Composto inativo que se acumula nas células**
- **Ativado pela luz – toxicidade seletiva para as células tumorais**

## ADEPT (Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy)

**Estratégia envolve duas etapas:**

**1 – Administração de um conjugado anticorpo-enzima – o qual se liga ao antígeno alvo;**

**2 – Administração do pró-fármaco – o qual vai sofrer a ação da enzima acoplada ao anticorpo;**

