

II SEMANA DE QUÍMICA

QUÍMICA: O ELO SOCIEDADE-INDÚSTRIA

12 a 16 de Agosto de 2019
Universidade Regional do Cariri

MODELAGEM MOLECULAR DO DICLOFENACO DE SÓDIO

Maria Juliana Alves Pereira¹, Filipe Joaquim Gonçalves², Fernando Joaquim Gonçalves³, Alice Rodrigues de Oliveira Araruna⁴

Introdução

A classe de fármacos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINES) inclui diversos ácidos orgânicos independentes, que compartilham propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, sendo utilizados no tratamento da dor branda a moderada. Estes fármacos inibem a ciclo-oxigenase1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2), isoenzimas da ciclo-oxigenase, que assim agem como inibidores diretos da síntese de prostaglandina e tromboxano a partir do ácido araquidônico. COX-1 é a forma constitutiva da COX, encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, onde está envolvido na produção de prostaglandinas, responsáveis pela proteção da parede do estômago (prostaglandina E₂), a agregação plaquetária (tromboxano A₂) e função renal (prostaglandina I₂)¹. COX-2 é a forma induzida na presença de inflamação, mas pode também ser encontrada em tecidos cerebrais e renais, na ausência de inflamação. A suprarregulação da COX-2, em algumas áreas do sistema nervoso central (SNC) leva à produção de prostaglandinas (tais como PGE₂) que estão envolvidas na dor, febre e inflamação. Lançado no mercado japonês no início de 1974, o diclofenaco atualmente, pode ser encontrado em cerca de 120 países em todo mundo, tendo sido aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1988, como a primeira droga antiinflamatória não esteroidal (AINE). Pode ser administrado pelas vias oral, intramuscular, retal ou tópica. Quando ingerido por via oral, o diclofenaco está sujeito a metabolismo de primeira passagem com cerca de 60% atingindo a circulação sistêmica na sua forma inalterada. Como toda farmacoterapia, a indicação dos AINEs requer a avaliação do risco benefício. Entre os principais efeitos adversos destes fármacos estão a gastroulceração, problemas renais e eventos cardiovasculares. Estes efeitos adversos apresentam relação com a inibição das ciclooxigenases (COX); com a qual também se relacionam os seus efeitos terapêuticos. Baseado nesses efeitos adversos tem se utilizado métodos de descoberta de fármacos baseado na modificação estruturais de moléculas conhecidas levando à identificação de novos compostos-protótipos que atuam pelo mesmo mecanismo

¹ Discente da Faculdade de Juazeiro do Norte, email: mariajulianaalves2018@gmail.com

² Discente da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte-CE, email: filipe.jg@hotmail.com

³ Discente da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte-CE, email: Fernando.unitd@hotmail.com

⁴ Docente da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte-CE, email: farmalix@yahoo.com.br

II SEMANA DE QUÍMICA

QUÍMICA: O ELO SOCIEDADE-INDÚSTRIA

12 a 16 de Agosto de 2019
Universidade Regional do Cariri

farmacológico da molécula de origem e diminuindo efeitos nocivos, esta estratégia é largamente empregada na indústria farmacêutica que pesquisa novos fármacos. Na segunda metade da década de 60 teve início a divulgação de processos de preparação de derivados substituídos do ácido 2 - anilino fenil acético. Estes derivados (seus ésteres e sais) têm graus de absorção desejáveis para proteção da pele contra o efeito irritante da luz ultravioleta (comprimento de onda entre 290 e 315 nm). Estes compostos também possuem atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética combinadas com um favorável índice terapêutico. Um exemplo de um desses derivados é o diclofenaco. O processo de descoberta de novos fármacos, atribuição da Química Medicinal, caracteriza-se por sua complexidade, fruto da multiplicidade de fatores que envolvem o planejamento molecular de novas estruturas capazes de apresentarem os efeitos farmacológicos desejados, com biodisponibilidade adequada ao seu emprego terapêutico, seguro e confortável. A modelagem molecular é uma ferramenta utilizada no planejamento racional da interação ao nível molecular de uma substância com seu receptor, com ênfase nos pontos de vista qualitativo e quantitativo. o mesmo tem a capacidade de analisar não só a estrutura molecular em um determinado sistema biológico, como também apresentar meios para prever a potencialidade de moléculas concorrentes a compostos bioativos. De forma mais simples, pode ser considerada como conjunto de técnicas computadorizadas baseadas em métodos de química teórica e/ou dados experimentais.

Objetivo

Avaliar a molécula de Diclofenaco de sódio e melhorar sua ligação com os receptores; avaliar possíveis grupos substituintes; verificar a ligação do fármaco aos receptores depois das alterações; determinar o coeficiente de partição do Diclofenaco de sódio e da molécula promissora

Metodologia

Inicialmente desenhou-se a molécula do diclofenaco de sódio no Aggregator Advisor, copiou-se o smile para o SwissTargetPrediction e observouse que a molécula do diclofenaco de sódio tinha baixa probabilidade de ligar aos seus respectivos receptores, uma maneira encontrada para melhorar esse aspecto foi substituir o sódio por outro elemento. Após um breve estudo da tabela periódica, decidiu-se substituí-lo pelo fósforo, elemento também do terceiro período da tabela periódica e com baixa eletronegatividade. Para determinar o coeficiente de partição utilizou-se o site vcclab

Resultados

A partir da análise molecular no site SwissTargetPrediction, observou-se o fantástico aumento da probabilidade de encontrar o alvo com a substituição do sódio pelo fosforo. No momento do estudo também se identificou que outros elementos seriam viáveis, tais como: cloro, magnésio, alumínio e enxofre, todos são elementos do terceiro período da tabela periódica. Com esses elementos o aumento na probabilidade acontece apenas com a adição de um grupo metil ao oxigênio. Não se sabe ao certo o motivo do aumento das chances da nova molécula se ligar aos receptores, mas supõe que seja devido as interações dos

II SEMANA DE QUÍMICA

QUÍMICA: O ELO SOCIEDADE-INDÚSTRIA

12 a 16 de Agosto de 2019
Universidade Regional do Cariri

elementos do terceiro período da tabela periódica com os receptores enzimáticos. Quanto ao coeficiente de partição ou lipossolubilidade (Log P) o diclofenaco de sódio possui o um Log P 5.44-5.86 e a nova molécula (diclofenaco de fósforo) 4.51-4.62. Observa-se a diferença tanto na probabilidade de encontrar o alvo, quanto no coeficiente de partição. Sabe-se que um coeficiente de partição adequado é aquele que permita a solubilização do fármaco e o torne lipossolúvel o bastante para ser absorvido. Os dois diclofenacos possuem Log P aceitáveis e provavelmente são bem absorvidos.

Conclusão

É evidente a melhora molecular do diclofenaco com a substituição do sódio pelo fósforo, mas apenas isso não garante que ele terá um bom efeito terapêutico, seria necessário estudos posteriores para avaliar o metabolismo dessa nova molécula e testar se realmente seria viável a sua síntese.

Palavras-chave: Diclofenaco de sódio. Modelagem molecular técnicas computadorizadas.