

Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch

Nogueira, Luciano J.;¹ Montanari, Carlos A.;² Donnici, Claudio L.^{1,*}

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (3), 227-240. Data de publicação na Web: 8 de Agosto de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

The history, evolution and importance of lipophilicity in medicinal chemistry: from Hippocrates and Galeno to Paracelsus and the contributions of Overton and Hansch

Abstract: This mini-review presents a brief introduction about the history of Medicinal Chemistry and the importance of lipophilicity in this development; among others the contributions of Hippocrates, Galeno, Paracelsus, Overton, Ehrlich and Hansch are remarkably noticed.

Keywords: history of medicinal chemistry; Hippocrates; Galeno; Paracelsus; Overton; Hansch; lipophilicity

Resumo

O presente artigo, apresentado como mini-revisão, mostra uma breve introdução sobre a história da Química Medicinal e a importância da influência da lipofilia no desenvolvimento de medicamentos evidenciando, dentre outras, as contribuições de Hipócrates, Galeno, Paracelsus, Overton, Ehrlich e Hansch.



Palavras-chave: história da química medicinal; Hipócrates; Galeno; Paracelsus; Overton; Hansch; lipofilia

*Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antonio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil.

✉ cdonnici@terra.com.br

Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch

Luciano José Nogueira,^a Carlos Alberto Montanari,^b Claudio Luis Donnici^{a,*}

^aDepartamento de Química, ICEX, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antonio Carlos, 6627, 31270-901, Belo Horizonte. MG, Brasil

^bInstituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, CP 780, 13560-970, São Carlos, SP, Brasil

*cdonnici@terra.com.br

Recebido em 28 de Maio de 2009; Aceito em 31 de Julho de 2009

1. Introdução histórica: da antiguidade de Hipócrates a Paracelsus
2. As contribuições de Overton e de Paul Ehrlich, o pai da quimioterapia
3. Definições de lipofilia
4. A química medicinal moderna: Era QSAR e Hansch
5. Conclusões

1. Introdução histórica: da antiguidade de Hipócrates a Paracelsus

Desde os primórdios da civilização que povos autóctones usavam o conhecimento popular primitivo e não-científico, encontrando alívio para suas feridas com o uso de óleos e unguentos de plantas medicinais^{1,2} e de óleos naturais divulgados por “raizeiros” ou xamãs, o que é chamado hoje de fitoterapia (tratamento através das plantas). Até os dias de hoje, com os fármacos contemporâneos desenvolvidos com o uso das tecnologias mais avançadas, a busca por tratamento e pela cura das doenças que afligem a humanidade moderna continua instigando a comunidade leiga e incentivando a comunidade científica. Na verdade, o uso de produtos de fonte natural como medicamento foi muito comum na Antiguidade, período geralmente chamado de pré-científico, quando já se verificava a importância da utilização de substâncias botânicas na forma de óleos, tais como os óleos de oliva, gergelim, rícino, entre outros. No Egito Antigo, há textos

famosos de medicina, como o papiro de Ebers (Figura 1), um dos mais antigos tratados médicos conhecidos com cerca de 3500 anos, que prescreve o uso terapêutico de óleos como os de alho, girassol, açafrão, terebentina e outros e o uso de mel ou de cera de abelhas como veículo ou ligamento para os óleos usados visando-se a melhoria da absorção do medicamento, existindo na época inclusive um exótico extrato oleoso de víbora usado para tratamento de calvície.¹ Realmente, desde a Antiguidade e até a Idade Média, como se verá neste texto, já se destacava o uso de remédios botânicos na forma de óleos, como os de oliva, de rosa, de meimendo, de gergelim e rícino, de mostarda e de nozes.¹

Em uma transposição literal dos termos científicos usados atualmente, tais substâncias seriam caracterizadas como gordurosas e seriam chamadas de lipofílicas (do grego, *lipo* = gorduroso, *phylis* = afinidade). Contudo, como já é conhecido, quando se diz que uma substância é oleosa, isto se refere ao seu

estado físico líquido e com alta viscosidade, quando na verdade, hoje em dia, o uso de um fármaco moderno com alta lipofilia não está relacionado ao seu estado físico, mas a características moleculares estruturais.



Figura 1. Página do Papiro de Ebers³

Na Antiguidade existiam outros tipos de possíveis tratamentos medicinais, por exemplo, há relatos sobre o tratamento de doenças na China Antiga, desde épocas que remontam o século 28 a.C. onde se enfocavam três tipos de tratamento: o cósmico, o anímico e o medicamentoso, conforme Huang Ti (conhecido como o “Imperador Amarelo”, pelo seu túmulo com o exército de terra-cota e tendo reinado de 2697 até 2598 a.C., é considerado o inventor dos princípios da Medicina Chinesa), FuHsi (originador do I Ching) e Shen-Nong (conhecido como o Imperador Yan e estudioso da aplicação medicinal de centenas de ervas) (Figura 2).³ Todavia, o progresso da terapêutica chinesa é espantoso,² pois no século II da Era Cristã Chang Chung-ching (Figura 2), ou Zhang Ji (150-219 d.C.), considerado o Hipócrates chinês, já escrevera 222 ensaios, 397 notas e 113 prescrições. No século VII, Sun Ssu-moh (Figura 2), ou Sun Simiao (581-682 d.C.), já estudara mais de 1074 plantas, 443 substâncias animais e 11.091 prescrições de medicamentos, além de ter deixado à disposição da população chinesa, uma lista famosa na época, conhecida como os “500 remédios de ouro”. Interessantemente, em 2004, pesquisadores da Universidade de Pequim demonstraram a influência de propriedades físico-químicas, como a lipofilia, de 19 destes compostos bioativos mais estudados na Medicina Chinesa tradicional.⁴



Figura 2. Da esquerda para a direita: Huang Ti, FuHsi, Shen-Nong, Changchung-Ching e Sun Ssu-mo⁵

Na Índia da Antiguidade, têm-se os textos conhecidos desde 3000 a.C. como *Ayurvedas* (“ciência da vida”), que descreviam a utilização de diversos óleos viscosos para o tratamento de uma série de doenças e cujo maior desenvolvimento se deu no século V a.C.. Para a tradição de *Ayurvedas* há a lenda do médico dos deuses *Dhanwantari* (ou *Dhanvantari*) que é tido como o controlador da medicina e que pode ser representado carregando um pote com o néctar oleoso da imortalidade, *amrita* (Figura 3).



Figura 3. Dhanwantari (ou Dhanvantari) e sessão de medicina *Ayurveda* com óleos⁷

Este tipo de terapia alternativa com o uso de óleos medicinais é muito usado, mesmo no Brasil e no exterior, e estes óleos medicinais são ainda investigados até hoje conforme artigos recentes de revisão.⁶

É notório o trabalho de farmacologia de Pedanius Dioscórides (Figura 6), médico grego militar nascido em Anazarba da Cílicia (40-90 d.C.) e geralmente desconhecido, mas que já descrevia em sua obra *De Materia Medica* (Figura 5) mais de mil remédios entre óleos, beberagens e unguentos. Entre outros relatos muito interessantes observa-se que Dioscórides já descrevia o uso de ópio como medicamento e como veneno, comumente usado por Nero para eliminar seus inimigos. Somente no século XX é que se descobririam os componentes farmacologicamente ativos no ópio, compostos da classe dos alcaloides, como a morfina (de origem natural do ópio), que por sua vez pode gerar a heroína (derivado sintético obtido por acetilação da morfina, figura 4). A heroína apresenta atividade psicotrópica mais elevada pelo maior transporte e maior absorção cerebral devido à menor solubilidade em água e à ocorrência dos grupos hidroxílicos acetilados.⁸

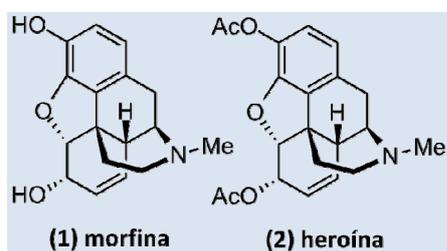


Figura 4. Alcaloide do ópio (1) e seu derivado sintético (2)

Dióscorides também descrevia na obra citada as diferenças de “oleosidade” dos medicamentos e o uso do látex seco de *Euphorbia resinifera* (ou eforbio) para tratamento de irritações nasais e epidérmicas.¹ Recentemente pesquisadores confirmaram a eficácia

de medicamentos descritos por Discórides para o tratamento de doenças renais, para o tratamento de epilepsia e como diuréticos.⁹



Figura 5. Capa de *De Materia Medica* de Dioscórides¹⁰

Na Grécia Antiga, Hipócrates (Figura 6), o conhecido Pai da Medicina (460-377 a.C.),¹¹ descrevia que o tratamento para muitas doenças poderia ser feito através de dieta alimentar adequada e que para mais exata prescrição dever-se-ia conhecer os elementos e as propriedades dos constituintes desta dieta. Hipócrates também descrevia que as propriedades dos alimentos tais como “amargo, doce, adstringente e insosso” eram influenciadoras da qualidade do tratamento terapêutico visando à saúde. Há inclusive um trecho de texto clássico atribuído a Hipócrates e Empédocles que é muito sugestivo para nós químicos modernos, onde se cita: “a velocidade do movimento dos elementos primordiais aumenta quando reduzidos a partículas diminutas, na corrente sanguínea”.¹²



Figura 6. Da esquerda para a direita: Pedanius Dioscórides, Hipócrates e Galeno⁵

Claudius Galeno (Figura 6), médico e filósofo grego (129-216 DC), considerado o primeiro farmacêutico ou o Pai da Farmácia (do latim *pharmacia*, do grego *φάρμακία*), foi o primeiro grande observador científico dos fenômenos biológicos e dos seus mais de trezentos tratados efetuados, cerca de cento e cinquenta permanecem até hoje;¹ inclusive suas famosas prescrições, conhecidas como preparações galênicas, foram reestudadas em 1963 e tiveram a composição dos seus óleos determinadas após extração etérea.¹³

Nesta época e até o final da Idade Média, o papel do médico (palavra derivada do grego *iatrós*, que

significaria curador ou como atualmente médico mesmo) era o trato com o paciente e a elaboração do diagnóstico que podia ser efetuado, por exemplo, através do exame visual da urina no uroscópio; o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da doença era feito pelo alquimista, o qual era equiparado a alguém com o poder de encontrar a cura de substâncias providas de uma “caixa mágica”. A ilustração em um manuscrito bizantino do século XIV e que está na Figura 7 ilustra as definições anteriores colocando o médico à esquerda e o alquimista à direita.



Figura 7. Parte inferior de ilustração de manuscrito bizantino do século XIV¹⁴

Após o final da Idade Média, com o Renascimento, tem-se a grande contribuição de Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493 - 1541), famoso médico e alquimista, físico e astrólogo suíço (Figura 8), cujo pseudônimo, Paracelsus (ou Paracelso) significa "superior a Celso" (ou Aurélio Cornélio Celso, médico romano (25 a.C. a 50 d.C.) notório pela sua extensa e conhecida obra "*De Medicina*" onde já descrevia textos pioneiros em diversas áreas da Medicina). Paracelsus afirmava que cada doença específica deveria ser tratada por um tipo de medicamento e que a dose certa define se uma substância química é um medicamento ou um veneno (diretamente em alemão: "*Alle Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist*"¹⁵). Contudo, uma das maiores Rev. Virtual Quim. |Vol 1| |No. 3| |227-240|

contribuições científicas de Paracelsus foi a publicação, em 1567, após seu falecimento, de "*On the Miners' Sickness and Other Diseases of Miners*", livro que tratava dos prejuízos ocupacionais, tratamento e estratégias de prevenção aos problemas de saúde de trabalhadores, e que junto com o todo de sua obra, lançou uma das bases da Química e da Farmacologia pela inédita idéia de que certas doenças do corpo tinham certos remédios específicos que pudessem curá-las. Paracelsus foi apoiado pelo seu discípulo Jan Baptist van Helmont (1579-1644) (Figura 8) que defendia a existência de agentes químicos específicos das doenças (*archaei*). Desta forma surge o propósito conceitual de que a cura das doenças poderia ser encontrada na aplicação de substâncias químicas, a iatroquímica.



Figura 8. Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus), William Harvey e Jan Baptist van Helmont⁵

A iatroquímica pode ser compreendida como um conjunto de idéias que explicava o funcionamento do corpo humano e as doenças segundo processos químicos. Neste contexto, a principal inovação desta escola foi a introdução de medicamentos específicos no tratamento de doenças, em contraposição à idéia dos galenistas de que apenas forças ocultas, aliadas às ervas medicinais, surtiriam efeito na cura dos males do corpo. Estes estudiosos aproveitaram igualmente todos os avanços mais recentes no campo da Medicina, como a anatomia baseada na dissecação de cadáveres humanos e a doutrina da circulação do sangue do médico britânico William Harvey (1578-1657) (Figura 8). Contudo, as idéias da iatroquímica eram ainda de um cunho sobrenatural influenciadas pelos galenistas; a vitória definitiva da iatroquímica foi dada quando o rei da França declarou ter sido curado de uma enfermidade após ter ingerido vinho com antimônio e proclamou a excelência deste último como medicamento.

E com o ímpeto renascentista para compreensão e domínio da Natureza, Paracelsus iniciava a busca de novos medicamentos nos produtos naturais: *“A Medicina se fundamenta na natureza, a Natureza é a Medicina, e somente naquela devem os homens buscá-la. A Natureza é o mestre do médico, já que ela é mais antiga do que ele e existe dentro e fora do homem”*. Todavia, com o desenvolvimento, na época, de vários processos de purificação e isolamento de compostos químicos, muitas novas substâncias químicas foram descobertas o que incentivou seu estudo e uso no tratamento de doenças, como pregado pela iatroquímica, fornecendo condições para o desenvolvimento de novos fármacos não-naturais e da farmacologia, parafraseando-se na Química, o que foi dito por Leonardo da Vinci: *“Onde a Natureza termina produzindo suas próprias espécies, o Homem começa usando as coisas naturais e cria, em harmonia com esta mesma natureza, uma infinidade de novas espécies”*.

2. As contribuições de Overton e de Paul Ehrlich, o pai da quimioterapia

Todavia, a partir do século XVIII, a Química adquire definitivamente as características de uma ciência experimental pelo desenvolvimento de metodologia científica de alta precisão, tornando-se uma ciência dita exata e há um afastamento das práticas terapêuticas e médicas, ocorrendo certa estagnação nos estudos e descobertas de fármacos. Somente no final do século XIX, com o cientista alemão Paul Ehrlich (1854-1915, Figura 9), é que se considera o nascimento da quimioterapia, a qual se definia como *“o uso de agentes químicos para combater um organismo invasor sem prejudicar o hospedeiro”*.^{15a} No começo do século XX, Ehrlich - que foi laureado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1908 - estudou o ácido *para-amino* arsênico ou “atoxyl” (3), medicamento muito usado contra sífilis e tripanossomíase, na época, apesar da toxidez, bem como as transformações possíveis deste composto como sal de diazônio. De fato, desenvolveram-se modificações na estrutura do ácido *para-amino* arsênico para se incrementar a eficiência terapêutica, sendo este o trabalho pioneiro de correlação entre estrutura e atividade farmacológica, e no qual se sintetizaram mais de seiscentos derivados que foram testados e depois clinicamente usados. Alfred Bertheim (1879-1914), químico orgânico colaborador de Ehrlich, viria a afirmar: *“Provavelmente pela primeira vez, existiu uma substância biologicamente ativa cuja estrutura não só é exatamente conhecida como a sua extraordinária reatividade permite uma larga variedade de modificações”*. Ehrlich também achava que elucidara a estrutura correta e a reatividade do “atoxyl” (3), erroneamente antes dado como ácido N-amino-arsênico (4). Além de seus estudos farmacológicos desenvolveram-se os derivados comercializados na época para o tratamento da sífilis, que proporcionaram

reconhecimento e fama mundial para Ehrlich, pela eficiência chamados de “606–Salvarsan”, ou arsfenamina (**5**), e o “914-Neosalvarsan” (**6**) (Figura 8). Mais recentemente, descobriu-se, por análise de espectrometria de massas, que as estruturas verdadeiras destes derivados arsênicos estudados por Ehrlich eram relativas a trímeros (**7**) e pentâmeros cíclicos (**8**) (Figura 9) e não a derivados com ligação dupla arsênio-arsênio.^{15b,c}

No final do século XIX, diversos pesquisadores (Figura 10) também investigavam a influência da estrutura química sobre a atividade biológica e as primeiras correlações mostraram que o parâmetro físico-químico conhecido como lipofilia é importante para a atividade farmacológica. Os trabalhos de Charles Ernest Overton [farmacologista radicado na Alemanha, mas nascido na Inglaterra (1865-1933)] e de Hans Horst Meyer [(1853–1939) médico alemão], respectivamente datados de 1897 e de 1899, são considerados como sendo os pioneiros na correlação entre lipofilia e atividade biológica.¹⁶ O pioneirismo de Overton é notório pelo seu amplo estudo sobre a partição de substâncias narcóticas entre água e solventes orgânicos imiscíveis, e por ter estabelecido que o efeito narcótico é correlacionado a mudanças físicas efetuadas nos constituintes lipídicos das células. Contudo, historiadores reportam que foi Charles Robert Richet (1850-1935), fisiologista francês ganhador do Prêmio Nobel de Medicina em 1913, quem observou e relatou, em 1893, que o efeito narcótico de um grupo de compostos orgânicos é inversamente proporcional à sua solubilidade em água.

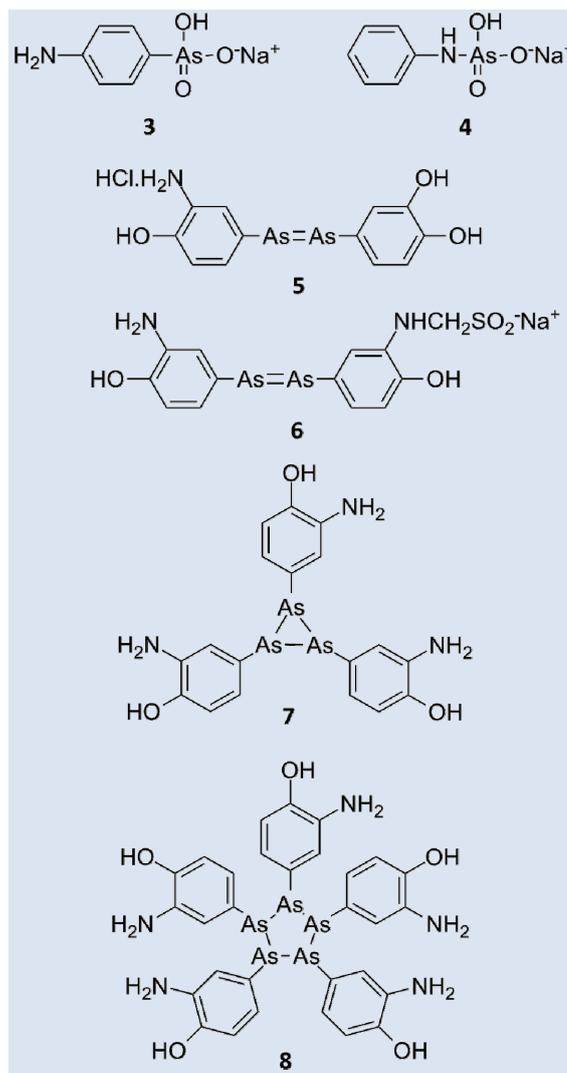


Figura 9. Compostos organo-arsênicos estudados por Paul Ehrlich



Figura 10. Paul Ehrlich, Charles Ernest Overton, Hans Horst Meyers e Charles Robert Richet³

Entretanto, a relação entre a atividade narcótica e a partição dos compostos entre água e solvente orgânico (que pode ser medida pelo seu coeficiente de partição) não conduziu a generalizações úteis para fármacos e o interesse dos pesquisadores na determinação de coeficientes de partição diminuiu no

começo do século XX. Em 1948, surge a lidocaína (Xilocaina®, **10**), um dos anestésicos locais mais utilizados no mundo e que foi desenvolvida por Nils Löfgren (1915-1967) e Bengt Lundqvist (1906-1952), farmacêuticos suecos da companhia Astra, que também descobriram o importante papel da lipofilia

na atividade de agentes anestésicos locais, com discussão sobre a relação entre a estrutura e a atividade biológica. Löfgren inclusive sugere a classificação, que leva o seu nome estipulando que anestésicos locais devem ter a estrutura geral (Figura 11): porção lipofílica, cadeia intermediária e porção hidrofílica. Além disso, ele afirma que a porção lipofílica é essencial para a ação anestésica, pois há maiores potência e biodisponibilidade.¹⁷

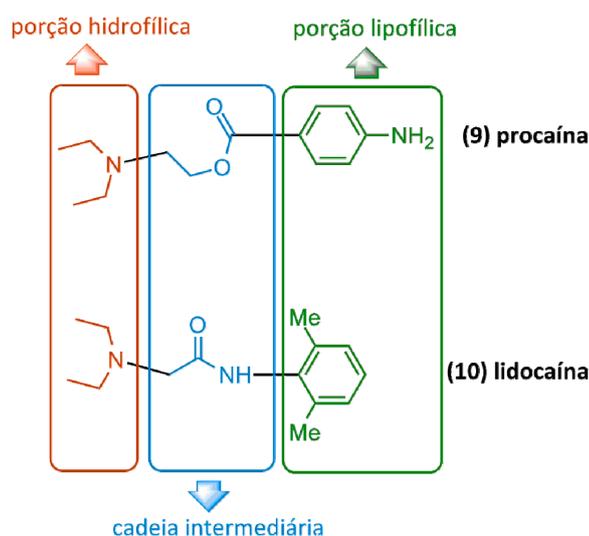


Figura 11. Estruturas de anestésicos locais avaliadas pela classificação de Löfgren

Moderna e atualmente o termo lipofilia (*lipophilicity*, em inglês) conforme a *International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)*, e como no geral usado por químicos medicinais, significa: “representação da afinidade de uma molécula ou de um fragmento por ambiente lipofílico. É comumente medida por seu comportamento de distribuição em um sistema bifásico, seja líquido-líquido (e.g. coeficiente de partição em octanol/água) ou sólido-líquido (retenção por métodos cromatográficos diversos)”. É importante a diferenciação conceitual deste de outro termo, hidrofobia (*hydrophobicity*, em inglês; ou alternativamente efeito hidrofóbico), que é erroneamente usado como sinônimo: “associação de grupamentos ou moléculas apolares em um ambiente aquoso que se origina da tendência da água excluir moléculas apolares”.¹⁹

A lipofilia pode ser expressa quantitativamente (Equação 1) pelo coeficiente de partição, ou **log P**, que pode ser definido como o logaritmo da concentração de equilíbrio de espécies monoméricas de um composto na fase orgânica, dividido pela concentração da mesma espécie na forma neutra, presente na fase aquosa:

$$\log P = \log \left(\frac{[\text{composto}]_{\text{org}}}{[\text{composto}]_{\text{água}}} \right)$$

(Equação 1)

3. Definições de lipofilia

Mas, como pode se definir lipofilia? A lipofilia pode ser primariamente avaliada através da distribuição de um soluto entre duas fases (geralmente solvente orgânico e água). O primeiro estudo sistemático envolvendo a distribuição de um soluto entre dois líquidos imiscíveis foi conduzido pelo químico francês Marcellin Berthelot (1827-1907), em 1872, quando foram medidas as concentrações presentes no equilíbrio entre Br_2 e I_2 , distribuídos entre dissulfeto de carbono e água; foram também medidas as concentrações de vários ácidos orgânicos distribuídos em éter etílico e água. Deste estudo já se estabeleceu que a razão entre as concentrações dos solutos presentes em cada fase permanece constante, independentemente dos volumes relativos usados. Walther Hermann Nernst - químico alemão (1864 – 1941) - relatou, em 1891, que a distribuição de um soluto entre líquidos imiscíveis só poderia ser considerada partição e com valor constante, se as espécies permanecessem neutras e não associadas umas às outras.¹⁸

Na verdade, a importância da lipofilia para a análise de relações entre estrutura molecular e atividade biológica se deve ao fato de que na maioria dos casos, a estrutura e o funcionamento de uma série de sistemas biológicos estão intimamente relacionados com propriedades lipofílicas de seus componentes moleculares como: a) as interações primárias lipídicas que influenciam a estrutura dos sistemas biológicos e acarretam a compartimentalização em organelas celulares; b) os processos de transporte e distribuição nos sistemas biológicos, pois a membrana de dupla camada facilita a entrada de substâncias lipofílicas com baixa massa molecular e previne a difusão livre de moléculas polares com certo grau de seletividade. Além do mais, a lipofilia tem papel fundamental nas interações enzima-substrato, antígeno-anticorpo e outras interações como as de hormônios, de neurotransmissores e de modificadores de processos celulares. Assim, pode-se concluir que a lipofilia é característica físico-química de grande interesse no estudo e planejamento de fármacos.

4. A Química Medicinal Moderna: Era QSAR e Hansch

Contudo, somente em 1964, tem-se o primeiro artigo versando sobre relações quantitativas entre a estrutura química e a atividade farmacológica publicado por Corwin Hansch (químico americano nascido em 1918, Figura 12).²⁰ Na verdade, o impacto científico deste trabalho foi tão grande que já em 1967 o próprio Hansch publicava um artigo de revisão com 89 referências sobre estudos de correlações entre a estrutura química e a atividade biológica.²¹ E com Hansch tem-se a primeira comprovação científica da influência da lipofilia - do coeficiente de partição octanol-água (ou $\log P_{\text{Oct}}$) - no processo de transporte de fármacos. Corwin Hansch se tornou então conhecido como o pesquisador pioneiro da nova era na Química Medicinal: a “ERA QSAR” (“*Quantitative Structure Activity Relationships*”), na qual o planejamento de fármacos pode ser racionalizado e sistematizado através de estudos sobre a atividade biológica, ou, melhor, da interação enzima-fármaco, usando-se a expressão quantitativa da relação entre estrutura e atividade biológica. De fato, inicialmente Hansch considerara o efeito lipofílico dos substituintes pelo uso da constante π , ou constante lipofílica de substituinte. Contudo, considerando-se os estudos anteriores de Overton e de Meyer, já citados neste texto, sobre a influência da lipofilia/coeficiente de partição na atividade biológica, Hansch ponderou que seria melhor usar o valor de $\log P$ para tais estudos. Assim, pelos muitos trabalhos posteriores de Hansch e de outros autores, várias correlações de sucesso com valores de coeficientes de partição ($\log P$) foram estabelecidas e se conseguiu o tratamento matemático e estatístico, de dados de correlação entre atividade biológica e estrutura química, alcançando-se a possibilidade de prévio planejamento racionalizado e da predição da atividade de fármacos. Desde esta época até hoje considerando o $\log P$ no modelo de Hansch como medida de lipofilia no lugar de π , tem-se o que é considerado até hoje como *Método de Análise de Hansch* (Equação 2),²² onde C é a concentração molar que produz determinado efeito biológico, $\log 1/C$ a potência biológica; a , p e b são coeficientes determinados pela análise de regressão para o conjunto de dados e c , a constante referente ao efeito eletrônico do grupo substituinte :

$$\log 1/C = a \log P + p\sigma + c$$

(Equação 2)

Porém, o próprio Hansch propõe que a atividade biológica está correlacionada linearmente com propriedades como a lipofilia dentro de limites, pois moléculas muito ou pouco lipofílicas teriam a sua ação biológica impedida. O modelo parabólico, com a introdução do termo quadrático relacionado à lipofilia seria um melhor descritor do que ocorreria realmente na biofase, na qual há um aumento da atividade biológica com a lipofilia até o máximo, o que Hansch chamaria de $\log P_0$, (coeficiente de partição ótimo para a atividade biológica) e assim se teria a Equação 3 :

$$\log 1/C = a_0 + a_1 \log P + a_2 (\log P)^2$$

(Equação 3)

Deste modo, com o advento desta nova era na Química Medicinal, agora a ciência consegue o planejamento racional de novos fármacos a partir de relações estrutura-atividade biológica de forma sistemática, não mais ocorrendo a busca randômica, ou o achado ocasional (“*serendipity*”) de novos fármacos como na Antiguidade e até em épocas recentes. Com o avanço das técnicas computacionais modernas e de modelagem molecular aplicadas à Química que possibilitaram a existência atual de grande variedade de metodologias para a avaliação detalhada da interação droga-receptor há a possibilidade real de estabelecimento de relações estrutura-atividade quantitativas colocando a Química Medicinal moderna como área estratégica para descoberta de novos fármacos com eficiência e rapidez. Tal crescimento espantoso na inter-, multi- e trans-disciplinaridade desta área até levou Hansch a afirmar que a Química Medicinal é um amplo leque de estudos científicos que se chamaria “*ciência sem nome*”. Todavia, se pode dizer, de modo simplista, que Química Medicinal é o estudo racionalizado das propriedades biológicas e farmacológicas e das relações estrutura-atividade de fármacos. E nesta área, de fato, a lipofilia é uma das características físico-químicas mais importantes para o estudo e o planejamento de fármacos, pois, este parâmetro físico-químico é de fundamental importância para a biodisponibilidade, permeabilidade e até toxidez de fármacos. Por exemplo, a influência da lipofilia já foi estudada com as mais variadas atividades farmacológicas tais como: antifúngicas, antiplaquetárias, anti-inflamatórias, anti-câncer e anti-virais, anti-convulsivantes, analgésicas e beta-bloqueadoras. Há inclusive diversas aplicações da medida da lipofilia em agroquímica para o estudo de pesticidas.

Atualmente, esta enorme abrangência e aplicabilidade da Química Medicinal obviamente vão além da Academia e da Universidade e se instalam especialmente em centros de pesquisa das indústrias farmacêuticas mais atuantes do mundo como a Bayer, que teve durante 35 anos (1966-2001) no seu corpo de pesquisadores, um grande incentivador da Química Medicinal, Hugo Kubinyi (Figura 11, nascido em Vienna, Áustria em 1940), atualmente professor de Química Farmacêutica na Universidade de Heidelberg. Kubinyi introduziu o modelo bilinear na expressão de relações quantitativas entre a estrutura e a atividade biológica (Equação 4), o qual tem se mostrado mais adequado do que o modelo parabólico para um ajuste mais acurado de dados experimentais. Tal vantagem ocorre pela introdução do termo bilinear β , de caráter probabilístico, que descreve o comportamento complexo do fármaco em estudo em sistema multi-compartimentado onde há forte dependência da atividade biológica com o coeficiente de partição.

$$\log 1/C = a \log P - b(\beta P + 1) + c$$

(Equação 4)

Atualmente, pode-se denominar que a Química Medicinal engloba o planejamento racional de novas substâncias bioativas, envolvendo a síntese ou a modificação molecular de substâncias; o isolamento de princípios ativos naturais (plantas, animais, minerais); a identificação ou elucidação da estrutura; a descrição das moléculas desde a sua constituição atômica (passando por relações entre a estrutura e propriedades) até suas características estruturais quando da(s) interação(ões) com os diferentes sistemas biofases/biológicos; a compreensão em nível molecular de processos bioquímicos/farmacológicos, toxicológicos e farmacocinéticos. E, finalmente, a proposição e validação de modelos matemáticos através dos estudos de relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica e/ou toxicológica, permitindo então a proposição de novas moléculas de interesse para o planejamento de fármacos, bem como planejamento e mecanismo de ação de agrotóxicos, previsão da toxicidade de compostos, visando sua aplicação tanto terapêutica quanto ambiental.²³

A importância do estudo da influência da lipofilia no planejamento de fármacos em estudos de relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR) aplicadas e desenvolvidas dentro da indústria farmacêutica levou um pesquisador da Pfizer, chamado Christopher Andrew Lipinski (Figura 12, nascido em 1944 em

Dundee na Escócia) a estabelecer uma polêmica regra geral para o planejamento de fármacos, descoberta em 1995 e publicada em 1997, que é conhecida como “regra de Lipinski” (“Lipinski rule”) ou “regra de cinco” (“five’s rule” ou “rule of five”);²⁴ tem-se este nome pois, cada um dos quatro parâmetros envolvidos usam valores que são múltiplos do número 5. Nesta regra o autor postula que, para as centenas de fármacos estudados neste trabalho, a baixa atividade farmacológica é devida à sua baixa absorção e permeabilidade que ocorre quando: i) há mais do que 5 centros doadores de ligação de hidrogênio, ii) há mais do que 10 aceptores de ligações de hidrogênio, iii) o peso molecular é maior do que 500 unidades e iv) o $\log P$ calculado é maior do que 5. Assim, por exemplo, dentro dos fármacos estudados e em uso clínico nos EUA: i) menos de 12% deles possuem em sua estrutura mais do que 10 átomos de oxigênio ou nitrogênio (aceptores de ligação de hidrogênio); ii) 8% possuem a soma acima de 5 grupos OH e NH (doares de ligação de hidrogênio); iii) 11% deles tem massa molecular maior do que 500 unidades e finalmente iv) menos de 10% deles tinha $\log P$ maior do que 5. Cabe ressaltar que há, contudo, algumas classes de fármacos que não seguem esta regra. De qualquer forma, esta análise geral feita por Lipinski é considerada de grande relevância e evidencia a importância da lipofilia na atividade farmacológica e no planejamento racional de qualquer fármaco. Cabe destacar que além do valor experimental clássico da lipofilia, medido através do coeficiente de partição da substância entre octanol e água ($\log P_{oct}$), os pesquisadores modernos comumente usam métodos computacionais de modelagem molecular que podem efetuar os cálculos prévios do valor de $\log P$ esperado em programas bem conhecidos,²⁵ existindo inclusive programas de acesso livre na Internet para cálculo de $\log P$.²⁶



Figura 12. Corwin Hansch, Christopher A. Lipinski e Hugo Kubinyi [Fotos: cortesia dos pesquisadores]²⁷

Ao final deste artigo é de interesse mostrar alguns exemplos para ilustração da influência da estrutura molecular sobre o valor de $\log P$ e com tal intuito, algumas estruturas clássicas com os valores de

medidas de coeficiente de partição (**log P**) são expostos na Tabela 1, sendo interessante observar as variações conforme a estrutura e a substituição do

composto estudado e as condições de medida do parâmetro lipofílico.

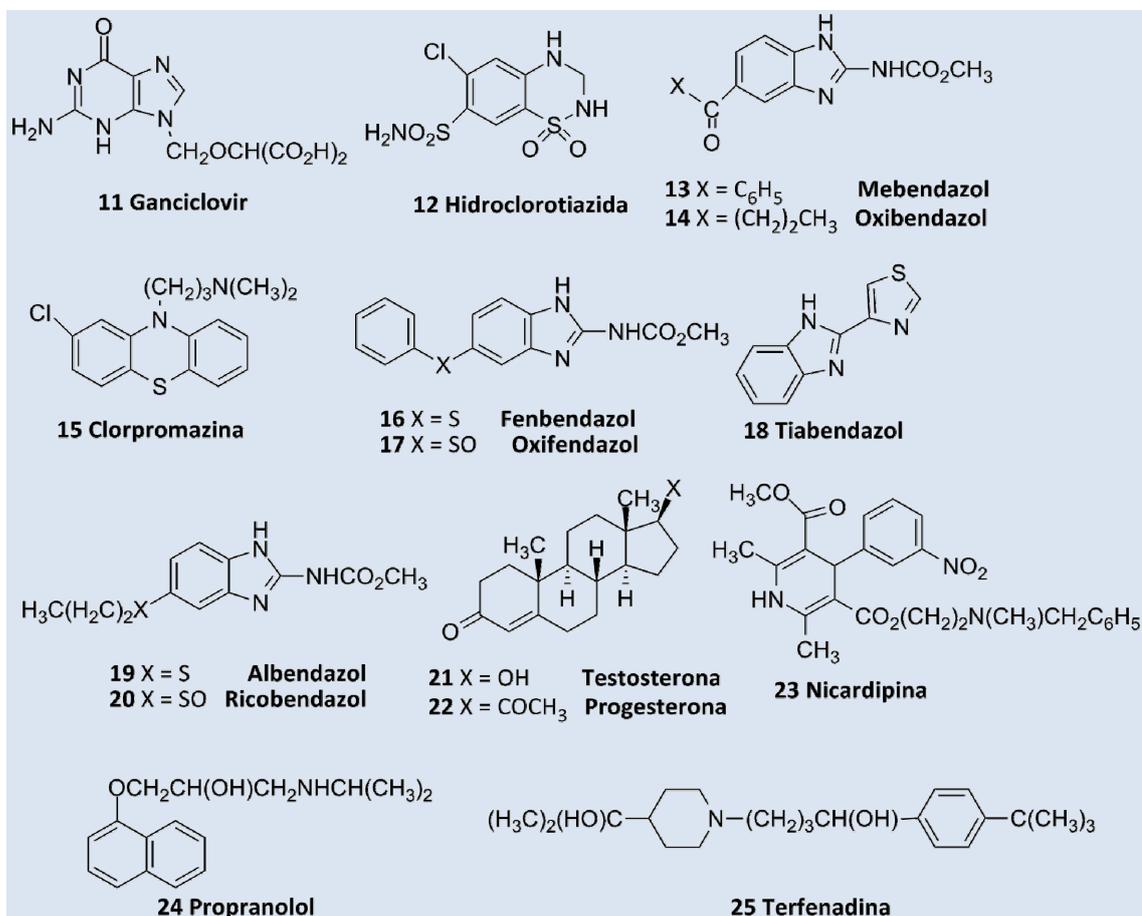


Figura 13. Estruturas de alguns fármacos com valor de **log P** determinados (Tabela 1)

Na Tabela 1, do lado esquerdo, nota-se, por exemplo, a variação do valor de **log P** de vários fenóis 4-substituídos conforme o grupo substituinte no anel aromático,^{23,28} observando-se o aumento da lipofilia com a presença de substituintes menos polares e mais volumosos. Como pode ser notado na literatura, e ressalta-se nesta tabela, a partição octanol-água, **log P_{oct}**, tornou-se o modelo mais usado para se obter uma escala de lipofilia de compostos diversos, além daqueles com interesse farmacológico. Entretanto, é bom ressaltar que há tabelas de conversão de dados de **log P** conforme o solvente usado. Devido ao grande interesse e aplicabilidade da avaliação da lipofilia de fármacos e visando-se um complemento da ilustração de valores de **log P** conforme a estrutura, na mesma tabela, porém do seu lado direito, são fornecidos também em ordem crescente os valores de **log P_{oct}**, medidos em sistema octanol-água, de diversos fármacos conhecidos (Figura 13)^{23,28}

com atividade farmacológicas diversas, tais como: ganciclovir (ou Cymevene® anti-viral usado para prevenção do citomegalovírus e indicado também para pacientes com HIV), hidroclorotiazida (diurético). Além destes, alguns anti-fúngicos também usados como anti-helmínticos nos EUA são mostrados como Ricobendazol (ou Albendazol-óxido), Oxifendazol, Tiabendazol, Oxibendazol, Mebendazol, Albendazol e Fenbendazol. Os hormônios progesterona e testosterona, bem como o anti-hipertensivo Propranolol e os fármacos Nicardipina (Lincil®, Nerdipina®, Dagan®, Flusemide®), Clorpromazina® (ou Amplicitil®) e Terfenadina (Teldane®), usados respectivamente como anti-hipertensivo, psicoterápico e antialérgico também são mostrados na Figura 13.^{23,28} A análise destes dados comprova a ampla variação no valor de **log P_{oct}** conforme variações estruturais e alterações nos padrões de substituição.

Tabela 1. Exemplos ilustrativos de determinação de coeficiente de partição ($\log P_{\text{oct}}$)

| Composto estudado | Condições (solvente org.-água) | $\log P_{\text{oct}}$ medido | Fármaco estudado (octanol/água) | $\log P_{\text{oct}}$ medido |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| 4-nitro-fenol | ciclo-hexano/água octanol /água | - 1,93 1,96 | Ganciclovir | -2,1 |
| 4-fluor-fenol | ciclo-hexano/água octanol /água | - 1,00 1,77 | Hidroclorotiazida | -0,2 |
| 4-cloro-fenol | ciclo-hexano/água octanol /água | - 0.70 2,39 | Ricobendazol | 1,24 |
| 4-etil-fenol | ciclo-hexano/água octanol /água | 0,40 3,31 | Oxfendazol | 2,03 |
| 4-t-butil-fenol | ciclo-hexano/água octanol /água | 1,12 3,44 | Tiabendazol | 2,55 |
| ciclo-hexano | octanol /água | 3,44 | Oxibendazol | 2,60 |
| cloro-ciclo-hexano | octanol /água | 3,19 | Mebendazol | 3,73 |
| iodo-benzeno | octanol /água | 3,25 | Albendazol | 3,83 |
| flúor-benzeno | octanol /água | 2,27 | Fenbendazol | 3,93 |
| benzeno | octanol /água | 2,13 | Testosterona | 3,32 |
| cloro-benzeno | octanol /água | 2,89 | Propranolol | 3,50 |
| piridina | octanol /água | 0,65 | Progesterona | 3,87 |
| 2-cloro-piridina | octanol /água | 1,34 | Nicardipina | 4,9 |
| anilina | octanol /água | 0,90 | Clorpromazina [®] | 5,4 |
| ciclo-hexilamina | octanol /água | 1,49 | Terfenadina | 5,7 |

5. Conclusões

Assim, pode-se concluir do presente trabalho a grande importância da lipofilia e da determinação de coeficiente de partição ($\log P$) para o planejamento de novos fármacos, sendo que realmente a própria história da Química Medicinal é marcada pela descoberta da grande influência do fator lipofílico na atividade biológica.

O nosso grupo de pesquisas o LASELORG-QUIM (Laboratório de Síntese-Eletrossíntese Orgânica e Química Medicinal) tem investigado e comprovado a influência da lipofilia nas atividades antifúngica e antitumoral de diversas classes de compostos inéditos. Além do mais, tem-se estudado a aplicabilidade de diversas metodologias para a quantificação adequada e a correlação da lipofilia com a atividade farmacológica observada por três formas diferentes: a) por medida direta (exemplo mais comum: o método “shake-flask”), b) por cálculos teóricos/ métodos computacionais e c) por medida indireta (metodologia mais comum: métodos cromatográficos como a cromatografia líquida de alta eficiência e a cromatografia de camada delgada).

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG (PRONEX EDT 479/07, CEX APQ-4911-5.02/07) pelo fomento financeiro. À Rosângela pela meticulosa e paciente revisão.

Referências Bibliográficas

- 1 Veiga Junior, V. F.; Pinto, A. C.; Maciel, M. A. M. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 519. [CrossRef]
- 2 Donnici, C. L. ; Nogueira, L. J. ; Montanari, C. A. ; Cass, Q. B. ; Jardim, I. ; Leitão, A. *Ciência Hoje* **2008**, *42*, 38. [Link]
- 3 Figura de domínio público Fonte: Breath of Life, National Library of Medicine. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/hmd/breath/breath_exhibit/MindBodySpirit/originframe.html>. Acesso em: 19 julho 2009.
- 4 Shi, Z.; He, J.; Yao, T.; Chang, W. J. *Liq. Chromatogr. Rel. Tech.* **2004**, *27*, 465. [CrossRef]
- 5 Composição de figuras de domínio público. Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/>>. Acesso em: 28 julho 2009.

- ⁶ a) Kremers, E.; Urdang, G. *History of Pharmacy*, 1^a. ed., J. P. Lippincott Company: USA, 1951; b) Dawson, W. R. *Magician and Leech*, 1^a. ed., Methuen:London, 1929; c) Leake, C. D. *Ancient Egyptian Therapy* **1940**, 1, 311; c) Benezet, J. P. *Pharmacie et médicaments en Méditerranée Occidentale (XIII-XVI siècles)*, Paris: Ed. Honoré Champion, 1999.
- ⁷ Figuras: 1a) Óleo sobre tela de Jaya Rama Dasa (1977) para ilustração do livro de Shrimad Bhagavatam, Copyright © ISKCON/BBT; Disponível em: <<http://www.srimadbhagavatam.org>>. Acesso em: 28 julho 2009; 1b) Disponível em: <<http://copingwithmemoryloss.wordpress.com/2009/06/16/ayurveda-and-memory-loss/>>. Acesso em: 29 julho 2009.
- ⁸ a) Patwardhan, B.; Vaidya, A. D. B.; Chorghade, M. *Curr. Sci. on line* **2004**, 86, 789; [Link] b) El Ashry, E. S. H.; Rashed, N.; Salama, O. M.; Saleh, A. *Pharmazie* **2003**, 58, 163; [PubMed] c) Dev, S. *Environm Health Perspec.* **1999**, 107, 783. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹ a) Schiff, P. J. *Amer. J. Pharm. Educ.* **2002**, 66, 186; [Link] b) Tibi, S. *Pharm. J.* **2003**, 271, 855. [Link]
- ¹⁰ Cortesia do “Historical Collections & Services, Claude Moore Health Sciences Library, University of Virginia”. Disponível em: <http://www.hsl.virginia.edu/historical/rare_books/herbalism/vienna.cfm>. Acesso em: 29 julho 2009.
- ¹¹ a) Tortora, M. D. M. *Am. J. Nephrology* **1994**, 14, 418; [CrossRef] b) Eadie, M. J. *J. Clin. Neurosci.* **2004**, 11, 697; [CrossRef] c) Aliotta, G.; De Santo, N.G.; Pollio, A.; Sepe, J.; Touwaide, A. *J. Nephrology* **2004**, 17, 342. [PubMed]
- ¹² Frias, I. M. *Doença do corpo, doença da alma: medicina e filosofia na Grécia Clássica*, 1^a. ed., PUC-Rio: Rio de Janeiro, 2005.
- ¹³ Wisniewski, W.; Jablonski, S.; Bielawska, W.; Janowicz, A. *Acta Pol. Pharm.* **1963**, 20, 181. [PubMed]
- ¹⁴ Fonte: *A Clinic*, Byzantine Treaty, 14th century (vellum) by Byzantine Bibliotheque Nationale, Paris, France/The Bridgeman Art Library Nationality, New York.
- ¹⁵ a) Riethmiller, S. *Bull. Hist. Chem.* **1999**, 23, 28; [Link] b) Lloyd, N. C., Morgan, H. W., Nicholson, B. K., Ronimus, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 941; [CrossRef] c) Bosch, F.; Rosich, L. *Pharmacol.* **2008**, 82, 171. [CrossRef] [PubMed].
- ¹⁶ a) Overton, E. Z. *Phys. Chem.* **1897**, 22, 1891; b) Meyer, H. *Arch. Exper. Pathol. Pharmacol.* **1899**, 42, 109; c) Richet, M.C.; *C. R. Seances Soc. Biol. Ses Fil.* **1983**, 45, 775.
- ¹⁷ Löfgren, N.; *Studies on Local anesthetics: xylocaine, a new synthetic drug*, Haegstroms: Stockholm, 1948.
- ¹⁸ a) Berthelot, M.; Jungfleisch, J. *Ann. Chim. Phys.* **1872**, 4, 26; b) Nernst, Z.; *Phys. Chem.*; **1891**, 8, 110.
- ¹⁹ Sant’Anna, C. M. R.; *Quim. Nova* **2002**, 25, 505. [CrossRef]
- ²⁰ a) Fujita, T.; Iwasa, J.; Hansch, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5175; [CrossRef] b) Hansch, C.; Fujita, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1616. [CrossRef]
- ²¹ Hansch, C. Em: *The Use of Substituent Constants in Drug Design, Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1966; Cain, C. K., ed.; Academic Press: New York, 1967, Vol. 2, Cap. 34, p 347-359. [Link]
- ²² Tavares, L. C. *Quim. Nova* **2004**, 27, 631. [CrossRef]
- ²³ a) Pliska, V.; Testa, B.; van de Waterbeemd, H. Em *Drug Action and Toxicology - Methods and Principles in Medicinal Chemistry*; Mannhold, R.; Kubiniy, H.; van de Waterbeemd, H., eds.; VCH: Alemanha, 1997, vol. 4; b) Vrakas, D.; Tsantili-Kakoulidou, A. *Pharmaceutike* **2004**, 17, 83; c) Valko, K. *J. Chromatogr. A* **2004**, 1037, 299; [CrossRef] d) Sangster, J. *Octanol-water partition coefficients, Fundamentals and Physical Chemistry*, Wiley: Chichester, 1997; e) Poole, S. K.; Poole, C. F. *J. Chromatogr. B* **2003**, 797, 3; [CrossRef] f) Danielsson, L. G.; Zhang, Y. H. *Trends Anal. Chem.* **1996**, 15, 188; [CrossRef] g) Valko, K.; *Separation Methods in Drug Design and Purification*, Elsevier: Amsterdam, 2000; h) Markuszewski, M. J.; Wiczling, P.; Kaliszan, R. *Comb. Chem. High T. Scr.* **2004**, 7, 281; i) Tute, M. S. Em *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Hansch, C.; Sammes, P. G. e Taylor, J. B. (Eds.), Pergamon Press: New York, 1990, vol. 4; j) Amaral, A. T.; Montanari, C. A.; *Quim. Nova.* **2002**, 25, supl. 1, 39; [CrossRef]
- ²⁴ a) Anon., MEDI honors Lipinski. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 55; b) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3; [CrossRef] c) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, 46, 3. [CrossRef]
- ²⁵ Tetko, I. V.; Tanchuk, V. Y.; Kasheva, T.N.; Villa, A. E. *P. J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2001**, 41,246; [CrossRef].
- ²⁶ Sítio do *Virtual Computational Chemistry Laboratory*. Disponível em: <<http://www.vcclab.org/lab/alogps>>. Acesso em: 29 julho 2009; Sítio da *Advanced Chemistry Development, Inc.* Disponível em:

<<http://www.acdlabs.com/download/logp.html>>.

Acesso em: 29 julho 2009.

²⁷ Fonte das Figuras: a) Corwin Hansch e Christopher A. Lipinski: American Chemical Society, Division of Medicinal Chemistry, Hall of Fame. Disponível em: <<http://www.acsmedchem.org/hofmain.html>>.

Acesso em: 04 agosto 2009; Hugo Kubinyi: Hugo Kubinyi Home Page, Disponível em: <<http://www.kubinyi.de>>. Acesso em: 28 julho 2009.

²⁸ a) Silverman, R. B.; *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*; Academic Press: California, 1992; b) Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D.; *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic and Steric Constants*; ACS: Washington, 1995; c) Faller, B.; Grimm, H. P.; Loeuillet-Ritzler, F.; Arnold, S.; Briand, X. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2571; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] d) Ruiz-Angel, M. J.; Carda-Broch, M.C.; Garcia-Alvarez-Coque, M. C.; Berthod, A. *J. Chromatogr. A* **2005**, *1063*, 25; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] e) Mohhier, M. L.; Alvarez, L. I.; Pis, M. A.; Lanusse, C.E. *Exp. Parasit.* **2003**, *103*, 1; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] f) Leo, A., Hansch, C., Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525; [[CrossRef](#)] h) Fujita, T.; Ban, T. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 148; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] i) Helmer, F.; Kiers, K.; Hansch, C. *Biochemistry* **1968**, *7*, 2858; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] j) Purcell, W. P.; Bass, G. E.; Clayton, J. M.; *Strategy of Drug Design: A Guide to Biological Activity*, Wiley: New York, 1973; k) Free, S. M.; Wilson, J. W. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 395; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] l) Blankley, C. J. Em *Quantitative Structure-Activity Relationships*; Topliss, J.G. (Eds.), Academic Press: New York, 1983.