

$\nu_{C=O}$ depois da fotólise dos filmes tratados. A comparação destes dados com a literatura confirma a formação dos compostos: dienoferrotricarbonilo, bis (diene) ferromonocarbonilo e etilenoferotetracarbonilo. No caso do etileno observamos quatro picos na região de $\nu_{C=O}$ com uma melhor resolução do que o espectro em matriz de argônio medido por Newland e Olgvie. Estes autores observaram tres picos a 2090, 2009 e 1992 cm^{-1} e uma inflexão a aproximadamente 2010 cm^{-1} . O nosso espectro confirma a coordenação do etileno em substituição a uma carbonila equatorial do ferropentacarbonilo. No caso da reação com o acetileno o espectro infravermelho é uma evidência para a formação do produto. As modificações observadas no espectro não poderiam alternativamente ser atribuídas a um fragmento fotoquímico do ferropentacarbonilo e nem à reação deste com o polímero. No entanto, após longo tempo de fotólise não observamos o completo desaparecimento das absorções referentes ao ferropentacarbonilo.

A estabilidade dos compostos, como o etileno ferrotetracarbonilo, ao ar e à temperatura na matriz polimérica é uma forte evidência de que os compostos não são formados na superfície do polímero, mas no seu interior. As moléculas alojadas nos sítios amorfos do polímero são protegidas da oxidação pelo oxigênio do ar.

Acreditamos que o nosso método é útil para o estudo do espectro infravermelho de espécies formadas por irradiação. Estamos atualmente estendendo este estudo a outros polímeros, como por exemplo o polietileno.

Agradecimentos: Agradeço o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e a doação de reagentes feitos pela BASF do Brasil e pela Fundação Alexander von Humboldt da RFA.

¹M. A. De Paoli, S. M. Oliveira e F. Galembeck, aceite para publicação no J. Organometal. Chem.

²M. A. De Paoli, I. T. Tamashiro e F. Galembeck J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed., 17, 391 (1979).

³F. Galembeck, J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed. 15, 107 (1977).

⁴F. Galembeck, J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed. 16, 3015 (1978).

⁵R. Pettit e G. F. Emerson, Adv. Organometal. Chem. 1, 1 (1964).

⁶J. Buchkremer, tese de Doutorado Universidade de Bochum (RFA), 1974.

⁷M. J. Newlands e J. F. Olgvie, Can. J. Chem. 49, 1588 (1963).

⁸E. A. Koerner von Gustorf, L. H. G. Lendeers, I. Fischler e R. Perutz, Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 19, 65 (1976).

⁹J. K. Burdett, Coord. Chem. Rev. 27, 1 (1978).

¹⁰M. Wrighton, Chem. Rev. 74, 401 (1974).

¹¹M. A. De Paoli, resultados não publicados.

ARTIGO

PRÓ-FÁRMACOS E LATENCIAÇÃO

Elizabeth Igne Ferreira e Andrejus Korolkovas

Departamento de Farmácia

*Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo,
C. P. 30.786 - São Paulo, SP - Brasil*

(Recebido em 24/06/80)

1. ASPECTOS GERAIS DA LATENCIAÇÃO

Os medicamentos em uso na atualidade são originários de⁴⁹ síntese química (50%), plantas superiores (18%), animais (10%), micróbios (5,5%), minerais (9%); além destes, há os semi-sintéticos (3,5%), as vacinas (3%) e os soros (1%).

Contudo, a introdução de novos fármacos é processo cada vez mais difícil, não só pela elevada quantidade já existente, como também, sobretudo, por representar alto custo para os órgãos encarregados, visto que são muitas e demoradas as fases envolvidas desde a concepção do fármaco até a sua comercialização. Nos dias de hoje, estima-se que é necessário sintetizar de 3.000 a 5.000 compostos químicos para que se consiga um único fármaco de interesse terapêutico^{46,49}. Exemplo concreto é o observado no caso da esquistossomose, contra cujos agentes etiológicos foram ensaiados cerca de 250.000 compostos, sendo pouquíssimos os utilizados em clínica humana.

Nos últimos anos, o arsenal terapêutico foi muito enriquecido. De 1940 a 1975, no mercado americano foram introduzidos 971 fármacos novos, sendo estes os mais utilizados hoje em dia na terapêutica. Os países que mais concorreram para isso foram: Estados Unidos, com 622 (64% do total); Suíça, com 68 (7,0% do total); Inglaterra, com 51,5 (5,4% do total); Alemanha, com 48 (4,9% do total); e França, com 27 (2,9% do total). O Brasil, infelizmente, não contribuiu, nesse período, com nenhum fármaco novo⁴⁹.

Os processos utilizados na introdução de medicamentos na terapêutica vão, desde o simples acaso, até o planejamento racional⁴⁶. Entretanto, a descoberta de um novo fármaco não depende unicamente de observações ao acaso, assim como não depende inteiramente de planejamento racional^{32,33}. As observações ao acaso podem conduzir a um

protótipo. Entretanto, a conversão deste em fármaco adequado ao uso clínico requer bases científicas e, por isso mesmo, o concurso de profissionais especializados.

A triagem empírica, a extração de princípios ativos de fontes naturais e a modificação molecular de fármacos conhecidos também se constituem em vias de introdução de fármacos^{46,49}. De todos esses processos, a modificação molecular, também denominada manipulação molecular, método da variação, método mecânico e processo seletivo, é o mais utilizado, sendo o mais compensador. Na verdade, esse método vem despertando o interesse de um número cada vez maior de cientistas farmacêuticos⁸³.

A modificação molecular consiste, basicamente, em, a partir de protótipo de estrutura e ação biológica conhecidas, sintetizar congêneres, análogos ou homólogos estruturais do mesmo, a fim de alterar suas propriedades biofarmacêuticas^{4,33,48,83}. Entendem-se por propriedades biofarmacêuticas as físico-químicas ou farmacêuticas e as biológicas⁸³. As primeiras, englobando parâmetros como solubilidade, estabilidade e propriedades organolépticas: sabor, odor, aceitação pelo paciente. As últimas, compreendendo aspectos clínicos das mesmas.

Sabe-se que os agentes terapêuticos possuem propriedades, algumas das quais desejáveis e outras indesejáveis. O que se procura, em geral, é reduzir as últimas, conservando, entretanto, as primeiras⁸⁵. Através da modificação molecular pode-se, pois, descobrir o grupo farmacofórico-parte da molécula do fármaco responsável por sua atividade — e também obter drogas melhores que aquelas das quais derivam, seja em potência, toxicidade e especificidade, seja em duração, estabilidade e mesmo em relação ao custo de produção^{46,49}.

Schueler⁷⁹ enumera as vantagens da utilização desse processo, quais sejam: 1. maior probabilidade de os compostos obtidos apresentarem propriedades farmacológicas semelhantes às do protótipo do que os sintetizados ou selecionados a esmo; 2. possibilidade de serem obtidos produtos superiores ao protótipo, no que concerne ao plano farmacológico; 3. probabilidade de produção mais econômica de novos medicamentos, devido à semelhança com a síntese do protótipo, o que resulta, também, em economia de tempo; 4. os dados obtidos poderão elucidar a relação entre estrutura e atividade; 5. emprego dos mesmos métodos de ensaios biológicos utilizados para o composto matriz.

Para se proceder à manipulação molecular lança-se mão de vários processos^{48,49}, tais como: processos gerais, processos especiais, exploração de efeitos farmacológicos, avaliação dos produtos intermediários e latenciação, cada um deles envolvendo uma série de outros processos, específicos a cada objetivo. Dentre estes, merece realce a latenciação^{33,82,86}.

O termo latenciação foi usado, pela primeira vez, por Harper³², segundo sugestão de L. Golberg, como sendo "a modificação química de um composto biologicamente ativo para formar um novo composto que, mediante ataque enzimático, *in vivo*, libera o composto original. As alterações químicas do composto original são tais que a mudança nas propriedades físico-químicas afetará a absorção, a distribuição e o metabolismo enzimático". Essa definição foi ampliada por Kupchan e col.⁶¹ para que pudesse resolver vários outros problemas relacionados. Assim sendo, foram

incluídos processos não enzimáticos na regeneração do composto original, como reações hidrolíticas, dissociativas, não mediadas, necessariamente, por enzimas.

A latenciação, que envolve alterações de certas propriedades físico-químicas de uma molécula⁸², não deve ser confundida com outros dois termos relacionados, quais sejam, a formulação estrutural e a formulação farmacêutica. O primeiro termo se refere à modificação de um protótipo, biologicamente ativo, em um ponto não essencial à interação com o receptor, enquanto que o segundo termo compreende processos técnicos que permitem, sem alteração na estrutura química, melhorar as condições de dispensação do fármaco. Isso através da modificação de suas propriedades físicas, por combinação física com material inerte ou mesmo por ajuste das propriedades físicas do meio em que é administrada^{33,48,85}.

Um exemplo clássico da latenciação é o da sulfamidocrisoidina (*Prontosil rubrum*), que não tem atividade *per se*, a menos que seja bioativada, através da enzima azorredutase, liberando a sulfanilamida, que é o agente responsável pela ação antibacteriana^{5,48,49} (Fig. 1).

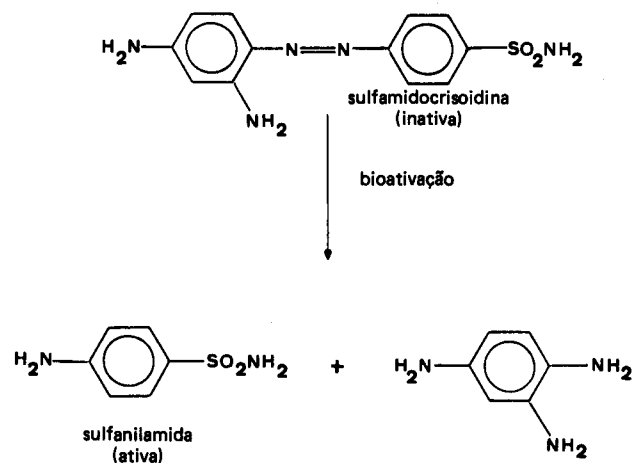


Fig. 1 - Ativação enzimática da sulfamidocrisoidina que, *in vivo*, mediante ação da azorredutase, libera a sulfanilamida.

Se, através dos outros processos que estão compreendidos no método de modificação molecular de um fármaco, são obtidos análogos do mesmo, por meio da latenciação conseguimos os *pró-fármacos* derivados. Entende-se por *análogo* o composto que resulta de modificações químicas de um determinado protótipo, com o objetivo de melhorar suas propriedades, em especial, aumentar a potência e conseguir especificidade, sem contudo, regenerá-lo *in vivo*⁸³, e, por *pró-fármaco*, aquele que, pelo contrário, libera o composto ativo, *in vivo*, por processos hidrolíticos ou enzimáticos^{86,89,82,83}. Cumpre mencionar que, além desses dois tipos de compostos que nos permite a modificação molecular, existe outro, presentemente classificado, que não é considerado análogo tampouco *pró-fármaco*, mas que é citado freqüentemente na literatura. Trata-se do *híbrido análogo-pró-fármaco*⁸³, que, como se pode depreender, possui características de ambos os elementos que o compõem. Vários desses exemplos encontram-se no campo dos esteróides, muitos deles referidos por Sinkula, em seu artigo sobre as perspectivas dos *pró-fármacos* e análogos no planejamento de fármacos⁸³.

Historicamente, o termo *pró-fármaco* foi introduzido por Albert¹ para descrever “compostos que sofrem bio-transformações, antes de apresentarem seus efeitos farmacológicos”. Esse conceito, entretanto, não é novo, ou, pelo menos, não é privilégio do nosso século, pois tinha-se conhecimento, já de século anterior, de dois compostos, metenamina e ácido acetilsalicílico⁸⁶, que são exemplos de pró-fármacos, embora haja, atualmente, restrições com relação a essa consideração, no último caso. A metenamina, antisséptico urinário, via de administração oral, nada mais é do que o resultado da condensação de seis moléculas de formol com quatro de amônia; *in vivo*, ela libera o primeiro, que é o agente ativo (Fig. 2). Ele, entretanto, não poderia,

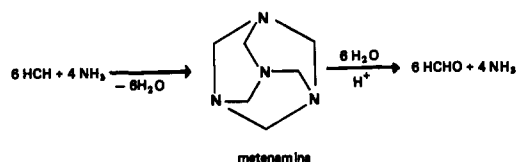


Fig. 2 - Latenciação do formol, mediante sua reação com amônia, para formar metenamina que, *in vivo*, no pH ácido da bexiga, libera o formol.

como bem se pode avaliar, ser administrado *per os*. O ácido acetilsalicílico, até há pouco considerado como forma latente do ácido salicílico, o responsável pelos efeitos antiinflamatório, analgésico e antipirético, parece não merecer, hoje em dia, a mesma denominação. Isso porque, apesar de não serem ainda de todo elucidados os mecanismos de ação dos salicilatos em geral, algumas experiências indicam que o composto considerado agiria íntegro, através da acetilação da enzima prostaglandina endoperóxido sintase⁷⁴.

Os termos pró-fármacos, fármacos latenciados e derivados biorreversíveis são utilizados com o mesmo sentido⁸⁶. Entretanto, o conceito de pró-fármaco é mais geral, envolvendo não só os fármacos latenciados, como também substâncias que, após a administração, são convertidas em metabólitos ativos, que se complexam com os receptores⁸³.

Se os pró-fármacos são planejados visando ao aprimoramento da ação terapêutica do protótipo do qual derivam, então um pró-fármaco ideal é aquele desprovido de toxicidade, que não produz unidades tóxicas após a liberação da porção ativa, que libera essa mesma porção à velocidade desejada e que é, pelo menos, tão estável quanto o composto matriz às reações que limitam a sua biodisponibilidade⁶⁹.

Considerando que a latenciação, em termos mais simples, como representado esquematicamente na Fig. 3, compre-

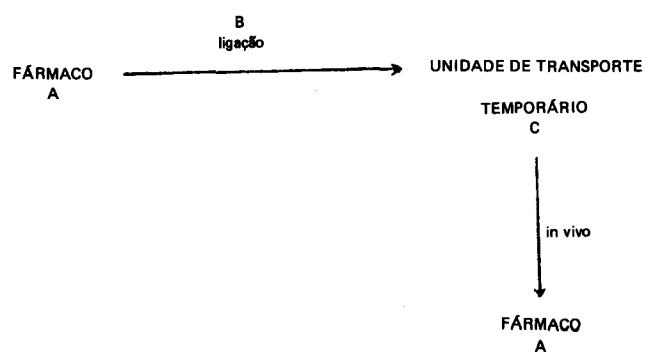


Fig. 3 - Conversão de fármaco em pró-fármaco.

ende a conversão de um fármaco ativo em forma de transporte inativa que, *in vivo*, por reações hidrolíticas ou mediadas por enzimas, libera o fármaco ativo³³, é importante a natureza do grupo transportador. Importante porque esta afetará, não só a absorção e distribuição da forma inativa, como também a velocidade de liberação do fármaco ativo^{33,48}. Há que considerar, ainda, que, por razões óbvias, o transportador não deve ser tóxico.

Os transportadores acima considerados podem ser unidos aos fármacos (A), resultando em pró-fármacos, por vários tipos de ligações (B), específicas para cada caso considerado. Entre os vários meios de transporte (C) estão^{47,82}: a) formação de ésteres, hemi-ésteres, amidas, carbamatos, bases de Schiff, bases de Mannich, enaminas^{14,77}; b) introdução de ligação azóica^{43,44,45}, glicosídica, peptídica e etérea; c) preparação de sais, complexos, fosfamidas, acetais e cetais (Tabela I).

Tabela I - Formas de transporte de fármacos⁴⁹

Forma de transporte	Fórmula geral	Exemplo
Éster	$\text{R}-\text{C}=\text{O}$ $\text{O}-\text{R}'$	decanoato de nandrolona
Hemi-éster	$\text{R}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$	hemi-succinato de prednisolona
Éster carbonato	$\text{R}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ $\text{O}-\text{R}'$	carbonato de timol
Éster nitrato	$\text{R}-\text{O}-\text{NO}_2$	tetranitrato de pentaeritritila
Éter	$\text{R}-\text{O}-\text{R}'$	fluobenzoquina
Fosfamida	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{N}-\text{P}-\text{O}- \\ \\ \text{R}' \end{array}$	ciclofosfamida
Acetal	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{R}' \\ \\ \text{O}-\text{R}' \end{array}$	acetofenida de algestona
Hemi-acetal	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{H} \\ \\ \text{O}-\text{R}' \end{array}$	ciclocumarol
Ácido hidroxâmico	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}-\text{OH} \end{array}$	ibuproxam
Amida	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{R}' \end{array}$	salicilamida
Carbamato	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{O}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}-\text{R}' \end{array}$	carbamato de mefenesina
Ímina	$\text{R}-\text{N}=\text{CH}-\text{R}'$	verazida
Base de Mannich	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{CH}-\text{R}' \\ \\ \text{R}'' \end{array}$	
Enamina	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{R}'$	
Azo	$\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}'$	fenazopiridina
Glicósido	$\begin{array}{c} \text{R}'' \\ \\ \text{R}-\text{NH}-\text{C}-\text{O}-\text{R}' \\ \\ \text{R}''' \end{array}$	lanatósido C
Peptídeo	$\begin{array}{c} \text{R}'' \\ \\ \text{R}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}' \\ \\ \text{R}''' \end{array}$	

Na realidade questiona-se se um sal ou complexo de um fármaco são pró-fármacos⁸⁶ porque, normalmente, a ligação (B) é do tipo covalente: éter, amida, entre outras. Entretanto, desde que as propriedades físicas e químicas do sal ou do complexo resultantes permitem a solução de alguns problemas indesejáveis de um determinado fármaco e, realmente, libera a porção ativa após vencer essas barreiras, a nova substância obtida é um pró-fármaco. Mesmo assim, vários exemplos de fármacos latentes na forma de sais são referidos por Berge e col.¹²

De acordo com o papel fisiológico, os grupos transportadores utilizados na latenciação podem ser classificados em^{4,5,6}: limitantes e selecionantes.

Os *grupos limitantes* podem ser subdivididos em: grupos volumosos, ionizados e fortemente lipofílicos. Entende-se por *grupos volumosos* aqueles que, em razão do seu grande volume, têm sua passagem bloqueada através das membranas celulares. Observa-se claramente este efeito nos substitutos do plasma, tais como dextrana (polímero da glicose), polividona (polímero sintético) e gelatina (polipeptídeo). *Grupos ionizados* são aqueles que, devido à sua carga, têm sua passagem dificultada através das membranas de natureza lipídica, que são polares e, portanto, ou atraem ou repelem compostos ionizados. Exemplo clássico é o das sulfas intestinais, como o succinilsulfatiazol, em que o grupo altamente hidrofílico, ligado ao sulfatiazol, faz com que a ação daquela sulfa se limite à luz intestinal. *Grupos altamente lipofílicos*, por outro lado, permitem o acúmulo do fármaco nos compartimentos de natureza lipídica. É o caso de ésteres de cadeia longa de alguns hormônios esteróides, como estradiol e testosterona; estes ésteres, devido à alta solubilidade em lipídios, são acumulados nos tecidos adiposos que, vagorosamente, eliminam desse depósito os referidos hormônios⁶.

Quanto aos *grupos selecionantes*, como o próprio nome indica, são os que selecionam os caminhos específicos para a distribuição dos fármacos. Compreendem, geralmente, os constituintes naturais do organismo, como bases nitrogenadas do DNA, aminoácidos, hormônios esteróides e assim por diante. Exemplos desses grupos encontram-se no campo dos antitumorais⁷².

2. PLANEJAMENTO RACIONAL DE PRÓ-FÁRMACOS

O grande potencial que a utilização dos pró-fármacos representa é, sem dúvida, a obtenção de meios eficientes e seguros de o fármaco atingir o sítio de ação, vencendo, não só as barreiras físicas e químicas, como também as sociais⁸⁶, que compreendem aspectos econômicos e de aceitação de determinado fármaco no mercado.

Segundo Sinkula⁸⁶, antes de se sintetizar um pró-fármaco, devem-se considerar alguns fatores importantes: 1. os grupos funcionais do fármaco matriz passíveis de modificações químicas, como grupos -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -C=O; 2. os métodos de síntese disponíveis para uma modificação específica, no caso de existirem grupos funcionais com reatividade semelhante; 3. o custo dos intermediários químicos que, evidentemente, não deve ser proibitivo; 4. a síntese, bem como a purificação do pró-fármaco têm que ser simples, caso contrário há reflexo no rendimento; geralmente, um ou dois passos na síntese resultam em bons

rendimentos; 5. estabilidade do pró-fármaco compatível com os elementos que compõem uma determinada formulação; 6. toxicidade da porção derivada do pró-fármaco; 7. regeneração do fármaco original, a partir do pró-fármaco, *in vivo*. Aqui, há necessidade de se escolher criteriosamente o tipo de derivado, uma vez que, se essa reversão for muito lenta, poderá haver metabolização do mesmo em produto inativo ou até excreção na forma inalterada⁸⁶. Entretanto, há casos em que se visa a essa regeneração lenta, como nos pró-fármacos de ação prolongada.

Sabe-se que, para um fármaco apresentar atividade biológica, é necessário que ele atinja o órgão alvo³³. Contudo, para que isso suceda, é imprescindível que ele vença as barreiras físico-químicas que lhe são antepostas no decorrer das três fases que, segundo Ariëns e col.⁵, estão compreendidas na ação de um fármaco, como se observa na Fig. 4.

A *fase farmacêutica*⁷² está relacionada com os aspectos cinéticos da desintegração da forma de administração e sua dissolução nos fluidos orgânicos, que dependem de vários parâmetros, dentre os quais polaridade e equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL). Como se pode observar na Fig. 4, essa fase dá idéia da disponibilidade farmacêutica de determinado fármaco.

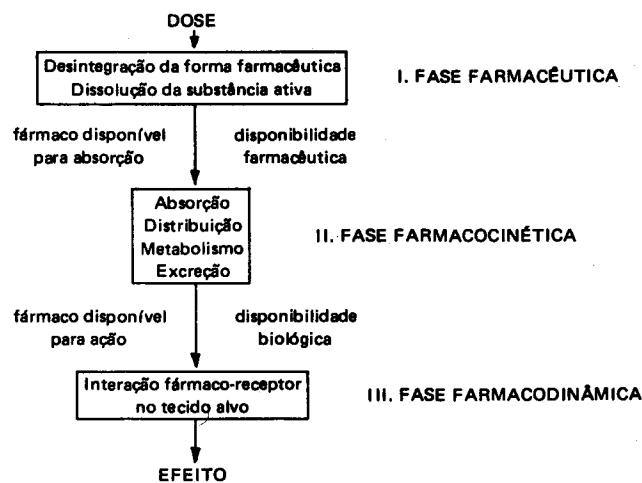


Fig. 4 - As três fases importantes da ação dos fármacos⁵.

A *fase farmacocinética*, cineticamente, pode ser subdividida em: a) biodisponibilidade, ou disponibilidade biológica, que compreende as relações cinéticas do fármaco ativo no plasma; b) disponibilidade fisiológica, constituída pelas relações cinéticas do fármaco no tecido alvo. Essa fase é, na verdade, a de maior interesse no planejamento dos pró-fármacos, bem como dos análogos, pois ela compreende uma série de eventos, a exemplo do que se observa na Fig. 5, eventos estes que podem ser manipulados através

das modificações estruturais⁶⁹. Pode-se, dessa forma, alterar a absorção e distribuição por meio, por exemplo, de unidades adequadas de transporte e assim por diante, bem como o metabolismo, no sentido de liberação do fármaco do pró-fármaco, e a excreção.

A fase farmacodinâmica se constitui na interação fármaco-receptor que produz, em última instância, o efeito. Através do estudo do receptor pode-se decidir sobre a viabilidade do planejamento de um análogo ou de um pró-fármaco de determinado protótipo ativo.

Analisando mais detalhadamente a fase farmacocinética, que é, como acima mencionado, a de maior importância na concepção de pró-fármacos, podemos dividi-la, segundo o esquema da Fig. 5.

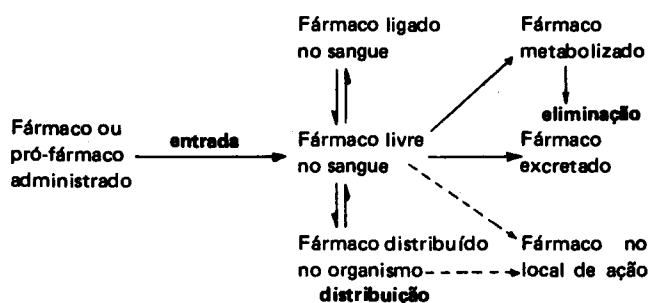


Fig. 5 - Eventos compreendidos na fase farmacocinética⁷⁰.

maco. No primeiro caso, vários parâmetros podem ser alterados com esse intuito; entre outros, aumento da estabilidade gástrica, otimização do coeficiente de partição e assim por diante. No segundo caso, via de regra, se aumenta a duração da ação.

A excreção, ou *eliminação do fármaco*⁷⁰, se rápida, pode resultar em pouca eficácia, porque diminui muito a concentração efetiva do mesmo que poderá alcançar o órgão alvo, ou o receptor. Para se alterar essa fase farmacocinética pode-se, ou reduzi-la ou reduzir o metabolismo, aumentando, em última análise, o tempo em que o fármaco permanece no organismo. Não raro, com vistas a impedir a formação de metabólito tóxico, pode-se empregar também a redução do metabolismo.

Com relação à *distribuição*^{64,70}, pouco se sabe sobre ela. Na verdade, nesse caso, a principal meta a ser atingida é a especificidade que, em consequência, resulta em menor toxicidade. O aumento da distribuição tecidual, através da deposição em locais mais estáveis, tanto ao metabolismo, quanto à excreção, pode, até, ser um expediente utilizado para se aumentar a duração da ação de determinado fármaco.

Em linhas gerais, o perfil cinético para um determinado pró-fármaco é condicionado por dois fatores⁷⁰: o propósito para o qual se planejou o pró-fármaco e as características do fármaco original.

3. OBJETIVOS DA LATENCIAÇÃO

Muitos fármacos têm, conforme mencionado anteriormente, sua eficácia limitada por várias barreiras (Fig. 6),

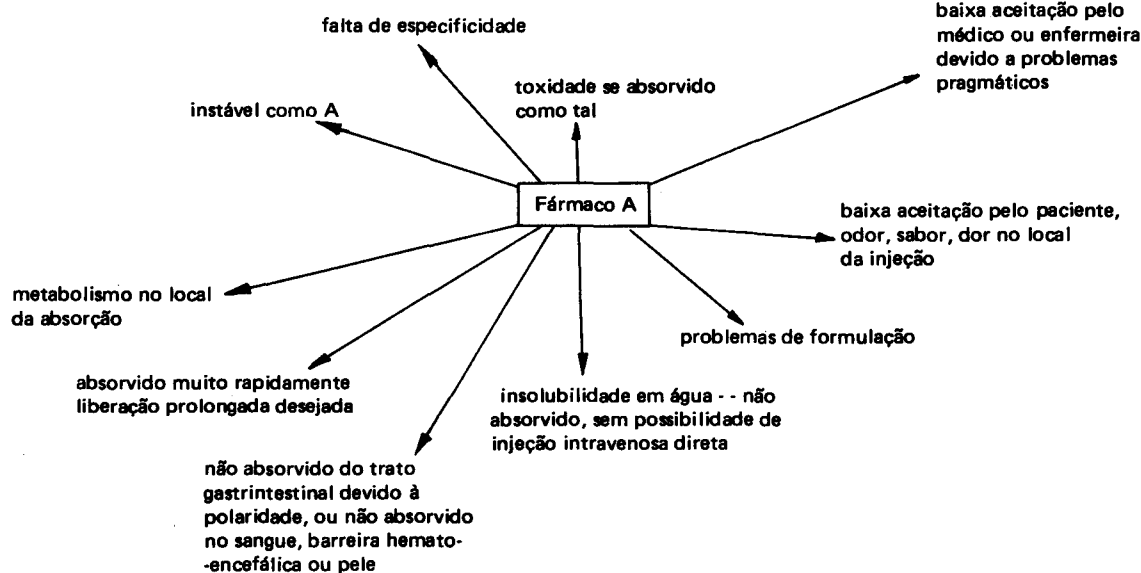


Fig. 6 - Barreiras que limitam a ação de um fármaco.

A absorção, ou *entrada do fármaco*⁶⁴ no primeiro compartimento, ou compartimento central (sangue e órgãos altamente vascularizados), que pode ser representado pelo sangue, é a propriedade farmacocinética mais alterada⁷⁰. Aqui, as alterações, geralmente, além de poder diminuir a toxicidade, visam a dois objetivos: a) o aumento da biodisponibilidade e b) o controle de tempo de ação do fá-

que podem ser vencidas, ou pelo menos amenizadas, com o advento dos pró-fármacos⁶⁶.

Pelo esquema acima, observa-se quão inúmeras são as barreiras que se interpõem à ação de um fármaco. Pode-se depreender, daí, quais os objetivos, ou aplicações da latenciação, uma vez que ela se propõe a solucionar os problemas advindos dessas barreiras.

Segundo Stella⁸⁶, os objetivos da latenciação de fármacos são:

1. Resolver problemas de absorção;
2. Modificar a duração de ação de fármacos ou obter ação programada de fármacos;
3. Aumentar a hidrossolubilidade de um fármaco, a fim de permitir administração intravenosa ou intramuscular diretas ou liberação oftálmica;
4. Diminuir a toxicidade;
5. Solucionar problemas de intolerância a um fármaco;
6. Promover liberação de um fármaco no local específico;
7. Eliminar o problema de estabilidade e outros problemas de formulação.

3.1. Resolução de Problemas de Absorção

O primeiro objetivo, ou seja, a *resolução de problemas de absorção*, é um dos que mais interesse desperta na utilização da latenciação^{71,85}. A rigor, se se considerarem os demais objetivos a que se presta a obtenção de pró-fármacos, verificar-se-á que a quase totalidade deles pode estar intimamente ligada a uma alteração na absorção.

A absorção ou não de um fármaco é governada por suas propriedades físico-químicas e pelas propriedades biofísico-químicas da barreira em questão (gastrintestinal, SNC, olho, pele etc.). Referente a isso, há um excelente artigo de revisão de Ho e col.³⁵. No que diz respeito ao fármaco, a estabilidade gástrica, o coeficiente de partição, que está também intimamente ligado à natureza das barreiras biológicas, a solubilidade e o metabolismo do "primeiro passo", ou intestinal, são fatores que podem ser modificados visando à alteração na absorção^{70,86}.

Geralmente, o que se pretende é aumento da absorção ou, em última análise, da biodisponibilidade. O diagrama cinético da Fig. 7 resume como obter absorção aumentada, através da latenciação.

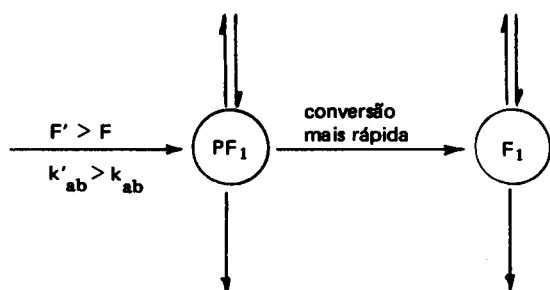


Fig. 7 - Diagrama cinético de pró-fármaco com absorção aumentada⁸⁶.

Por esse esquema geral, observa-se que F' , fração do pró-fármaco absorvida, deve ser maior que a fração do fármaco matriz absorvida (F), ou que a constante de absorção do pró-fármaco (k'_{ab}) deve ser maior que a constante de absorção do fármaco original (k_{ab}). Por outro lado, a constante de velocidade de conversão do pró-fármaco em fármaco, no compartimento central, deve ser maior em todo o sistema considerado. Isso significa que não deve haver pró-fármaco circulante, o que, se ocorresse, acarretaria perda do mesmo por inativação, bem como a distribuição da forma latente por todo o organismo.

Segundo o descrito anteriormente, um dos fatores que pode ser alterado visando à maior absorção é a *estabilidade gástrica*. Realmente, existem fármacos que, apesar de serem suficientemente estáveis para serem absorvidos no intestino, são prontamente hidrolisados no estômago^{69,70}, resultando, desse modo, em absorção baixa. Um pró-fármaco, nesse caso, deveria estabilizar o fármaco original na sua passagem através do estômago, de modo que, uma vez atingido o intestino, liberasse a porção ativa, que seria, então, absorvida. Existem exemplos, como o estearato de eritromicina⁶⁹, que não se dissolve prontamente no estômago, retardando sua degradação.

O *coeficiente de partição*⁶⁸ é outro fator passível de alteração, quando se quer absorção aumentada. Trata-se de um parâmetro da maior importância, considerando que a atividade biológica de vários grupos de compostos pode estar estreitamente relacionada à sua distribuição em solventes polares e apolares^{19,29,30,31,37,48,65}. Muitas das relações empíricas e teóricas utilizadas concordam com o fato de que a introdução de grupos hidrofóbicos, geralmente, aumenta a absorção^{82,85}. Em outras palavras, esse aumento está relacionado com o aumento do coeficiente de partição lipídio-água resultante do efeito da unidade hidrofóbica. Segundo Ho e col.³⁵, existe, entretanto, muita controvérsia em torno da influência da lipofilicidade e do grau de ionização na absorção gastrointestinal e da existência de uma relação parabólica entre esses dois parâmetros. Esses pesquisadores estabeleceram um modelo físico-químico para a absorção intestinal de fármacos, como o observado na Fig. 8. Este concebe a membrana intestinal como uma barreira constituída de uma membrana lipídica intercalada com regiões, os poros aquosos. Na superfície dessa membrana há uma fase estacionária aquosa de difusão que, em certas condições, é a determinante da velocidade. Por esse modelo, apoiado por expressões matemáticas, considerando-se os fatores pH, pK_a e hidrodinâmica como

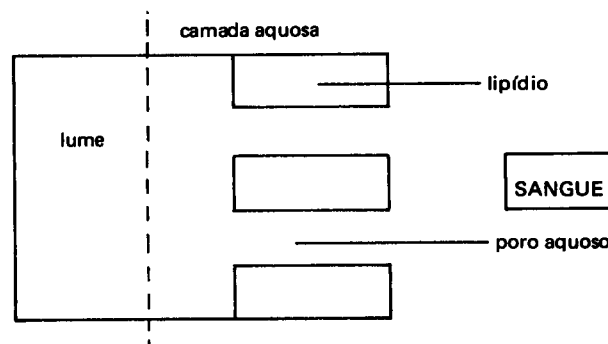


Fig. 8 - Diagrama esquemático de modelo físico para absorção passiva de fármacos no intestino³⁵.

constantes, a absorção de homólogos de cadeia longa de determinado fármaco em solução diluída atinge um platô. Isso em virtude de a velocidade máxima de absorção ser determinada pela velocidade de difusão através da camada aquosa limite. Além de determinado ponto, a camada aquosa difusional, diante da membrana mucosa — e não os caminhos da biomembrana — passa a ser a determinante da velocidade. Assim sendo, a lipofilicidade necessária para absorção intestinal ótima deveria estar correlacionada à permeabilidade da camada aquosa limite, que sofre forte influência da agitação no lúmen intestinal³⁵. Em outras palavras,

a lipofilicidade ótima é aquela que permite a solubilidade em meio aquoso suficiente para a absorção. Existem cálculos de lipofilicidade adicional necessária para aumentar a constante de absorção passiva para 90% da velocidade máxima pela adição de um substituinte, representada por π_{req} . Contudo, pode-se alcançar absorção eficaz com valores inferiores a π_{req} . Isso porque muitos fármacos, apesar de terem lipofilicidade baixa, apresentam boa biodisponibilidade, em razão de sua absorção inicial pelos poros aquosos. Tais observações vêm, portanto, corroborar as considerações feitas acima acerca da lipofilicidade ótima.

A esterificação é método comumente utilizado com o objetivo de aumentar os coeficientes de partição das moléculas⁶⁹ e, portanto, de se obter pró-fármacos com esse intuito. Por exemplo, o acetato de um álcool alifático tem o logaritmo do coeficiente de partição 0,89 unidades maior que o do álcool matriz. O mesmo não acontece, todavia, com os ésteres de álcoois aromáticos. Isso depende-se através de cálculos que aplicam o princípio da adição π . Além da esterificação em si, outro fato a ser levado em conta é que o aumento de tamanho da cadeia do éster obtido se reflete no aumento de 0,5 unidades, para cada grupo $-CH_2-$ a mais, no logaritmo do coeficiente de partição.

Há vários exemplos de pró-fármacos, na forma de ésteres, no campo dos antibióticos, como os pró-fármacos da ampicilina – bacampicilina, pivampicilina, talampicilina; da carbenicilina – carfecilina, carindacilina; da metecilina – tameticilina⁴⁹ e outros⁷⁰; no campo dos nucleosídeos, das vitaminas^{85,86} e outros fármacos^{38,39}. Os ácidos comumente empregados na esterificação são: butírico, acético, fórmico, pirúvico e benzóico.

Além da esterificação também são utilizadas a amidificação e a eterificação, no sentido de se obter pró-fármacos com absorção melhorada, desde que os fármacos de origem apresentem grupos $-OH$, $-COOH$ ou $-NH_2$. Todavia, é importante que o novo composto formado, éster, éter ou amida, se mostre suficientemente lábil para permitir a hidrólise rápida, liberando a porção ativa. Há que considerar, também, os sistemas enzimáticos presentes nos diferentes tecidos e órgãos para escolher o tipo de ligação a ser empregada. Sinkula e Yalkowsky, em seu artigo de revisão⁸⁵, apresentam tabela de pró-fármacos e as enzimas responsáveis pela sua hidrólise *in vivo*. Entre inúmeros outros exemplos de amidificação, podem ser apontadas as amidas da ampicilina: aparcilina, azlocilina, fibracilina, furazlocidina, furbenicilina, mizlocilina, piperacilina, pirbenicilina, rotamicilina, timoxicilina.

No que diz respeito à *solubilidade*, muitos fármacos, em razão de serem pouco solúveis, em água e, portanto, altamente lipofílicos, são pouco absorvidos. Isso porque, sendo a maioria das moléculas dos compostos biologicamente ativos bases ou ácidos, a solubilidade nos fluidos biológicos e a absorção estão estreitamente relacionadas^{82,85}. A transformação destes em formas latentes, isto é, pró-fármacos, pode solucionar o problema⁸⁵, uma vez que a introdução de grupos polares ou ionizáveis, de preferência os que apresentam menores valores de π , principalmente $-NH_2$ e $-COOH$, pode conduzir à maior hidrofiliabilidade. Em contrapartida, a introdução de grupos metilênicos, como era de se esperar, produz um decréscimo de 4,0 unidades por grupo introduzido⁸⁵. Também, as ramificações diminuem a

hidrossolubilidade, se comparadas às cadeias lineares², em virtude de terem, as primeiras, menor área superficial, que é diretamente proporcional a essa solubilidade, do que as últimas. Todos esses fatores, incluindo o pK_a , devem ser levados em conta quando se quer obter um pró-fármaco com o intuito de melhorar a solubilidade e, em consequência, a absorção.

Um dos meios de se aumentar a hidrossolubilidade é através da formação de hemi-ésteres⁸². Os ésteres fosfato e a formação de sais também representam meio de se obter pró-fármacos altamente solúveis em água. Há, igualmente, exemplos de éteres empregados nesse sentido, como o dos éteres de 1-etoxietil-4-alopurinil e do 2-tetraidropirani-4-alopurinil⁸⁶, que aumentam a solubilidade do alopurinol (20 a 25% da dose usual é excretada inalterada nas fezes, em consequência da relativa insolubilidade em água).

Apesar de os pró-fármacos representarem um meio de se alterar a solubilidade de um determinado composto, são poucos os exemplos dos mesmos. Aparentemente, o fator que contribui para isso é a utilização mais freqüente de técnicas de formulação com esse intuito. No artigo de revisão de Stella⁸⁶ são citados alguns fármacos latenciados visando a esse objetivo.

Inúmeros fármacos apresentam baixa biodisponibilidade, quando administrados por via oral, em razão de serem metabolizados, antes que sejam absorvidos, no fígado e no intestino. Assim o fármaco pode ser metabolizado, na luz intestinal, por enzimas secretadas pelo pâncreas e por células intestinais, bem como pelas bactérias da flora intestinal – metabolismo cavital – ou pode ser metabolizado por enzimas da superfície da membrana, como, entre outras, carboidrases, peptidases, lipases, hidrolases e isoenzimas da fosfatase alcalina – metabolismo da membrana de contacto. Esses dois tipos de metabolismo compreendem o chamado metabolismo do “primeiro passo”, que depende da idade, da estrutura genética e da dieta do indivíduo.

É muito difícil estabelecer regras concernentes à modificação estrutural visando à inibição do metabolismo do “primeiro passo”, porque tal modificação está na dependência, não só da estrutura do fármaco em questão, como também do tipo de metabolismo que ele sofre⁸⁵. Entretanto, se, em linhas gerais, houver a possibilidade de se manipular a estrutura de um composto na porção da molécula que sofre o metabolismo intestinal, a biodisponibilidade será aumentada. Entretanto, há que se considerar que, se a forma latente é suficientemente estável para sofrer o metabolismo do “primeiro passo”, ela pode, muitas vezes, resistir à reversão à forma ativa. No caso contrário, ou seja, quando a conversão é rápida, pode não haver proteção contra esse tipo de metabolismo.

Apesar de os análogos representarem meio de alterar esse efeito adverso, os pró-fármacos são, muitas vezes, preferidos a esses⁸⁵, uma vez que vários compostos que sofrem o metabolismo intestinal são, igualmente, metabolizados por via sistêmica.

Exemplos de pró-fármacos com o objetivo acima são encontrados em vários grupos de compostos, entre outros: prostaglandinas, esteróides, catecolaminas, analgésicos narcóticos, agentes tuberculostáticos, muitos deles citados no artigo de revisão de Stella⁸⁶. Observa-se que, geralmente,

esses fármacos encontram-se latenciados na forma de ésteres derivados. A preferência pela esterificação poderia estar fundamentada no fato de que no interior das células intestinais existem esterases não específicas, que liberariam os fármacos de suas formas de transporte.

3.2. Modificação da Duração de Ação dos Fármacos

O segundo objetivo a que se presta a latenciação, como citado anteriormente, é o de *modificar a duração de ação dos fármacos*. Geralmente, o que se pretende é aumentar o tempo de permanência de um composto no organismo e, ao contrário do estabelecido para aumento da absorção, os pró-fármacos planejados com o intuito acima devem estar circulando nessa forma⁷⁰.

Stella⁸⁶ descreve as vantagens, apontadas por Stempel, da concepção de pró-fármacos de ação prolongada. Elas são as seguintes: a) redução do número e frequência das doses necessárias a serem administradas. Essa vantagem, aliás, encontra-se estreitamente relacionada a outras, quais sejam, a de eliminar o problema de precisar administrar o composto durante a noite e a de, diminuindo a frequência de administração do mesmo, evitar os problemas advindos do esquecimento do paciente de tomar o medicamento; b) eliminação do problema de se atingir, prontamente, concentração alta, seguida de queda brusca da mesma, ou seja, o chamado efeito de "pico" e "vale", como só acontece nas preparações de liberação rápida; c) redução frequente da quantidade total do fármaco necessária para se atingir o efeito farmacológico esperado; d) redução da incidência de níveis sanguíneos próximos do tóxico; e) redução de efeitos gastrintestinais indesejáveis.

O esquema da Fig. 9 dá uma idéia de dois meios através dos quais se pode conseguir prolongar a ação de um fármaco.

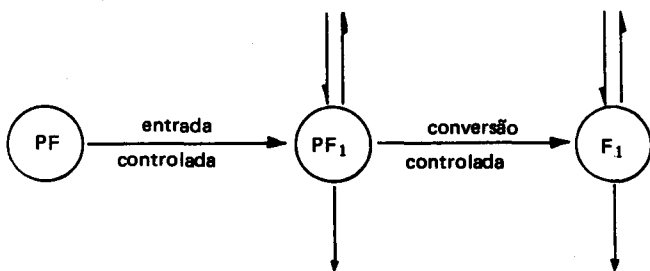


Fig. 9 - Processos cinéticos compreendidos no prolongamento da ação de fármacos⁷⁰.

Por esse esquema, as duas fases cinéticas que podem ser controladas são: a velocidade de absorção do local de administração para o sangue a conversão do pró-fármaco em fármaco no sangue. É evidente que só uma das fases de cada vez pode ser a determinante da velocidade, já que ela deve ser a mais lenta. O importante é saber o quanto mais lenta deve ser para se tornar fator limitante.

Para o planejamento racional de pró-fármaco de ação prolongada há duas considerações importantes a serem feitas: 1. a solubilidade do mesmo no veículo e na fase aquosa (água extracelular no local da administração), onde é esse parâmetro que controla a velocidade de liberação; 2. a difusão do pró-fármaco do veículo, onde a difusão é que controla a liberação. A partir do momento em que o pró-fármaco é solubilizado no local da administração, há

dois fatores importantes a serem considerados: de um lado, a biorreversão da forma latente, liberando a forma ativa no local ou próximo dele, por hidrólise lenta, não mediada por sistemas enzimáticos, quando do contacto com o organismo ou fluidos teciduais; de outro lado, a liberação da molécula ativa por hidrólise mediada por enzimas no local ou num compartimento central.

Vários são os meios empregados no sentido de se obter pró-fármacos que confirmam ação prolongada ao fármaco matriz^{3,4,33,42}:

1. *Esterificação ou amidificação* — processos utilizados na obtenção de formas latentes de esteróides (androgênicos, estrogênicos, progestagênicos, glicocorticóides, mineralocorticóides), provavelmente a área na qual mais esforços têm sido dispendidos com o fito de obter preparações de ação prolongada⁸⁶, de certos antibióticos — oleandomina, eritromicina — e de alguns neurolépticos, como pipotiazina⁶⁸.

Inúmeras pesquisas foram e continuam sendo desenvolvidas no sentido de se obter compostos latentes de ação mais duradoura por meio de ésteres e amidas. Worth e col.⁹², com esses propósitos, prepararam sulfonamidas com ação antimalárica e antileprótica prolongada. Rosowsky e col.⁷³ sintetizaram e avaliaram derivados bisamídicos do metotrexato em leucemia experimental, encontrando provas da liberação do fármaco original somente em uma das *bis* (genzilamidas) preparadas. Elslager e col.²⁵, no seu programa de obtenção de compostos de ação prolongada, prepararam ésteres e amidas da amodiaquina, hidroxicloroquina, oxicloroquina, primaquina e mepacrina, encontrando atividade antimalárica muito boa em oito desses derivados. Exemplos mais recentes de aplicação: a) ácido salicílico¹⁷; b) aminas biologicamente ativas, entre outras, anfetamina, efedrina^{88,91}, procaína⁹⁰, dapsona e derivados^{21,22,23,24}, como a acedapsona que, em ensaios experimentais, apresentou boas perspectivas como pró-fármaco de ação prolongada^{80,81}, sendo bem tolerada, local e sistemicamente, e de ação mais duradoura, quando em mistura com outro pró-fármaco, o embonato de cicloguanila (Dapolar)⁶²; c) alguns antimaláricos derivados da aminoquinolina e aminoacridina²⁵.

2. *Formação de complexos* — são exemplos clássicos: insulina-protamina-Zn, vitamina B₁₂-Zn-ácido tânico, tanato de anfetamina⁴⁹. Dapolar⁶² é exemplo mais recente. Trata-se de um complexo de dois antimaláricos latenciados: a acedapsona, pró-fármaco da dapsona, e o embonato de cicloguanila, pró-fármaco da cicloguanila. Pode-se avaliar que a sua ação é bem mais prolongada que a dos fármacos matrizes (Fig. 10).

3. *Formação de sais* — vários ácidos orgânicos⁴⁹ vêm sendo utilizados como transportadores na obtenção de sais derivados de ação prolongada. Isto pelo fato de serem excretados mais lentamente e, em consequência, serem ativos por mais tempo que os inorgânicos. Entre esses, tem-se utilizado, sobremaneira, o ácido embônico como agente latenciador de vários fármacos, resultando, desse modo, nos seus respectivos embonatos⁷⁵. Os embonatos são sais insolúveis que liberam, gradativamente, a parte ativa, aumentando, assim, a ação do fármaco do qual derivam. Vários exemplos, nas mais variadas classes de medicamentos, são citados em um trabalho de Saias e col.⁷⁵.

Os embonatos de pirvínio e os da pararrosanilina têm ação mais prolongada e, também, menos tóxica que os respectivos cloridratos⁶⁷. Há, ainda, os derivados do ácido embônico com a pamaquina⁷⁸ e cicloguanila, este último conhecido como Camolar^{13,16,87}, que manifestou atividade profilática antimalárica de até seis meses.

lado, as macromoléculas apresentam comportamento diferente, ou contrário, uma vez que, não só se difundem vagarosamente, quando em solução, como também penetram, gradativamente, nas membranas. Algumas vezes, podem ser fortemente adsorvidas nas interfaces⁸⁴. Se, portanto, um fármaco for acoplado, de várias maneiras, a uma macro-

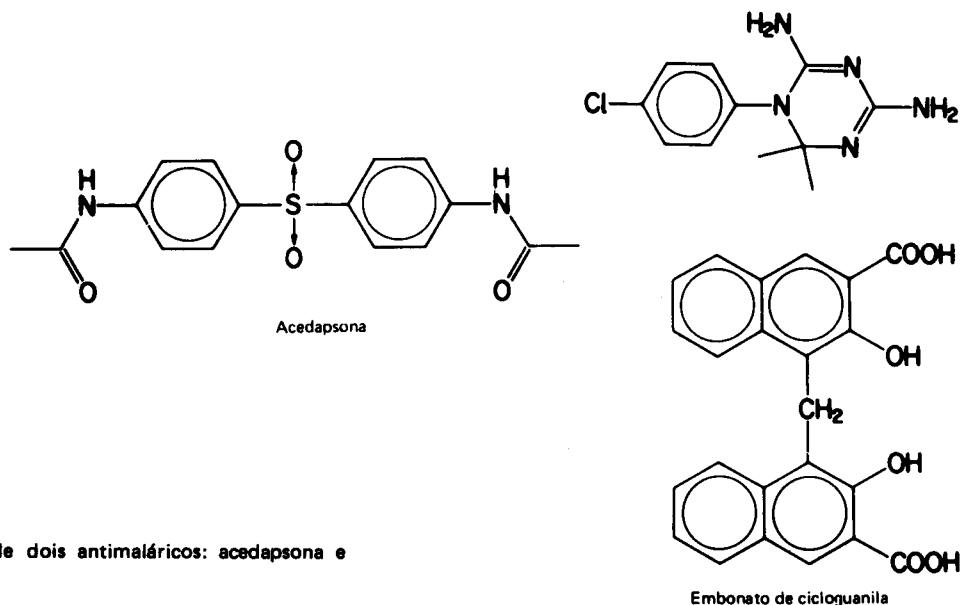


Fig. 10 - Dapolar, complexo de dois antimaláricos: acedapsona e embonato de cicloguanila.

Korolkovas e col.⁵⁶ prepararam sete embonatos de sulfas antimaláricas, seis dos quais foram ativos contra *P. berghei* em camundongos experimentalmente infectados, sendo que o derivado da sulfadimetoxina se mostrou mais ativo do que esse composto matriz. O embonato de oxamniquina, novo agente esquistossomicida, foi preparado pela mesma equipe e, separadamente, por Gilbert e col.²⁷, tendo manifestado atividade profilática em esquistossomose experimental⁵⁹.

Além dos embonatos, outros sais de agentes biologicamente ativos foram preparados por Korolkovas e Ferreira^{53,54}, Korolkovas e Barata⁵² e Korolkovas e col.⁵⁸. Os sais da pararrosanilina obtidos nesses dois últimos trabalhos foram ensaiados em esquistossomose experimental. Desses, quatro manifestaram atividade⁵⁵.

4. *Formação de compostos com polímeros* – Khomyakov e col.⁴², em seu artigo de revisão, apontam a formação de compostos com polímeros como um dos meios de se obter preparações de ação prolongada.

Há 15 anos atrás, a idéia de se unir polímeros a fármacos para obter novos agentes terapêuticos foi considerada como simples brincadeira. Até recentemente, era recebida com ceticismo. No entanto, atualmente, tem despertado interesse e, segundo afirma Samour⁷⁶: “em futuro não tão distante, ela será recebida com grande entusiasmo como um novo caminho para a pesquisa, se não para o desenvolvimento de novos agentes químicos, pelo menos para o desenvolvimento de novos métodos de planejamento de fármacos”.

A maioria dos fármacos consiste em substâncias micro-moleculares que, em razão disso, são facilmente difusíveis nos vários órgãos e tecidos. Por isso mesmo, dificilmente eles se concentram nos órgãos ou tecidos alvos. Por outro

molécula biologicamente inativa, o composto resultante poderá apresentar atividade desejada e, até, permanecer no tecido alvo por tempo prolongado. Esse seria um meio de se obter um controle, além de espacial, temporal, da ação farmacológica.

A par de conferir ação prolongada aos fármacos, objeto desse estudo, a introdução dos mesmos em macromoléculas apresenta inúmeras outras vantagens, relacionadas a seguir⁷⁶: 1. facilidade de manipulação de fármacos pela condução aos órgãos alvos em quantidades certas e em tempo certo; 2. potenciação da ação pelo acoplamento de um ou de vários tipos de fármacos no mesmo polímero; 3. no caso de antibacteriano, propicia vários pontos de interação com a parede da célula do microorganismo: interação com vírus, aglomeração e desativação; 4. falta de absorção, nos casos em que o tratamento é localizado, a exemplo do que acontece nas infecções da pele; 5. alteração ou modificação da atividade do fármaco por meio da alteração da solubilidade e velocidades de difusão; 6. redução dos efeitos colaterais comuns, irritação e intolerância que acarretam náuseas e vômitos com doses médias ou altas do fármaco.

No planejamento de um composto com polímero, há que se levar em conta o polímero adequado, isto é, entre outras propriedades, se ele é inócuo o bastante para não suscitar o aparecimento de reações tóxicas. A natureza das ligações químicas da substância ativa com o polímero, a natureza das unidades não ativas que, com propósitos de solubilização podem, eventualmente, ser adicionadas, através de técnicas de co-polimerização são fatores que também devem ser levados em conta. Isso porque o tipo de polímero utilizado, a natureza do fármaco e o tipo de ligação escolhidos afetarão, através da absorção, distribui-

ção nos tecidos, metabolismo e capacidade de ligação às células e receptores, toda a farmacodinâmica do composto que vai sofrer esse tipo de latência⁷⁶.

Quanto ao tipo de macromolécula a ser utilizado, pode-se escolher entre um sistema biodegradável e um não-biodegradável⁹⁴. Essa escolha depende muito da via de administração empregada. Geralmente, as macromoléculas biodegradáveis são úteis para o uso sistêmico, porque deve-se assegurar que o resíduo não permaneça por longo tempo no organismo. Esse tipo de macromolécula inclui proteínas (como a albumina sérica), poliésteres, poliamidas e polissacarídeos que não a celulose. Já as consideradas não-biodegradáveis são úteis nas aplicações tópicas, como oftálmicas, dérmicas e vaginais, nas bucais ou orais e no tratamento local do trato gastrointestinal. Entretanto, sobretudo nas preparações orais, podem ser empregados alguns polímeros degradáveis, que se convertem em metabólitos seguros, como é o caso dos polissacarídeos naturais²⁶. Essas macromoléculas não-biodegradáveis apresentam peso molecular entre 5.000 e 10.000, garantindo a não absorção através da pele e das mucosas. As ligações encontradas nesse tipo de polímeros são, geralmente, as do tipo C-C, ligações etéreas ou outras enzimaticamente estáveis.

Ainda quanto aos polímeros empregados, muitas variáveis estruturais, que afetam as propriedades dos mesmos, podem também, segundo Samour⁷⁶, afetar a atividade biológica dos fármacos a eles ligados. São elas: 1. peso molecular e distribuição de peso molecular; 2. efeitos dimensionais da ligação cruzada, ramificação, linearidade e ciclização; 3. natureza química dos polímeros, que compreende: composição química, solubilidade em sistemas aquosos, carga iônica, estabilidade nos fluidos orgânicos à ação da água ou de enzimas; 4. relação polímero-fármaco, que engloba: localização da unidade ativa no polímero, tipo de ligação: covalente ou complexo e encapsulação em matriz polimérica.

Entretanto, ainda que devam ser consideradas essas inter-relações entre estrutura e atividade, pouco se sabe sobre pormenores específicos, que vão desde a difusão dos sistemas poliméricos até seu metabolismo, carecendo, pois, de mais minúcias¹⁸.

As classes de fármacos passíveis de serem ligadas, de alguma forma, a polímeros são⁹⁴: enzimas, hormônios peptídicos, anticoagulantes, antibióticos, sulfas, agentes antivirais e antiinflamatórios, esteróides, anestésicos locais, agentes antitumorais, catecolaminas, narcóticos e seus antagonistas e prostaglandinas.

O tipo de ligação compreendido entre o fármaco ativo e o polímero transportador é, como mencionado anteriormente, bastante importante, pois dele vai depender a velocidade de liberação do fármaco que é, geralmente, de primeira ordem⁹⁴. De acordo com o tipo de ligação, os compostos com polímeros podem ser divididos em três grupos: 1. complexos com polímeros; 2. compostos iônicos com polímeros; 3. compostos covalentes com polímeros.

Do primeiro grupo, a maior parte se refere a complexos poliméricos com o iodo⁴², compostos esses dotados de atividade antimicrobiana. Há, também, exemplos com metais, como Fe e Co, citados no artigo de revisão acima⁴².

Quanto ao segundo grupo, o uso de resinas de troca iônica tem tido amplo emprego^{3,42}. O sal formado entre

a resina de troca iônica e o fármaco apresenta ação mais prolongada que este último pelo fato de ser, gradualmente, decomposto no organismo, liberando o composto matriz. Os sais assim obtidos recebem o nome de resinatos.

Korolkovas e Barata utilizaram Amberlite IR-120, que é uma resina sulfônica, cujo esqueleto é poliestireno com 8 a 10% de ligações cruzadas de divinilbenzeno, na preparação de resinatos de esquistossomicidas⁵⁰, antimaláricos e tuberculostáticos⁵¹. O resinato de cicloguanila e o de trimetoprima, antimaláricos, se mostraram ativos, apesar de que o primeiro em dose alta: 400 mg/kg de peso.

Khomyakov⁴² cita uma série de resinatos, patenteados, de vários compostos terapêutica e fisiologicamente ativos; entre outros, de vitaminas, alcalóides, barbitúricos, salicilatos e lucantona.

Além das resinas, outros polímeros, negativamente carregados, podem ser utilizados como transportadores de fármacos, na forma de compostos iônicos, desde que na presença de fármacos básicos. É o caso, por exemplo, da carboximetilcelulose com quinina, procaína, difenidramina e tripelenamina, descritas por Kálal e col.⁴⁰. Outros exemplos de transportadores utilizados com fármacos dotados de grupos básicos são: copolímeros sulfonados do estireno e divinilbenzeno ácidos acrílico e metacrílico, sulfatos de polissacarídeos, carboximetilamido, ácidos poliurônicos e poliacrílicos⁴².

Com relação ao terceiro grupo, ou seja, o dos fármacos covalentemente ligados aos polímeros, pode-se dizer que representam classe das mais importantes. Na opinião de Ferruti²⁸ "esse tipo de ligação é o mais adequado para a união de uma substância não-macromolecular ativa a um esqueleto macromolecular, quando se quer uma liberação lenta e gradual dessa substância ativa no organismo".

A ligação covalente entre fármacos e polímeros conduz, freqüentemente, a alterações nas suas propriedades físico-químicas, entre elas, a solubilidade⁹⁴. A introdução de grupos adequados, lipofílicos ou hidrofílicos, aos polímeros pode auxiliar na correção dessas alterações.

No organismo, os fármacos ligados a macromoléculas podem agir de dois modos^{40,42}: a) a ligação covalente é, gradativamente, destruída, liberando o composto ativo para que exerça sua atividade farmacológica; b) a ligação covalente permanece, sendo a ação devida ao polímero íntegro. No caso de latência, apenas o primeiro comportamento tem interesse, já que há reversibilidade.

Os polímeros utilizados como transportadores de fármacos, aos quais os fármacos se ligam covalentemente, são de vários tipos⁴².

Os ácidos poliacrílicos e polimetacrílicos são também utilizados como agentes latenciadores. Weiner e col.⁹¹, em 1972, empregaram esse tipo de polímeros com fenetilaminas ativas terapêuticamente, conseguindo compostos de ação prolongada. Em 1973, Weiner e Zilkha⁸⁹ sintetizaram derivados *o*-metacriloil dos salicilatos de metila, fenila, etila, da salicilamida e da salicilidrazida, que foram, posteriormente, polimerizados com azobisisobutironitrila. Parte dos compostos apresentou atividade mais duradoura que o ácido acetilsalicílico.

Também o polietilenoglicol foi empregado como transportador⁹⁰ para obtenção de derivados da procaína, conhecido anestésico local. A reação do polietilenoglicol com o

fogênio resultou no clorocarbonato, ou cloroformiato correspondente, que depois foi condensado com a procaína através de ligações do tipo uretana. Os resultados preliminares indicaram o aumento na duração da atividade farmacológica do anestésico.

Há, ainda, exemplos do aminossalicilato polivinílico, tuberculostático que é mais lentamente eliminado que o monômero, ácido aminossalicílico, e da polinoxilina, polímero da uréia com formaldeído, eficaz no tratamento de afecções urinárias e infecções nasais, devido à gradativa liberação do formol⁷.

O amido tem sido amplamente empregado como latenciador de fármacos com o intuito de prolongar a ação dos mesmos, além de diminuir-lhes a toxicidade.

Barry e col.¹¹ utilizaram o amido oxidado, a oxiniulina e o ácido oxialgínico na preparação de polímeros derivados da tiossemicarbazida, da *p*-aminobenzaltiossemicarbazona e da isoniazida. Tais compostos manifestaram-se ativos em animais, sendo utilizados em clínica humana^{8,9,10,20}.

O dialdeído de amido foi empregado, em 1962, por Campbell¹⁵ na preparação de derivados do ácido aminossalicílico, agente tuberculostático, com vantagens em relação à administração. Conseguiu-se um composto com velocidade de dissolução mais baixa, o que implica em ação mais prolongada, além de melhor sabor.

Em 1970, Goldstein e col.²⁸ utilizaram o Sumstar-190, nome comercial do dialdeído polimérico do amido, obtido a partir da oxidação desse polissacarídeo com periodato, para preparar, mediante condensação deste com o *p,p'*-diaminodifenilmetano, um novo tipo de resina. Essa resina diazotável, insolúvel e polifuncional, foi utilizada como transportador de enzimas. Desse modo, foram obtidos derivados, insolúveis em água, da papaína, tripsina e subtilopeptidase A.

Korolkovas e Ferreira⁵³, em 1972, empregando também o Sumstar-190 como latenciador, prepararam polímeros sacarídicos na forma de bases de Schiff, de sete aminas biologicamente ativas, sendo quatro esquistosomicidas, uma tuberculostática e duas de amplo espectro, utilizadas como antimaláricos e hansenostáticos. Dois desses compostos, a saber, o polímero sacarídico da sulfadimetoxina e o da dapsona, este último em maior grau, se mostraram ativos, quando ensaiados em camundongos infectados com o *P. berghei*⁶⁰.

Weiner e col.⁹¹, em 1972, empregaram o amido solúvel na preparação do respectivo cloroformiato, este último utilizado como latenciador para fenetilaminas, através de ligações carbamato, conseguindo compostos de ação mais prolongada e menos tóxicos que os fármacos matrizes.

Em 1974, Havron e col.³⁴, com o mesmo tipo de transportador acima, ou seja, o cloroformiato de amido, prepararam derivados poliméricos de salicilatos, conseguindo, igualmente, compostos de ação mais prolongada.

Ferruti²⁶, em 1977, relata a ligação de 1-nicotinilimidazol na cadeia do amido solúvel, obtendo-se um polímero que, *in vivo*, libera o ácido nicotínico, conhecido agente hipolipêmico. Em comparação com o composto matriz, o polímero mostrou atividade grandemente aumentada, constituindo-se, dessarte, em composto promissor para uso humano.

Pelas vantagens, pelos inúmeros trabalhos relacionados e pelos que, futuramente, não de vir, pode-se deduzir que a utilização de fármacos poliméricos representa enorme potencial na obtenção de melhores compostos, mesmo que não completamente novos, com propriedades mais desejáveis, especialmente no que diz respeito à ação mais prolongada. Cumpre dizer, todavia, que pouco se sabe, em minúcias, sobre a difusão desses polímeros nos fluidos corporais, nos tecidos, através das membranas, metabolismo e outras propriedades relacionadas¹⁸. Esse é um campo que se abre para inúmeras pesquisas, com a colaboração de profissionais especializados.

Mais exemplos e referências de pró-fármacos, em geral, dotados de ação mais prolongada podem ser encontrados, entre outros, no artigo de Sinkula e Yalkowsky⁸⁵.

3.3. Aumento da Hidrossolubilidade

Reportando-se ao terceiro objetivo a que se presta a latenciação, tem-se o *aumento da hidrossolubilidade de um fármaco*, a fim de permitir *administração intravenosa ou intramuscular diretas, ou liberação oftálmica*.

Muitos fármacos apresentam baixa solubilidade em água. Entretanto, para serem administrados por via parenteral, quer intravenosa, quer intramuscular, deveriam ser hidrossolúveis. Isso porque os meios para o transporte no organismo, principalmente o fluido extracelular, são fortemente hidrofílicos e, nesse caso, há necessidade de que os compostos apresentem certa solubilidade em água, que permita a sua remoção do local de aplicação, especialmente quando se trata das vias de administração acima mencionadas⁶.

Além dessas razões, o aumento da hidrossolubilidade representa, nesses casos, muitas vantagens⁸⁶, quais sejam: a) níveis sanguíneos rápidos, especialmente quando se necessita de tratamentos de urgência; b) liberação eficaz do fármaco, sobretudo quando for inviável a administração oral.

A formação de compostos solúveis em meio aquoso implica no conhecimento de parâmetros relacionados, como o coeficiente de partição, por exemplo. Entretanto, até hoje, é muito difícil de se prever a solubilidade de um dado composto, especialmente em soluções aquosas⁹³. Apesar disso, existem, segundo Yalkowsky⁹³, várias relações empíricas através das quais se pode ter uma estimativa razoável da hidrossolubilidade de um líquido, bem como de um sólido. Para esse último, contudo, as interações entre os cristais não podem ser ignoradas, pois a previsão simplesmente por meio da estrutura pode levar a conclusões errôneas.

Em resumo, pode-se dizer que o resultado da modificação estrutural na solubilidade em meio aquoso se constitui em combinação de efeitos. Para a maior parte das modificações, um aumento no coeficiente de partição acarreta acréscimo da solubilidade em água, em se tratando de líquidos. No caso de sólidos, o problema é um pouco mais complexo⁹³.

Em geral, podem-se obter compostos facilmente solúveis através da formação de derivados hemi-ésteres⁶. Vários pró-fármacos com esse objetivo fazem parte do campo dos esteróides, compostos pouco solúveis em água. Por exem-

plo, os hemissuccinatos sódicos ou ésteres fosfato de corticosteróides adrenais, como betametasona, dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, que são empregados em tratamentos de urgência, nos casos de asma brônquica, insuficiência adrenocortical aguda, reações de hipersensibilidade a drogas e nas inflamações das articulações⁸⁶.

No campo dos antibióticos, um pró-fármaco bastante importante é o monossuccinato de cloranfenicol⁸⁶, encontrado na forma de sal sódico. Isto porque o cloranfenicol, sendo composto pouco solúvel em água, não poderia ser utilizado diretamente nas vias de administração parenteral tampouco na aplicação oftálmica.

O succinato sódico do oxazepam é um dos vários pró-fármacos de neurolépticos⁴¹. Por sua hidrossolubilidade, pode ser usado eficazmente em injeções por via intravenosa ou intramuscular.

Outros exemplos, nas mais variadas classes de fármacos, podem ser encontrados no trabalho de Stella⁸⁶ e no de Ariens⁶.

3.4 Diminuição da Toxicidade

A diminuição da toxicidade dos fármacos é outro objetivo da latencição.

Um fármaco é tóxico porque se distribui por vários tecidos e órgãos, aleatoriamente, interagindo com algum receptor, mas resultando em efeito farmacológico diverso do esperado^{6,86}. Além disso, a administração de várias doses pode fazer com que sejam atingidos níveis sanguíneos altos, acima dos tóxicos, em pouco tempo.

Como qualquer interação fármaco-receptor está intimamente relacionada, não só à concentração do fármaco que atinge o receptor, como também ao tempo de contacto entre essas duas entidades, seria de se esperar que um composto de ação prolongada pudesse resolver o problema em questão. Realmente, um pró-fármaco de ação mais duradoura libera, paulatinamente, o composto ativo, de tal sorte que se elimina o problema de se alcançarem níveis altos em curto espaço de tempo, níveis esses que rapidamente caem abaixo dos terapêuticos. Assim sendo, os pró-fármacos derivados de polímeros, por apresentarem ação mais prolongada, se constituem, também, num dos meios de se reduzir a toxicidade⁷⁶. Vários exemplos de pró-fármacos poliméricos, sobretudo de antimaláricos, podem ser encontrados no trabalho de Donaruma e col.¹⁸, que correlaciona estrutura e atividade de tais sistemas.

Korolkovas e col.^{50,51,53,57,58} também apresentam vários compostos, derivados de polímeros, preparados com esse intuito, além do de obter ação prolongada.

Ainda no que diz respeito a polímeros, eles também podem ser empregados como transportadores de metais pesados, agentes terapêuticos de grande importância, sobretudo em infecções microbianas⁷⁶.

Em última análise, pró-fármacos ligados ou não a polímeros, dotados de ação mais prolongada que os compostos matrizes, representam uma possibilidade de se diminuir a toxicidade.

Provavelmente, a área de efeitos adversos que mais interesse desperta no planejamento de pró-fármacos é a de distúrbios gastrintestinais^{85,86}. Estes efeitos colaterais

podem ter diversas origens: a) danos à mucosa gástrica, devido ao contacto do fármaco, provocando necrose; b) aumento da secreção gástrica, induzido pelo fármaco circulante; c) alteração da barreira mucosa gastrintestinal, através da interferência do fármaco nos mecanismos que controlam a integridade da mesma. Tal barreira é de natureza glicoprotéica, sendo resistente à ação de enzimas proteolíticas e, por isso mesmo, funcionando como protetora da camada epitelial do trato gastrintestinal.

Entre os compostos que causam danos gastrintestinais estão os fenóis, salicilatos, ácidos carboxílicos^{49,85,86} e agentes antiinflamatórios não-esteróides⁸⁶ tipo indometacina. Exemplos de pró-fármacos dessas classes de compostos podem ser encontrados em alguns trabalhos de revisão^{6,82,85,86}.

Um meio de reduzir a toxicidade de fenóis e de ácidos carboxílicos é através da conversão destes em ésteres que, *in vivo*, são hidrolisados, revertendo em fenóis e ácidos dos quais derivam. Esse processo é conhecido com o nome de *princípio do salol*^{46,49}, por ter sido aplicado, pela primeira vez, por Necki, em 1886, na preparação do salol. Por esse princípio podem ser obtidos dois tipos de compostos: o *salol pleno*, no qual os dois componentes dos ésteres são biologicamente ativos, e o *salol parcial*, quando apenas um deles é dotado de atividade e liberado *in vivo*. Como exemplos de salol parcial têm-se: acetato de *m*-cresila, ácido succinildissalicílico, carbonato de diquinina, carbonato de guaiacol, carbonato de timol, salicilato de carbetila, salicilato de etila, salicilato de metila, salicilato de metoximetila e salicilato de glicol. Aqui se incluem os ésteres carbonatos do ácido salicílico, que são rapidamente hidrolisados, mas menos solúveis em água e mais em lipídios do que o ácido acetilsalicílico, podendo ser distribuídos e absorvidos em maior área do trato gastrintestinal. Tal fato acarreta menor irritação gástrica do que o próprio ácido acetilsalicílico¹⁷.

O hidrato de cloral, hipnótico eficiente, tem emprego restrito devido a propriedades adversas. Para resolver este problema, prepararam-se várias formas latentes ou pró-fármacos desse composto, a saber: cloralamida, cloralodol, cloralose, cloretato, triclofos⁴⁹.

Outro tipo de reação adversa, encontrada comumente, é no que diz respeito à irritação e dor relativas à injeção intramuscular ou intravenosa^{85,86}. Também, nesse caso, o planejamento de pró-fármacos adequados pode ser uma solução. Exemplos de pró-fármacos com esse intuito são encontrados, principalmente, no campo dos antibióticos; entre outros, clindamicina, oleandomicina e cloranfenicol, na forma de seus sais ou ésteres derivados^{82,85,86}.

3.5 Solução de Problemas de Intolerância

Porque é importante, não só a capacidade de um fármaco em promover a cura, mas também a sua aceitação no mercado⁸⁶, há necessidade de que, muitas vezes, se melhorem as características organolépticas dos compostos farmacologicamente ativos. Nesse particular, pode-se lançar mão de formas latentes, na tentativa de solucionar, portanto, *problemas de baixa aceitação de um produto*.

Na verdade, muitos fármacos, a par de sua atividade útil, apresentam odor e sabor desagradáveis, que dificultam seu emprego pelos pacientes, principalmente quando se trata de crianças ou, até mesmo, de pessoas idosas.

O planejamento de pró-fármacos e, mesmo, de análogos, que possam modificar essas características indesejáveis de certos fármacos, encontra, entretanto, muitos obstáculos. Isso porque, ainda nos dias de hoje, pouco se sabe acerca dos aspectos fundamentais que regem a resposta do organismo humano, principalmente ao sabor, complexo de sensações que compreende gustação, olfação, tactilidade e respostas ao frio e calor^{84,85}. Nos homens, esse tipo de sensação se prende, inicialmente, à superfície dorsal da língua, ao palato mole, à epiglote e parte da garganta. Nas crianças, os receptores encontram-se distribuídos em grandes áreas da boca.

A despeito de não se conhecerem com exatidão as verdadeiras relações entre estrutura e sabor, existem diversas teorias a respeito^{84,85}. Vários compostos planejados para melhorar tal característica se mostraram eficientes. Isso, especialmente, no caso de antibióticos. O gosto amargo de tais compostos pode estar ligado à eficiência da adsorção entre o substrato, no caso o fármaco, e o receptor de sabor⁸⁵. Essa eficiência está intimamente relacionada à geometria da molécula desse substrato, o que leva a crer que uma alteração nesse parâmetro conduz a uma modificação na absorção. Por sua vez, esse efeito encontra-se estreitamente relacionado à hidrossolubilidade. Portanto, em última análise, a eliminação desse sabor desagradável é, geralmente, conseguida através da diminuição da solubilidade do fármaco^{84,86}.

O meio mais comum de se conseguir sabor mais agradável é através da esterificação, desde que a maioria dos fármacos portadores dessa propriedade organoléptica indesejável apresentam grupos —OH e —COOH. Na escolha do tipo de éster a ser empregado visando a esse objetivo, alguns fatores, segundo Sinkula⁸², devem ser levados em conta: 1. a solubilidade do éster deve ser abaixo dos níveis perceptíveis pelos receptores do sabor, na forma final de formulação, geralmente a de suspensão; 2. o éster deve ser suficientemente estável aos processos hidrolíticos na cavidade bucal, uma vez que a saliva contém uma série de enzimas capazes de deslocar os ésteres de suas respectivas formas de transporte; 3. após a deglutição, o pró-fármaco deve sofrer hidrólise, liberando o composto ativo no trato gastrointestinal ou na circulação. Isso mostra por que não se emprega a amidificação para solucionar os problemas de sabor. As amidas são, geralmente, muito mais resistentes à hidrólise do que os ésteres.

Agentes adoçantes, como sacarina, ciclamato e outros, podem ser utilizados na preparação de pró-fármacos, através de ligações covalentes. Aqui, por suas propriedades, esses agentes atuam contra o sabor indesejável do fármaco ao qual se encontram ligados.

Em certos casos, entretanto, torna-se difícil e, até mesmo impossível, conseguir eliminar completamente o sabor desagradável. É o caso, por exemplo, de óleos e gomas. Nessas circunstâncias, tem-se que recorrer a flavorizantes, que mascaram fisicamente essa característica indesejável — recurso puramente farmacotécnico.

Consoante anteriormente mencionado, os antibióticos se constituem num campo bastante, se não o mais, explorado, no que se refere à obtenção de formas latentes com melhor sabor. Palmitato de cloranfenicol e palmitato de clindamicina são alguns dos vários exemplos que podem ser

encontrados em alguns artigos de revisão^{6,82,84,86}. Nesses trabalhos mencionam-se, além dos antibióticos, outros tipos de fármacos latenciados com esse fim.

Além do sabor, o odor — que também influi na percepção do sabor — é outra propriedade organoléptica passível de manipulação, através da latenciação. Ao contrário do que acontece com o sabor, parece que, no caso do odor, são melhor conhecidas as inter-relações entre este e a estrutura química dos compostos que estimulam essa percepção⁸⁵. Características como natureza do grupo funcional, forma da molécula e volatilidade são importantes para a intensidade e duração da absorção ao nível da superfície do receptor, o que determina, por fim, a sensibilidade do receptor olfatório.

Também para mascaramento do odor lança-se mão da esterificação. Assim, têm-se exemplos de ésteres, como o ftalato de etilmercaptana, tuberculostático e hansenostático de odor bastante desagradável^{6,85}, e o carbonato de tricloroetano⁸⁵, utilizado como hipnótico e sedativo.

3.6 Liberação no Local Específico

Outro objetivo a que visa a latenciação e que está, intimamente, ligado à redução da toxicidade é a *liberação de um fármaco no local específico de ação*. A relação com a toxicidade é bastante compreensível, uma vez que, caso se consiga dirigir a ação de um dado fármaco, através, na maioria das vezes, de grupos selecionantes, estar-se-á limitando, ou reduzindo ao mínimo, a sua distribuição em locais que não o sítio alvo. Limitando sua distribuição, conseguir-se-á diminuir, em consequência, os efeitos adversos provocados pela situação oposta.

Um pró-fármaco com esse fim é planejado, portanto, levando-se em conta as seguintes circunstâncias⁸⁵: 1. certas doenças se localizam em tecidos específicos; 2. os fármacos empregados nessas doenças agem, indistintamente, nas células normais e nas doentes, podendo, até, ser excretados ou metabolizados antes mesmo de atingirem o local desejado; 3. diferenças enzimáticas entre células dos tecidos doentes e células dos tecidos normais; 4. as enzimas acima referidas podem regenerar o composto ativo do derivado biorreversível.

Para que o objetivo seja alcançado existem, segundo Sinkula e Yalkowsky⁸⁵, algumas características que o pró-fármaco deve possuir, quais sejam: a) ter transporte dirigido exclusivamente para o órgão ou tecido alvo; b) não se ligar a proteínas ou tecidos, inespecificamente, não sendo degradado, tampouco metabolizado, antes de entrar em contacto com o sistema lesado; c) ser completamente eliminado, imediatamente após exercer sua ação, abolindo a doença.

Segundo esses mesmos autores⁸⁵, dois conceitos estão envolvidos na especificidade tecidual de um pró-fármaco: 1. direção para o local de ação e 2. ativação no local de ação. O primeiro conceito compreende o transporte e distribuição para o tecido específico. Os recursos utilizados para essa regulação do transporte são^{6,46,49}: aumento ou diminuição do volume, alteração na hidrofiliabilidade ou na lipossolubilidade, introdução ou retirada de grupos catiônicos ou aniônicos, modificação do pK_a, incorporação de grupos hidrocarbônicos e outros grupamentos estáveis ou

láveis. O segundo conceito está relacionado à regeneração da molécula ativa, por hidrólise enzimática ou química, no órgão alvo ou tecido específico. Isso através de transportador adequado, que conduza o fármaco até o local onde se pretende que ele exerça a ação. Esses transportadores são, geralmente, biomoléculas utilizadas pela célula de modo específico^{6,72}. Por exemplo: bases de ácidos nucléicos, aminoácidos, hormônios esteróides e outros compostos de ação intracelular.

Pelo fato de os transportadores serem de vários tipos, são, igualmente, diversas as ligações compreendidas na obtenção de pró-fármacos de ação dirigida e específica⁸². Desse modo, tem-se, entre outros, ésteres fosfato, amidas, fosfamidas, peptídeos, carbamatos e azocompostos.

A maioria dos exemplos de pró-fármacos planejados com o intuito de se ter especificidade de ação se encontra no campo dos quimioterápicos antineoplásicos^{6,49,72,85,86}. A ciclofosfamida é exemplo de mostarda nitrogenada altamente seletiva⁷². Esse composto é inerte, quando no plasma e fluido extracelular, reduzindo, dessa forma, as reações adversas nesses compartimentos⁶. Os grupos reativos β -cloroetilamina não têm capacidade de alquilar, a menos que seja hidrolisado o anel heterocíclico, com subsequente liberação daqueles^{49,72}. A ciclofosfamida foi planejada e sintetizada como substrato potencial para as fosforamidases, enzimas em que as células neoplásicas são mais ricas do que as células normais. Esperava-se que aquelas enzimas rompessem a molécula no local de sua ação, libertando assim o grupo ativo no local desejado. A ativação esperada realmente ocorre, mas não da maneira prevista, tampouco no tumor. Dá-se no fígado, pelo sistema oxidativo de seus microsossomos. O metabólito ativo da ciclofosfamida é a aldofosfamida, que por oxidação, forma a carboxifosfamida, o principal metabólito urinário⁴⁹ (Fig. 11).

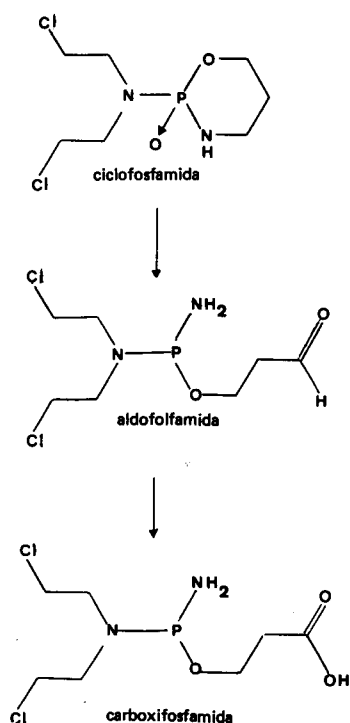


Fig. 11 - Metabolismo da ciclofosfamida.

Ainda nesse grupo de pró-fármacos de ação localizada, tem-se pró-fármacos de agentes quelantes, como o derivado da oxina, que quela o ferro, com o ácido glicurônico como transportador^{46,49}. A propósito, o próprio agente quelante pode se constituir em mecanismo de transporte para permitir a entrada de certos metais no interior das células. Isso se o quelato for suficientemente lipossolúvel. Vários exemplos podem ser encontrados a esse respeito⁶.

3.7. Eliminação de Problemas de Estabilidade

Como último objetivo da latenciação de fármacos tem-se a eliminação de alguns problemas referentes à formulação.

A estabilidade é característica bastante importante para que um medicamento seja comercialmente viável. Apesar de constituir, na maioria dos casos, problema contornado por processos físicos, puramente farmacotécnicos, não raro utiliza-se da latenciação como meio alternativo no sentido da estabilização⁸⁶.

Vários exemplos de pró-fármacos com esse intuito podem ser encontrados no trabalho de Stella⁸⁶. As penicilinas, por exemplo, são muito instáveis em solução aquosa, devido à hidrólise do anel β -lactâmico, dando origem ao ácido penicilínico. Em condições ácidas formam ácido penicilênico, causador de hipersensibilidade. Sais insolúveis de penicilina, como de benzatina, procaína e hidrabamina, conseguem resolver, satisfatoriamente, esse problema.

Não é só no campo dos antibióticos que se encontram pró-fármacos visando à maior estabilidade. Também entre as vitaminas têm-se inúmeros exemplos.

Igualmente, o problema da instabilidade não se restringe às soluções, mas engloba as formulações no estado sólido, o que também pode ser contornado por meio da latenciação.

4. PERSPECTIVAS FUTURAS

A latenciação produziu, até agora, fármacos úteis e potencialmente úteis. Face às dificuldades atuais inerentes à introdução de fármacos de estrutura totalmente diversa das já existentes⁴⁶, a tendência, daqui por diante, é a utilização crescente desse princípio no planejamento de compostos dotados de atividade biológica.

Outrossim, devido às restrições, cada vez maiores, dos órgãos governamentais competentes, como a Food and Drug Administration, nos Estados Unidos, com relação à aplicação de novos fármacos, muitas Indústrias Farmacêuticas estão se voltando à preparação de pró-fármacos para melhorar a eficiência e segurança de produtos antigos, descartados em razão de suas propriedades adversas⁸⁶.

A produção de pró-fármacos de ação prolongada e de especificidade de ação são aspectos que tem suscitado mais interesse no contexto da latenciação. Visando a esses objetivos é crescente o emprego de polímeros como transportadores. Na quimioterapia de certos cânceres, por exemplo, a utilização desses compostos representa perspectivas promissoras com vistas à maior especificidade de ação⁷⁶.

A latenciação representa, pois, "campo excitante e frutífero no qual o farmacêutico, com seus conhecimentos de solubilidade, farmacocinética e técnica de formulação, o químico farmacêutico, com seu conhecimento de síntese,

relação atividade-estrutura e metabolismo, e o farmacologista com seus conhecimentos de mecanismos e locais de ação do fármaco e toxicidade, podem cooperar para oti-

mizar a liberação de um fármaco ativo no local de ação, reduzindo a toxicidade e as reações desfavoráveis do fármaco⁸⁶

- ¹A. Albert, *Nature (London)*, 182, 421 (1958).
- ²G. L. Amidon et al., *J. Pharm. Sci.*, 63, 1858 (1974).
- ³A. Arancibia, *Farmaco, Ed. Prat.*, 27, 181 (1972).
- ⁴E. J. Ariens, *Prog. Drug Res.*, 10, 429 (1966).
- ⁵E. J. Ariens, "A general introduction to the field of drug design", in E. J. Ariens, Ed., *Drug Design*, Academic, New York, 1971, vol. 1, p. 1-270.
- ⁶E. J. Ariens, "Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation", in E. J. Ariens, Ed., *Drug Design*, Academic, New York, 1971, vol. 2, p. 1-127.
- ⁷F. Ascoli et al., *J. Med. Chem.*, 10, 97 (1967).
- ⁸V. C. Barry e D. W. Edward, *Am. Rev. Tuberc.*, 74, 798 (1956).
- ⁹V. C. Barry e P. W. D. Mitchell, *J. Chem. Soc.*, 3610, 3631 (1953).
- ¹⁰V. C. Barry et al., *Am. Rev. Tuberc.*, 77, 952 (1958).
- ¹¹V. C. Barry et al., *Br. J. Urol.*, 27, 135 (1965).
- ¹²S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1 (1977).
- ¹³H. C. Caldwell et al., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1689 (1970).
- ¹⁴H. C. Caldwell et al., *J. Pharm. Sci.*, 60, 1810 (1971).
- ¹⁵J. A. Campbell, *J. Pharm. Sci.*, 52, 76 (1962).
- ¹⁶P. G. Contacos et al., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 15, 281 (1966).
- ¹⁷L. W. Dittert et al., *J. Pharm. Sci.*, 57, 828 (1968).
- ¹⁸L. G. Donaruma et al., "Potential structure-activity relationships indigenous to polymer systems", in L. G. Donaruma e O. Vogl, Eds., *Polymeric Drugs*, Academic, New York, 1978, p. 349-377.
- ¹⁹W. J. Dunn, III, "Structural effect of partitioning behavior of drugs", in E. B. Roche, E., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 47-56.
- ²⁰D. W. Edward, *Am. Rev. Tuberc.*, 78, 131 (1958).
- ²¹E. F. Elslager, *Prog. Drug Res.*, 13, 170 (1969).
- ²²E. F. Elslager et al., *J. Med. Chem.*, 12, 357 (1969).
- ²³E. F. Elslager et al., *J. Med. Chem.*, 12, 363 (1969).
- ²⁴E. F. Elslager et al., *J. Med. Chem.*, 12, 597 (1969).
- ²⁵E. F. Elslager et al., *J. Med. Chem.*, 12, 600 (1969).
- ²⁶P. Ferruti, *Farmaco, Ed. Sci.*, 32, 221 (1977).
- ²⁷B. Gilbert et al., *Gov. Rep. Announce Index*, 75, 45 (1975); *Chem. Abstr.*, 83, 189250j (1975).
- ²⁸L. Goldstein et al., *Biochemistry*, 9, 2322 (1970).
- ²⁹C. Hansch, *Accounts Chem. Res.*, 2, 232 (1969).
- ³⁰C. Hansch, "Quantitative approaches to pharmacological structure-activity relationships", in C. J. Cavallito, Ed., *Structure-Activity Relationships*, Pergamon, Oxford, 1973, vol. I, p. 75-165.
- ³¹C. Hansch e W. J. Dunn, III, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1 (1972).
- ³²N. J. Harper, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1, 467 (1959).
- ³³N. J. Harper, *Prog. Drug Res.*, 4, 221 (1962).
- ³⁴A. Havron et al., *J. Med. Chem.*, 17, 770 (1974).
- ³⁵N. F. H. Ho et al., "Physical model approach to the design of drugs with improved intestinal absorption", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 136-227.
- ³⁶A. Hussain e J. H. Rytting, *J. Pharm. Sci.*, 63, 798 (1974).
- ³⁷K. Kakemi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1705 (1967).
- ³⁸K. Kakemi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1819 (1967).
- ³⁹K. Kakemi et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 1828 (1967).
- ⁴⁰J. Kalal et al., "Synthetic polymers in chemotherapy: general problems", in L. G. Donaruma e O. Vogl, Eds., *Polymeric Drugs*, Academic, New York, 1978, p. 131-159.
- ⁴¹M. A. Kaplan et al., *J. Pharm. Sci.*, 62, 1789 (1973).
- ⁴²K. P. Khomyakov et al., *Russ. Chem. Rev.*, 33, 462 (1964).
- ⁴³A. Korolkovas, *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 115 (1968).
- ⁴⁴A. Korolkovas, *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 147 (1968).
- ⁴⁵A. Korolkovas, *Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo*, 6, 153 (1968).
- ⁴⁶A. Korolkovas, *Rev. Paul. Med.*, 81, 105 (1973).
- ⁴⁷A. Korolkovas, *Rev. Bras. Farm.*, 58, 51 (1977).
- ⁴⁸A. Korolkovas, *Fundamentos de Farmacologia Molecular - Base para o Planejamento de Fármacos*, 2ª ed., EDART e MEC, São Paulo, 1977.
- ⁴⁹A. Korolkovas, *Química Farmacêutica*, em publicação.
- ⁵⁰A. Korolkovas e M. A. L. Barata, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 10, 113 (1972).
- ⁵¹A. Korolkovas e M. A. L. Barata, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 11, 31 (1973).
- ⁵²A. Korolkovas e M. A. L. Barata, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 12, 21 (1974).
- ⁵³A. Korolkovas e E. I. Ferreira, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 10, 97 (1972).
- ⁵⁴A. Korolkovas e E. I. Ferreira, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 12, 1 (1974).
- ⁵⁵A. Korolkovas e J. Pellegrino, *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 15, 5 (1977).
- ⁵⁶A. Korolkovas et al., *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 13, 193 (1975).
- ⁵⁷A. Korolkovas et al., *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 13, 217, 227 (1975).
- ⁵⁸A. Korolkovas et al., *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 13, 237 (1975).
- ⁵⁹A. Korolkovas et al., *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo*, 15, 27 (1977).
- ⁶⁰A. Korolkovas et al., *Chemotherapy*, 24, 231 (1978).
- ⁶¹S. M. Kupchan et al., *J. Pharm. Sci.*, 54, 514 (1965).
- ⁶²A. B. G. Laing, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 65, 560 (1971).
- ⁶³A. Leo et al., *Chem. Rev.*, 71, 525 (1971).
- ⁶⁴J. Lien, "Structure-absorption-distribution relationships: significance for drug design", in E. J. Ariens, Ed., *Drug Design*, vol. 5, Academic, New York, 1975, p. 87-127.
- ⁶⁵J. M. McFarland, *J. Med. Chem.*, 13, 1192 (1970).
- ⁶⁶W. Morozowich et al., "Application of physical organic principles to prodrug design", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 344-391.
- ⁶⁷J. Newsome, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 47, 428 (1953).
- ⁶⁸E. Nicholson e J. Elkes, "A new long-acting injectable neuroleptic: pipothiazine palmitate", in E. Usdin e J. S. Forrest, Eds., *Psychotropic Drugs, Part II, Applications*, Dekker, New York, 1977, p. 957-970.
- ⁶⁹R. E. Notari, *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd ed., Dekker, New York, 1975.
- ⁷⁰R. E. Notari, "Alteration of pharmacokinetics through structure modification", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 68-97.
- ⁷¹A. J. Repta, "Case histories of the development of prodrugs for use in the formulation of cytotoxic agents in parenteral solutions", in T. Higuchi e V. Stella, Eds., *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society, Washington, D. C., 1975, p. 196-223.
- ⁷²E. B. Roche, "Structure aspects of selective distribution", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 27-46.
- ⁷³A. Rosowsky et al., *J. Med. Chem.*, 17, 1217 (1974).
- ⁷⁴G. J. Roth et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 72, 3073 (1975).
- ⁷⁵E. Saias et al., *Ann. Pharm. Franç.*, 27, 557 (1969).
- ⁷⁶C. M. Samour, "Polymeric drugs in the chemotherapy through

macromoleculas", in L. G. Donaruma e O. Vogl, Eds., *Polymeric Drugs*, Academic, New York, 1978, p. 161-184.

⁷⁷A. A. Santilli *et al.*, *J. Med. Chem.*, **7**, 68 (1964).

⁷⁸L. H. Schmidt *et al.*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **12**, 494 (1963).

⁷⁹F. W. Schueker, *Chemobiodynamics and Drug Design*, McGraw-Hill, New York, 1960.

⁸⁰C. C. Shepard, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **124**, 430 (1967).

⁸¹C. C. Shepard *et al.*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **17**, 192 (1968).

⁸²A. A. Sinkula, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **10**, 307 (1975).

⁸³A. A. Sinkula, "Perspective on prodrugs and analogs in drug design", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 1-17.

⁸⁴A. A. Sinkula, "Design of improved taste properties through structural modification", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 22-44.

⁸⁵A. A. Sinkula e S. H. Yalkowsky, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 181 (1975).

⁸⁶V. Stella, "Pro-drugs: an overview and definition", in T. Higuchi e V. Stella, Eds., *Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society, Washington, D. C., 1975.

⁸⁷P. E. Thompson *et al.*, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **12**, 481 (1963).

⁸⁸A. J. Verbiscar e L. G. Abood, *J. Med. Chem.*, **13**, 1176 (1970).

⁸⁹B. Z. Weiner e A. Zilkha, *Isr. J. Chem.*, **11**, 567 (1973).

⁹⁰B. Z. Weiner e A. Zilkha, *J. Med. Chem.*, **16**, 573 (1973).

⁹¹B. Z. Weiner *et al.*, *J. Med. Chem.*, **15**, 410 (1972).

⁹²D. F. Worth *et al.*, *J. Med. Chem.*, **21**, 331 (1978).

⁹³S. H. Yalkowsky, "Solubility and melting point considerations in drug design", in E. B. Roche, Ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D. C., 1977, p. 392-408.

⁹⁴A. Zaffaroni e P. Bonsen, "Controlled chemotherapy through macromoleculas", in L. G. Donaruma e O. Vogl, Eds., *Polymeric Drugs*, Academic, New York, 1978, p. 1-15.

NOTA TÉCNICA

A CONSTRUÇÃO DE UM APARELHO PARA SÍNTESES EM ATMOSFERA INERTE

Carlos A. L. Filgueiras e Emannel de C. A. Felício

Departamento de Química
Universidade Federal de Minas Gerais
30000 - Belo Horizonte, MG, Brasil

(Recebido em 01/02/80)

Foi construído e tem sido utilizado repetidas vezes com sucesso em nosso laboratório um aparelho para a síntese de substâncias sensíveis ao ar e à umidade. Este aparelho, de fácil construção por um vidreiro experiente, representa uma grande simplificação do esquema descrito em *Inorganic Syntheses*¹. A figura mostra claramente como funciona. O balão tem uma junta esmerilhada central onde se encaixa um tubo que na parte inferior termina numa placa de vidro sinterizado. Acima da junta há uma torneira (torneira 3). O braço da direita, soldado ao balão, possui uma torneira (torneira 2) e acima desta uma junta que se adapta a um tubo de entrada de nitrogênio e a um funil de separação. O braço da esquerda, com a torneira 4, se adapta a uma outra junta por onde sai o nitrogênio. O funcionamento consiste no seguinte: leva-se o balão saturado com nitrogênio e as torneiras 2, 3 e 4 fechadas para uma câmara seca onde se pesa e põe no balão um dos reagentes; em seguida, já na bancada, monta-se o resto do esquema com o outro reagente, ou solução, no funil de separação acoplado ao tubo de cloreto de cálcio. Injeta-se nitrogênio puro como mostra a figura, com as torneiras 2 e 4 abertas. Em seguida, abre-se a torneira 1, provocando-se a mistura dos reagentes, e torna-se a fechar a torneira 1. Após a reação, que se passa com fluxo contínuo de nitrogênio, podendo-se usar agitação, aquecimento, etc, faz-se vácuo como indicado, ocorrendo a filtração do precipitado pela placa sinterizada. O nitrogênio é utilizado para secar o precipitado. Da mesma maneira como se procedeu antes, pode-se lavar o produto. Com as torneiras 2, 3 e 4 fechadas, retiram-se os acessórios e o balão é novamente levado à caixa seca, onde é aberto e o material retirado.

¹J. H. Balthis, J. C. Bailar, *Inorganic Syntheses*, **1**, 122 (1939).

