

# Química Medicinal: A Regra dos Cinco de Lipinski e o Espaço Físico-Químico (Tratado de Química Farmacêutica 2026)

Por Cristiano Ricardo · Publicado em 06/02/2026

Tratado de alto nível em química aplicada à farmácia e química medicinal pelo Prof. Cristiano Ricardo sobre química medicinal: a regra dos cinco de lipinski e o espaço físico-químico (Design de Fármacos & Química Medicinal), com fórmulas moleculares, termodinâmica e esquemas gráficos.

Versão online e eventuais atualizações:

<https://professor.cristianoricardo.com/post/quimica-medicinal-a-regra-dos-cinco-de-lipinski-e-o-espaco-fisico-quimico-2026-02-06>

---

Design de Fármacos & Química Medicinal · Química Farmacêutica & Medicinal

As propriedades físico-químicas moleculares atuam como filtros estritos de permeabilidade intestinal e sobrevivência pré-sistêmica no organismo.

## Mecanismo Químico-Molecular & Diagrama Conceitual

Massa < 500 Da

Log P < 5

HBD <= 5

HBA <= 10

tPSA <= 140 Å²

Zona Ideal Oral

## Os Quatro Pilares de Christopher Lipinski (Regra dos 5)

Desenvolvida em 1997 na Pfizer após análise de milhares de fármacos clínicos, a regra estabelece que a probabilidade de baixa absorção oral ou permeabilidade aumenta se uma molécula apresentar: Massa Molecular > 500 Da; LogP octanol/água > 5; mais de 5 doadores de ligação de hidrogênio (HBD: grupos -OH e -NH); ou mais de 10 aceptores de ligação de hidrogênio (HBA: oxigênios e nitrogênios).

## As Modificações de Veber: Flexibilidade e Área Polar

Estudos posteriores de Daniel Veber demonstraram que moléculas com área de superfície polar topológica (tPSA) inferior a 140 Å² e 10 ou menos ligações simples rotacionáveis (Nrot) possuem permeabilidade transepitelial e biodisponibilidade oral superiores, independentemente do peso molecular estrito.

## Fármacos 'Beyond the Rule of 5' (bRo5)

Novas classes terapêuticas modernas, como imunossuppressores macrocíclicos (Ciclosporina A, Rapamicina) e degradadores direcionados de proteínas (PROTACs), desafiam intencionalmente a regra de Lipinski através de ligações de hidrogênio intramoleculares que mascaram sua polaridade conformacionalmente.

Prof. Cristiano Ricardo

Farmacêutico-Bioquímico · Especialista em Química Medicinal & Métodos Instrumentais de Análise · Publicação de 06/02/2026 às 01:10