

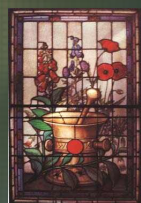
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Laboratório de Avaliação e Síntese de
Substâncias Bioativas - LASSBio

www.farmacia.ufrj.br/lassbio

A química medicinal na cadeia de inovação em fármacos



Dr Eliezer J. Barreiro
Professor Titular

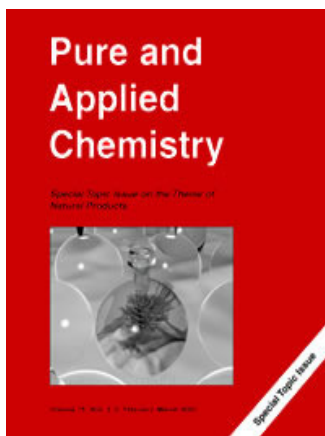


Parabéns à UNIVALI pelos 10 anos do
Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Itajaí 18 de março de 2010



IUPAC



IUPAC - Subcommittee Medicinal Chemistry & Drug Development

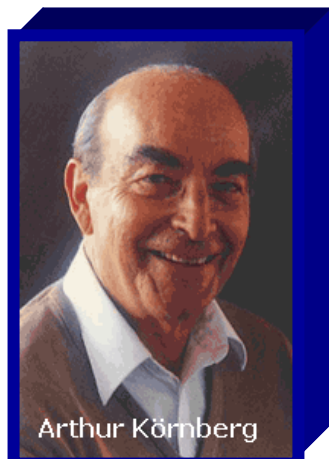
Química Medicinal é uma disciplina baseada na química, também envolvendo aspectos e conceitos de ciências biológicas, médicas e farmacêuticas. Está voltada para a invenção, descoberta, desenho, identificação e preparação de compostos bioativos, ao estudo do seu metabolismo, a interpretação molecular de seu modo de ação e à construção de relações entre a estrutura química e a atividade biológica apresentada.

Pure & Appl. Chem., Vol. 70, No. 5, pp. 1129–1143, 1998.
Printed in Great Britain.
© 1998 IUPAC

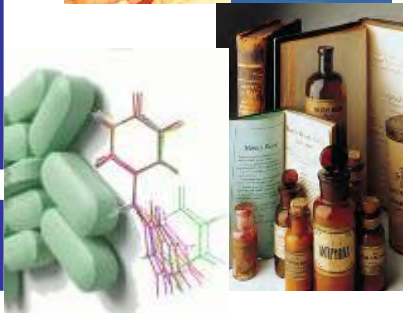
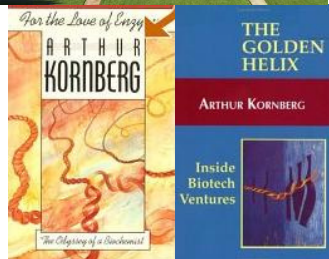


Química Medicinal

Interdisciplinaridade

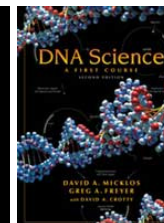
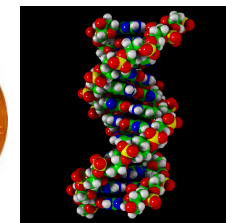


Arthur Kornberg



Nobel Prize, 1959

“for their discovery of the mechanisms in the biological synthesis of RNA and DNA”



“We have the paradox of the two cultures,

chemistry and biology,

growing further apart even as they

discover more common ground....

Pharmaceutical chemistry was until recently the bastion of organic chemistry...

in the search for alternative or superior



drugs for the treatment of various diseases.”

Arthur Kornberg

Biochemistry 1987, 26, 6888-6891

Interdisciplinaridade



Novos fármacos nascem da



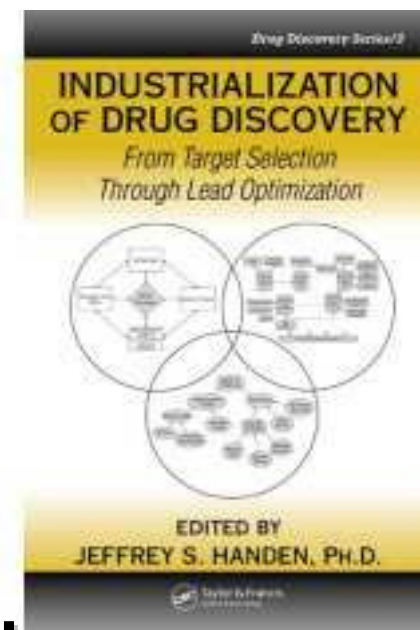
Ciência + tecnologia



A inovação farmacêutica



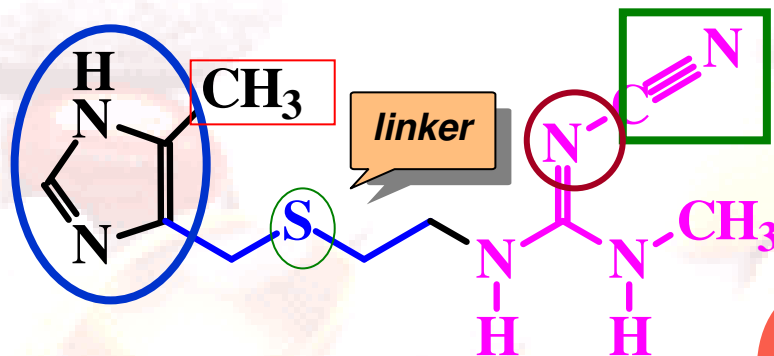
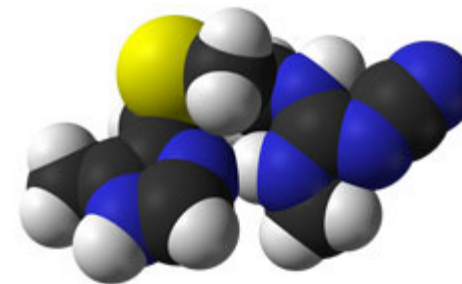
Mercado
farmacêutico
mundial,
em 2009:
ca. US\$ **785** bi



A **inovação** é **produto** da *descoberta* ou da *invenção* e **o driving-force** da **indústria farmacêutica**.



Uma invenção...



1975 - SK&F
(Black, Ganellin,
Emmet & Durant)

US 3950333 1974, 1976
Brit. J. Pharmacol. 1975, 53, 435

1

cimetidina

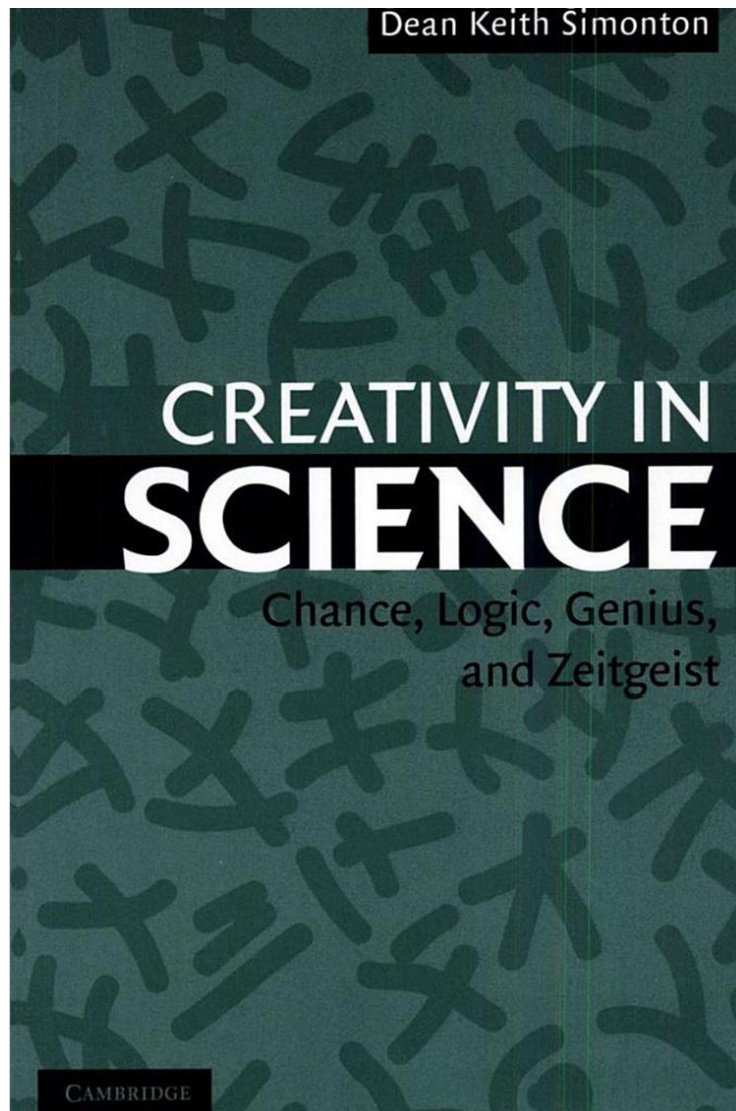
= inovação terapêutica !

Primeiro fármaco a atingir US\$ 1
bilhão em vendas no ano do
lançamento (1979)



Os inventores: C. Robin Ganellin,
Graham J. Durant, Michael E.
Parsons, & James W. Black (Prêmio
Nobel de Medicina em 1988) (foto
→) + John C. Emmett, William A. M.
Duncan, 1975;

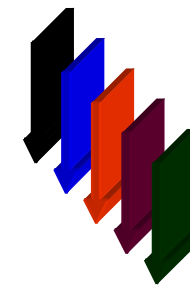
JW Black, WAM Duncan, CJ Durant,
CR Ganellin & EM Parsons,
Definition and Antagonism of
Histamine H₂-receptors, *Nature* 1972,
236, 385-390 (doi:10.1038/236385a0)



“discoveries and inventions become virtually inevitable (1) as prerequisite kinds of knowledge accumulate in man’s cultural store; (2) as the attention of a sufficient number of investigators is focused on a problem – by emerging social needs, or by developments internal to the particular science, or by both”

Robert K. Merton (1961)

The role of genius in scientific advance. *New Scientist*, 12, 306-308



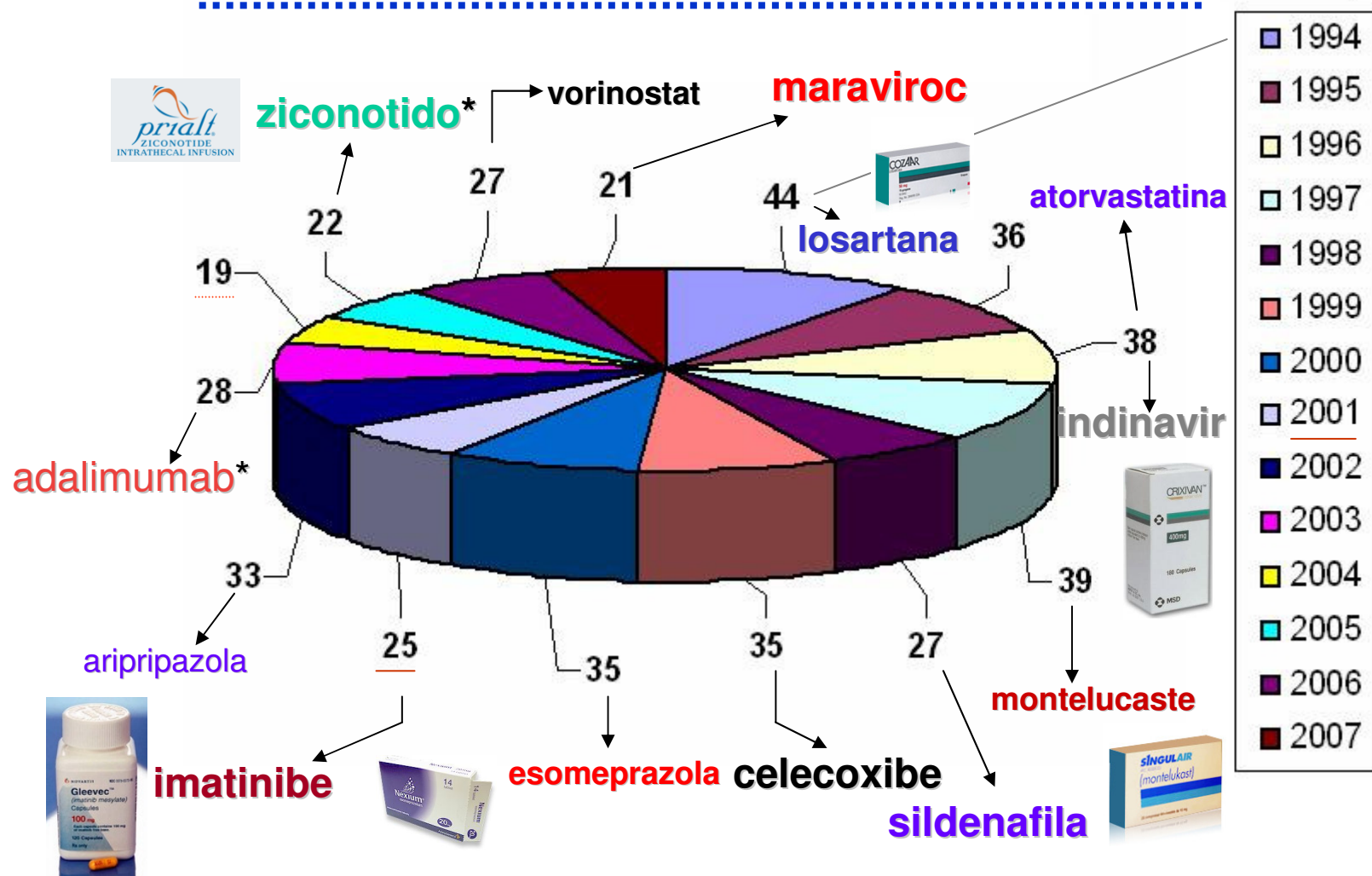
Criatividade

... prerrogativa da vida acadêmica!



Novos fármacos lançados

1994 - 2007



B. Munos, *Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation*, *Nature Rev. Drug Discov.* 2009, 8, 959





O processo da descoberta de fármacos ...



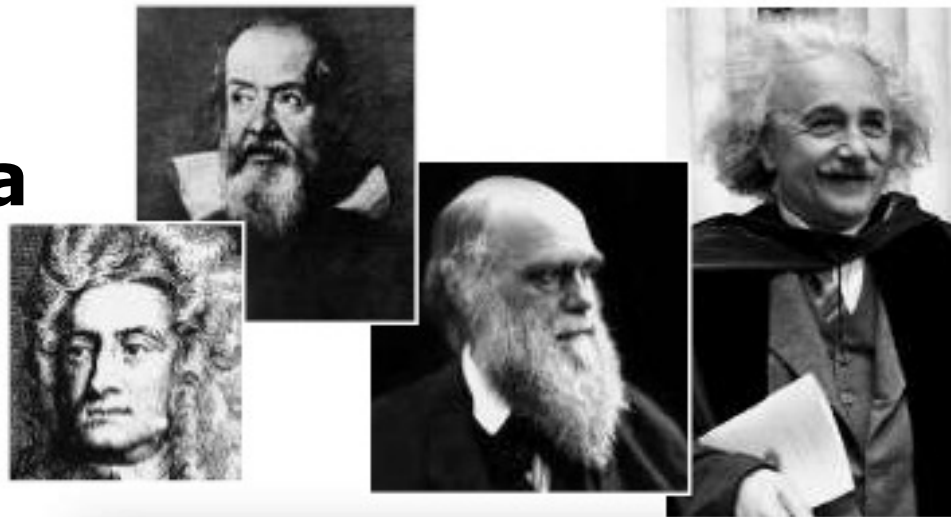
- *Science* **2000**, 287, 1951 (J. Uppenbrink, J. Mervis)

Índice de impacto: **28.103**

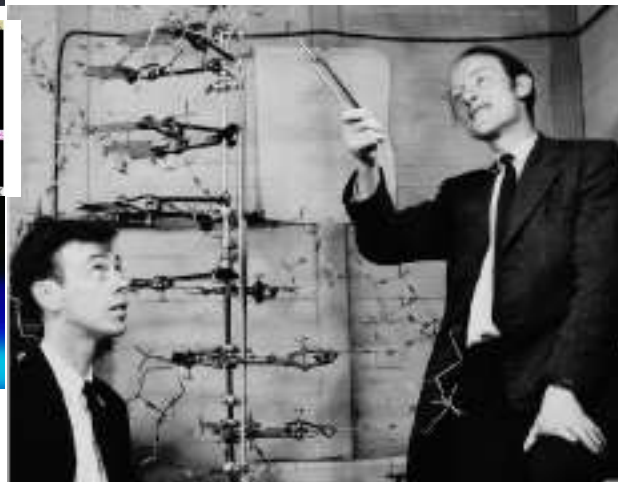
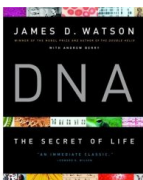
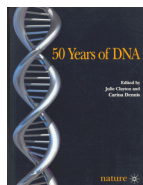
depende da pesquisa científica



O perfil da pesquisa científica...



Galileo, Newton, Darwin, & Einstein



**O físico Crick & biólogo Watson
Exemplo de interdisciplinaridade**

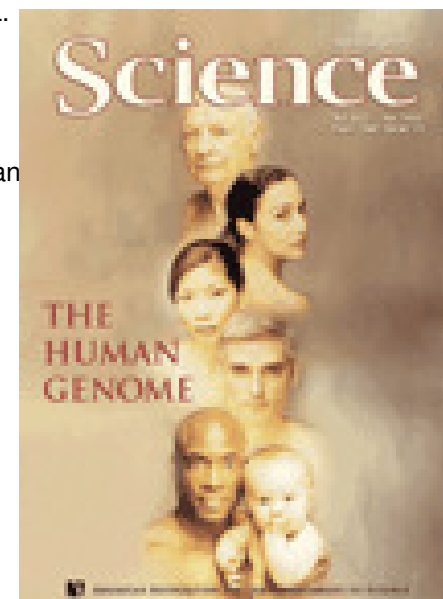


Sequenciamento do genoma humano

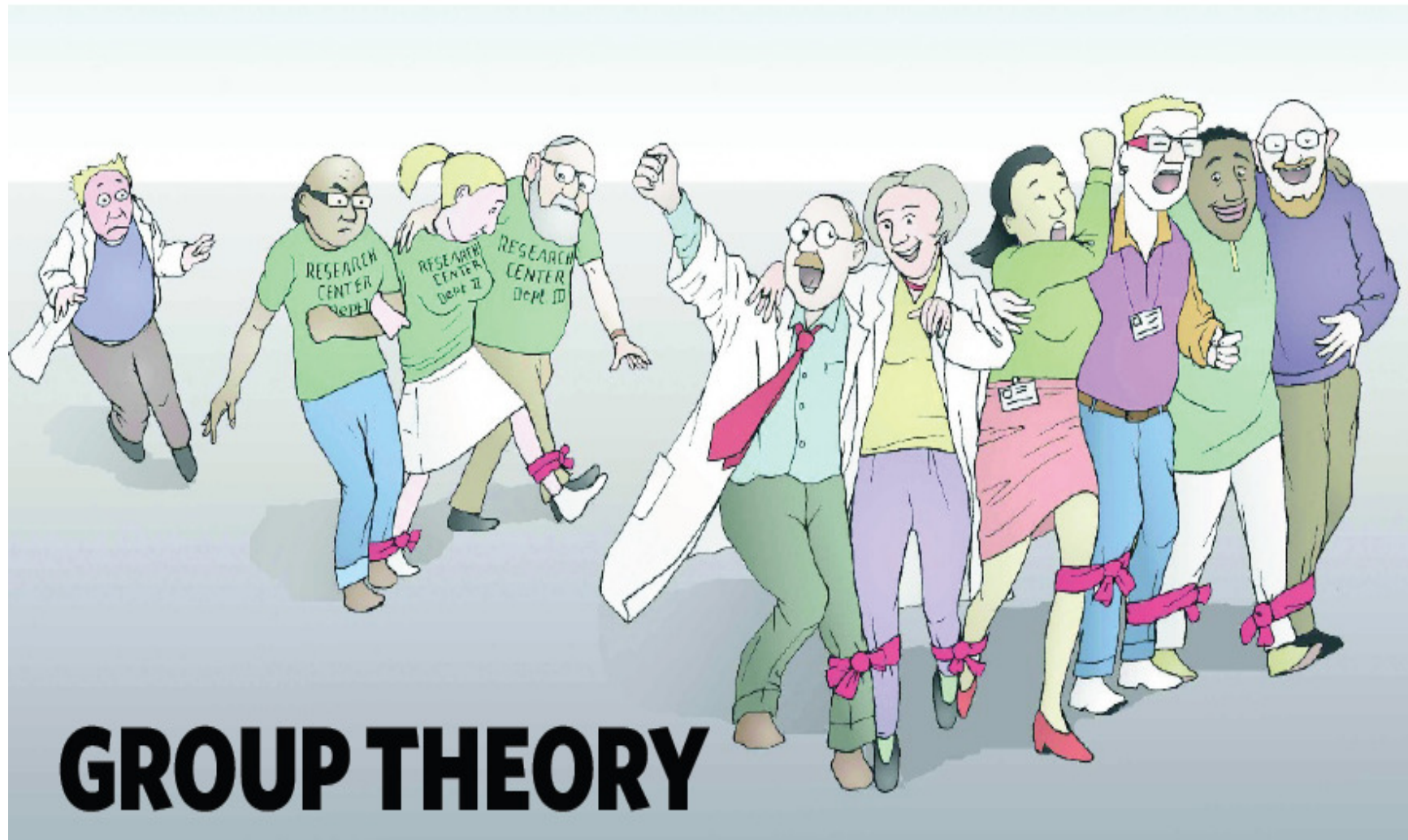


The Sequence of the Human Genome

J. Craig Venter, Mark D. Adams, Eugene W. Myers, Peter W. Li, Richard J. Mural, Granger G. Sutton, Hamilton O. Smith, Mark Yandell, Cheryl A. Evans, Robert A. Holt, Jeannine D. Gocayne, Peter Amanatides, Richard M. Ballew, Daniel H. Huson, Jennifer Russo Wortman, Qing Zhang, Chinnappa D. Kodira, Xiangqun H. Zheng, Lin Chen, Marian Skupski, Gangadharan Subramanian, Paul D. Thomas, Jinghui Zhang, George L. Gabor Miklos, Catherine Nelson, Samuel Broder, Andrew G. Clark, Joe Nadeau, Victor A. McKusick, Norton Zinder, Arnold J. Levine, Richard J. Roberts, Mel Simon, Carolyn Slayman, Michael Hunkapiller, Randall Bolanos, Arthur Delcher, Ian Dew, Daniel Fasulo, Michael Flanigan, Liliana Florea, Aaron Halpern, Sridhar Hannenhalli, Saul Kravitz, Samuel Levy, Clark Mobarry, Knut Reinert, Karin Remington, Jane Abu-Threideh, Ellen Beasley, Kendra Biddick, Vivien Bonazzi, Rhonda Brandon, Michele Cargill, Ishwar Chandramouliswaran Rosane Charlab, Kabir Chaturvedi, Zuoming Deng, Valentina Di Francesco, Patrick Dunn, Karen Eilbeck, Carlos Evangelista, Andrei E. Gabrielian, Weiniu Gan, Wangmao Ge, Fangcheng Gong, Zhiping Gu, Ping Guan, Thomas J. Heiman, Maureen E. Higgins, Rui-Ru Ji, Zhaoxi Ke, Karen A. Ketchum, Zhongwu Lai, Yiding Lei, Zhenya Li, Jiayin Li, Yong Liang, Xiaoying Lin, Fu Lu, Gennady V. Merkulov, Natalia Milshina, Helen M. Moore, Ashwinikumar K Naik, Vaibhav A. Narayan, Beena Neelam, Deborah Nusskern, Douglas B. Rusch, Steven Salzberg, Wei Shao, Bixiong Shue, Jingtao Sun, Zhen Yuan Wang, Aihui Wang, Xin Wang, Jian Wang, Ming-Hui Wei, Ron Wides, Chunlin Xiao, Chunhua Yan, Alison Yao, Jane Ye, Ming Zhan, Weiqing Zhang, Hongyu Zhang, Qi Zhao, Liansheng Zheng, Fei Zhong, Wenyan Zhong, Shiaoping C. Zhu, Shaying Zhao, Dennis Gilbert, Suzanna Baumhueter, Gene Spier, Christine Carter, Anibal Cravchik, Trevor Woodage, Feroze Ali, Huijin An, Aderonke Awe, Danita Baldwin, Holly Baden, Mary Barnstead, Ian Barrow, Karen Beeson, Dana Busam, Amy Carver, Angela Center, Ming Lai Cheng, Liz Curry, Steve Danaher, Lionel Davenport, Raymond Desilets, Susanne Dietz, Kristina Dodson, Lisa Doup, Steven Ferriera, Neha Garg, Andres Gluecksmann, Brit Hart, Jason Haynes, Charles Haynes, Cheryl Heiner, Suzanne Hladun, Damon Hostin, Jarrett Houck, Timothy Howland, Chinyere Ibegwam, Jeffery Johnson, Francis Kalush, Lesley Kline, Shashi Koduru, Amy Love, Felecia Mann, David May, Steven McCawley, Tina McIntosh, Ivy McMullen, Mee Moy, Linda Moy, Brian Murphy, Keith Nelson, Cynthia Pfannkoch, Eric Pratts, Vinita Puri, Hina Qureshi, Matthew Reardon, Robert Rodriguez, Yu-Hui Rogers, Deanna Romblad, Bob Ruhfel, Richard Scott, Cynthia Sitter, Michelle Smallwood, Erin Stewart, Renee Strong, Ellen Suh, Reginald Thomas, Ni Ni Tint, Sukyee Tse, Claire Vech, Gary Wang, Jeremy Wetter, Sherita Williams, Monica Williams, Sandra Windsor, Emily Winn-Deen, Keriellen Wolfe, Jayshree Zaveri, Karena Zaveri, Josep F. Abril, Roderic Guigó, Michael J. Campbell, Kimmie V. Sjolander, Brian Karlak, Anish Kejariwal, Huaiyu Mi, Betty Lazareva, Thomas Hatton, Apurva Narechania, Karen Diemer, Anushya Muruganujan, Nan Guo, Shinji Sato, Vineet Bafna, Sorin Istrail, Ross Lippert, Russell Schwartz, Brian Walenz, Shibu Yooseph, David Allen, Anand Basu, James Baxendale, Louis Blick, Marcelo Caminha, John Carnes-Stine, Parris Caulk, Yen-Hui Chiang, My Coyne, Carl Dahlke, Anne Deslattes Mays, Maria Dombroski, Michael Donnelly, Dale Ely, Shiva Esparham, Carl Fosler, Harold Gire, Stephen Glanowski, Kenneth Glasser, Anna Glodek, Mark Gorokhov, Ken Graham, Barry Gropman, Michael Harris, Jeremy Heil, Scott Henderson, Jeffrey Hoover, Donald Jennings, Catherine Jordan, James Jordan, John Kasha, Leonid Kagan, Cheryl Kraft, Alexander Levitsky, Mark Lewis, Xiangjun Liu, John Lopez, Daniel Ma, William Majoros, Joe McDaniel, Sean Murphy, Matthew Newman, Trung Nguyen, Ngoc Nguyen, Marc Nodell, Sue Pan, Jim Peck, Marshall Peterson, William Rowe, Robert Sanders, John Scott, Michael Simpson, Thomas Smith, Arlan Sprague, Timothy Stockwell, Russell Turner, Eli Venter, Mei Wang, Meiyuan Wen, David Wu, Mitchell Wu, Ashley Xia, Ali Zandieh, and Xiaohong Zhu



Science **2001** 291, 1304-1351 [DOI: 10.1126/science.1058040]



GROUP THEORY

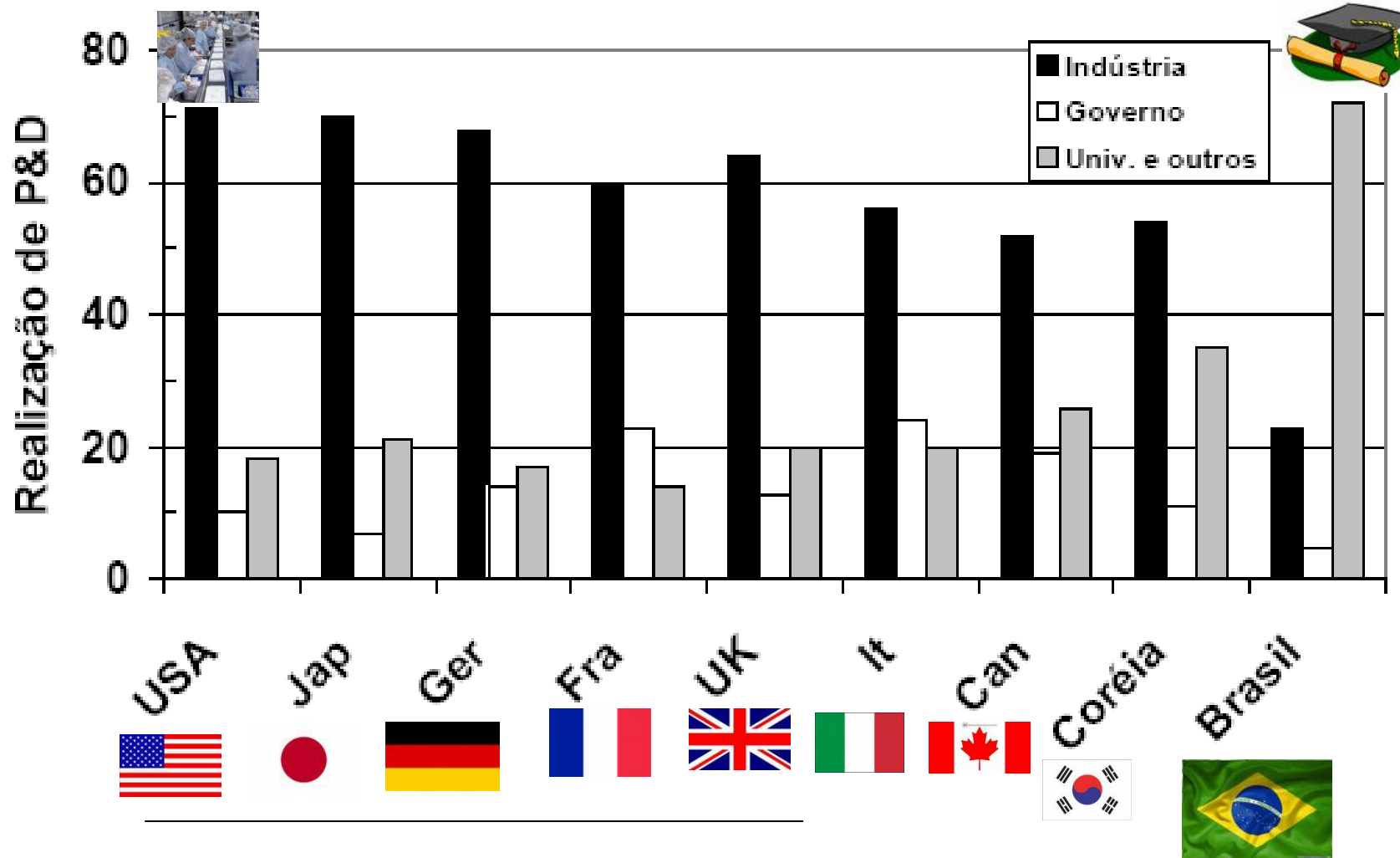
J. Whitfield, *Nature* **2008**, 455, 720

(índice de impacto = 31,43)

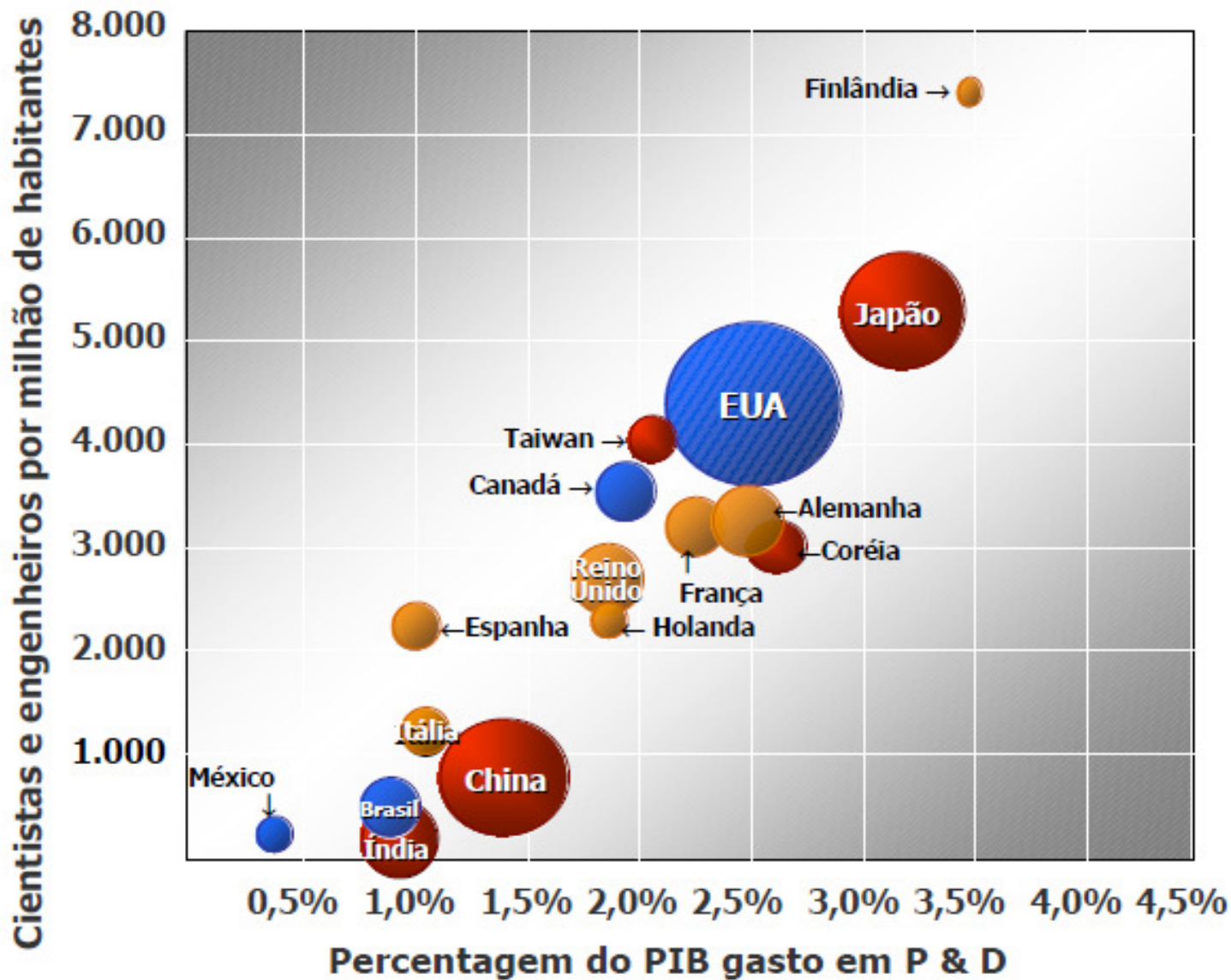




Distribuição dos pesquisadores ativos

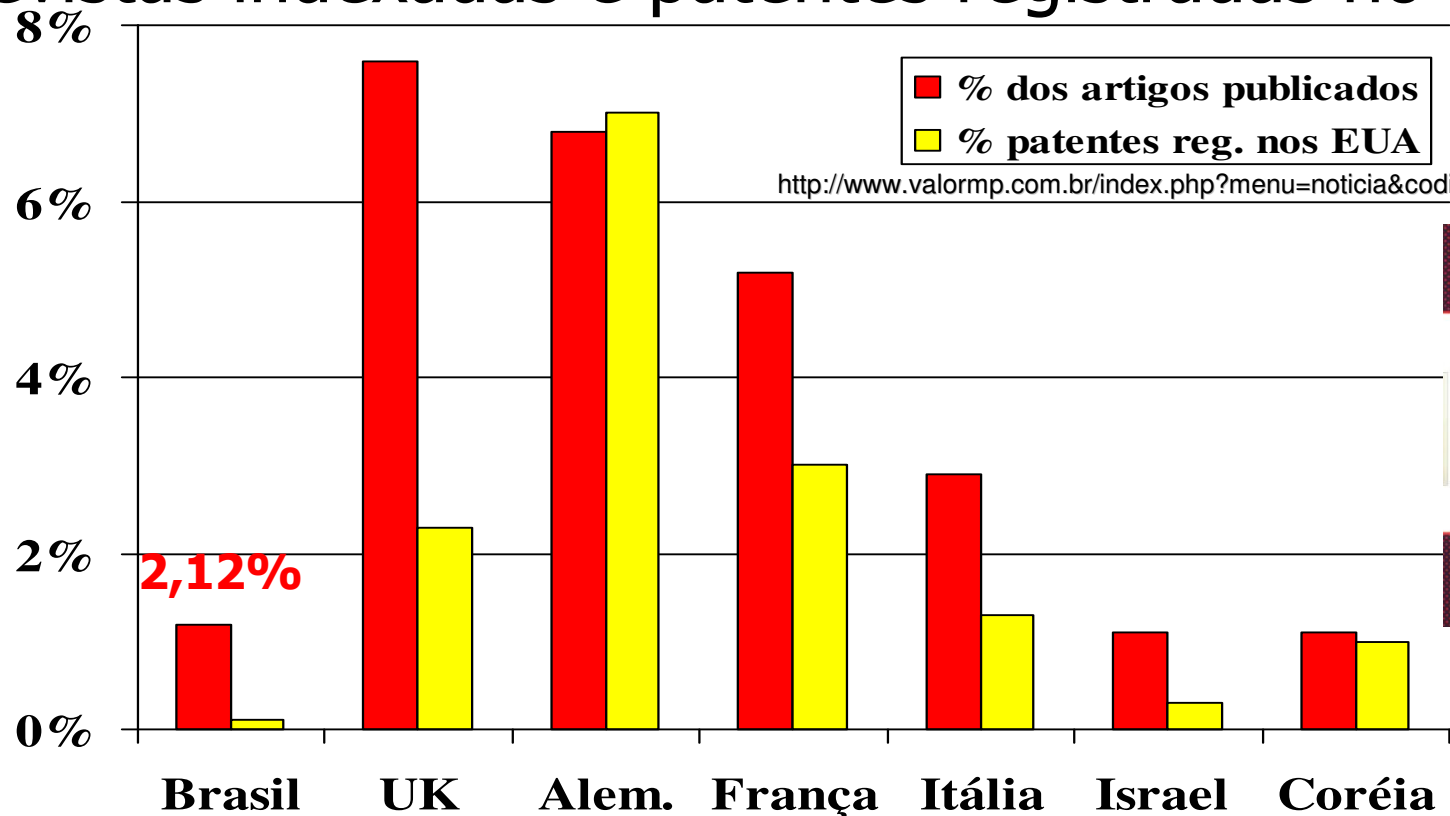


Adaptado de C. H. Brito Cruz & C. A. Pacheco, "Conhecimento & Inovação: Desafios do Brasil no Século XXI", em www.inovacao.unicamp.br/report/intc-pacheco-brito.pdf (2/01/2009)





Contribuição do Brasil em artigos publicados em revistas indexadas e patentes registradas no USPTO



<http://www.valormp.com.br/index.php?menu=noticia&codigo=111>



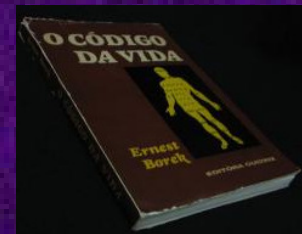
O Brasil se encontra no 28º lugar no *ranking* mundial de patentes e tecnologia, com apenas 101 registros de patentes em 2008 (USPTO), tendo a China 1.536, a Índia 636*. Em contraste, **2,12%** do conhecimento novo mundial foi produzido no País, com **30415** publicações, em 2008 (**19487** em 2007; NSI) à frente da **Holanda** (28443), **Rússia** (27909), **Suíça** (21065) e **Suécia** (19127)&.

*Fonte: Jornal do Commercio - Texto de Jaqueline Porto - 20/07/2009;

& Fonte: O Globo, 06/05/2009;



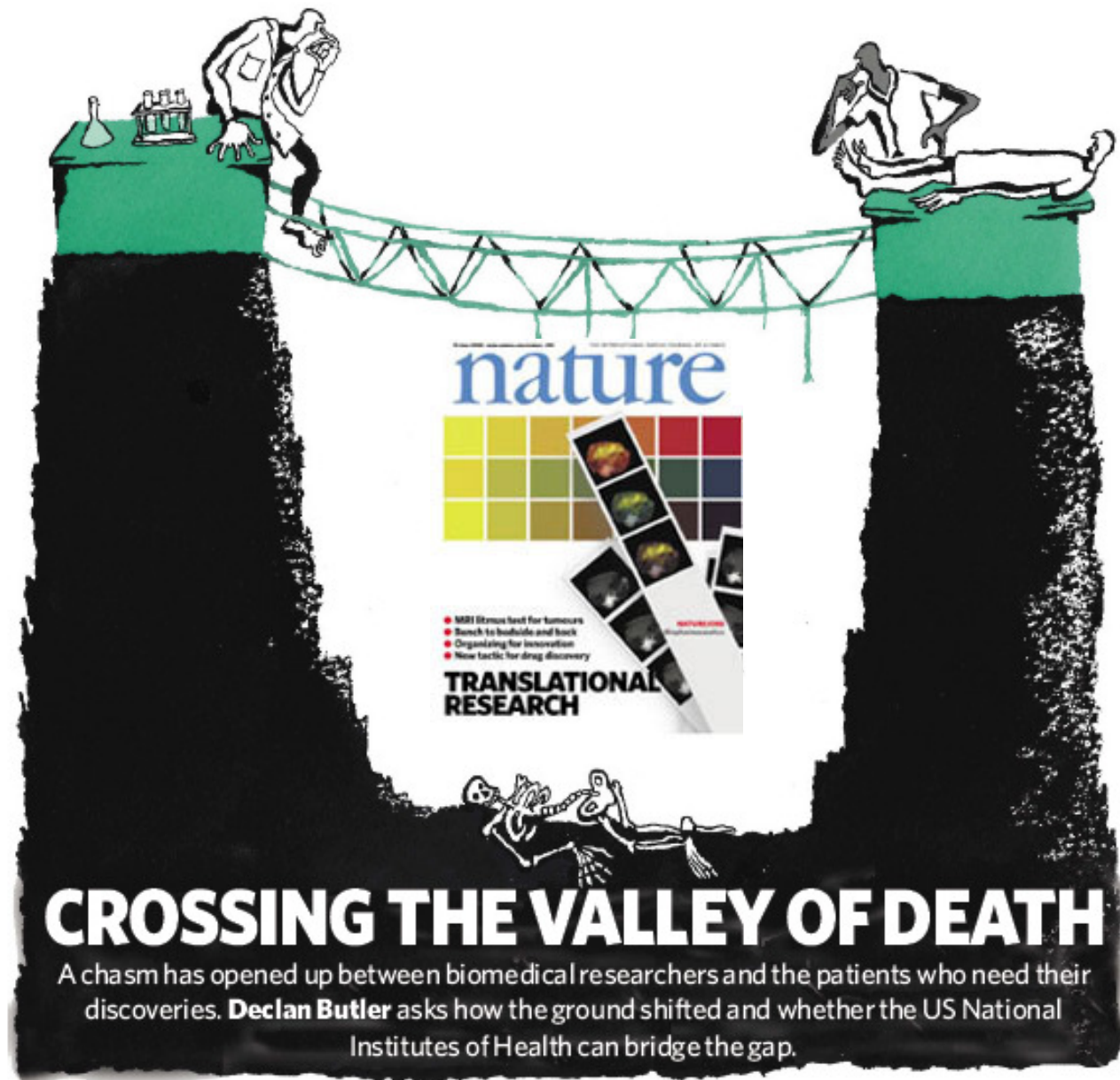
*“Science **can be mastered from books only at the most elementary level. For the journey to the frontiers of knowledge, an experienced and willing master needed as a guide”***



Ernest Borek



(*“A ciência pode ser ensinada pelos livros apenas no seu nível elementar. Para se conhecer as fronteiras do conhecimento, um motivado e experiente mestre é necessário como guia”*)



CROSSING THE VALLEY OF DEATH

A chasm has opened up between biomedical researchers and the patients who need their discoveries. **Declan Butler** asks how the ground shifted and whether the US National Institutes of Health can bridge the gap.

D. Butler, *Nature* **2008**, 453, 840



Declaração da Cúpula do Milênio da Nações Unidas

Nova Iorque, 6 a 8 de setembro de 2000



O Projeto do Milênio

Secretaria-Geral das Nações Unidas em 2002



2015



Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODMs)



“....Países em desenvolvimento **provavelmente continuarão** imersos na pobreza, a **menos que** possam **fazer o que** países desenvolvidos fizeram **para** atingir o **crescimento sustentável: incorporar ciência tecnologia e inovação em suas estratégias econômicas ...”**



Século 21

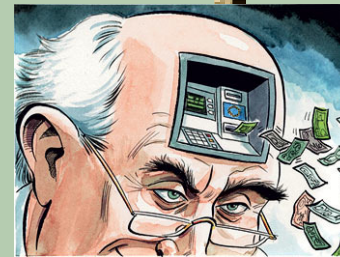
Ensino Técnico

Ensino Superior

Interdisciplinaridade

Âmbito profissional

CPA Ciências Farmacéuticas



Século 21 inicia a Era do Conhecimento



**A Universidade como agente de
transformação social, precisa ser
pró-ativa, criativa e inovadora,
contribuindo para o avanço do
conhecimento e formando quadros
profissionais de excelência.**

Fármacos = Ciências da Saúde, Biológicas, Exatas, Sociais

*Desenvolvimento científico, tecnológico, cultural, artístico
e econômico do país*



Pós-Graduação



C
o
n
h
e
c
i
m
e
n
t
o

C
o
n
h
e
c
i
m
e
n
t
o



Graduação

Hierarquia da formação

Interdisciplinaridade

C o n h e c i m e n t o
científico, tecnológico, cultural, artístico

pós-doutorado

doutorado

stricto

mestrado

lato-sensu

especialização

pós-graduação

cria, inova, produz

compreende, entende

reproduz

apre(e)nde

O conhecimento é agente de promoção social



Significativas mudanças são antecipadas na sociedade com novos desafios científicos, sociais & empresariais[&] que afetarão significativamente as Ciências Farmacêuticas. (& e.g. produtividade em P&D, marcos regulatórios mais rígidos, envelhecimento populacional)

(em: D Crommelin *et al*,
Pharmaceuticals Sciences in 2020,
Nature Rev Drug Discov. 2010, 9, 99)

No Brasil:
Farmácia = 4000h
(11/03/2009-CNE)
> 305 EES



Há fortes indícios da perda de cientificidade na formação do farmacêutico contemporâneo !

2030
2020
2010



Mercado Farmacêutico Brasileiro

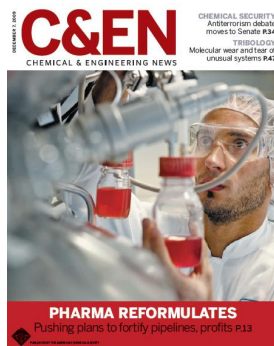


TOP 10 GLOBAL MARKETS

U.S., with 41% of sales, continues to dominate the pharmaceutical market

	SALES TO JUNE 2009 (\$ BILLIONS)	SHARE OF GLOBAL SALES	12-MONTH CHANGE IN SALES
U.S.	\$291.9	40.6%	3.2%
Japan	73.7	10.2	3.6
France	39.7	5.5	1.4
Germany	38.9	5.4	3.3
Italy	25.1	3.5	4.0
China	22.2	3.1	24.7
Spain	21.4	3.0	6.5
U.K.	19.8	2.8	4.9
Canada	17.7	2.5	6.1
Brazil	11.6	1.6	12.1
TOTAL	\$561.9	78.2%	4.3%











NOTE: Sales are in U.S. dollars for the 12 months ending June 2009.
SOURCES: IMS Health, MIDAS



SJ Ainsworth, *C&EN* 2009 (07/12) 13-21



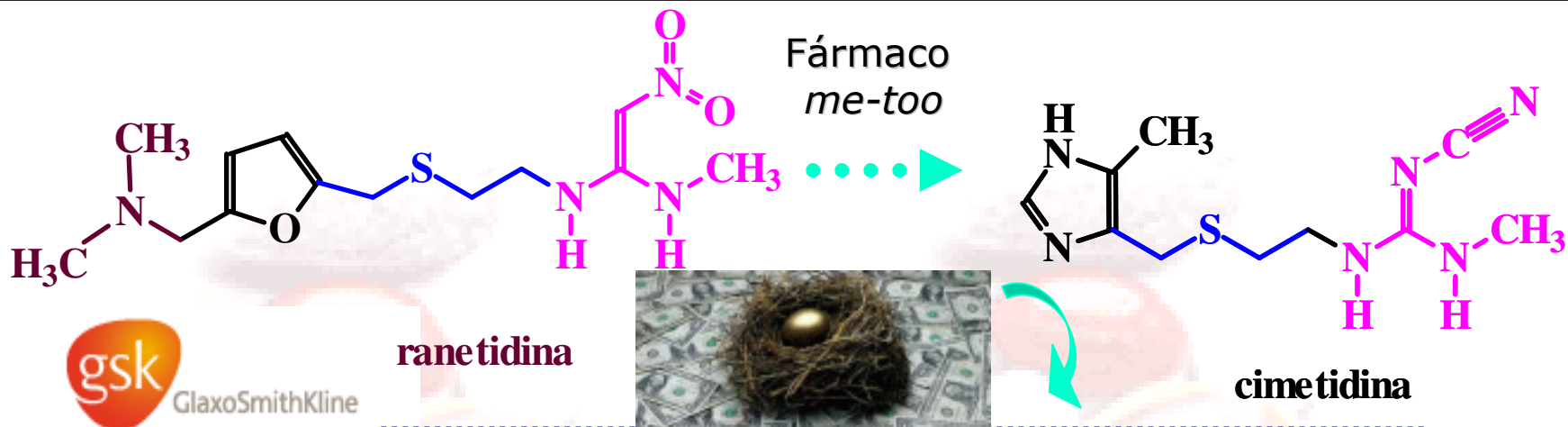
Top-10 empresas farmacêuticas mundiais 2009

	Empresa	Vendas (US\$mi)	Sede
	Johnson & Johnson	61.897	US 
	Pfizer	50.009	US
	Roche	47.256	Switzerland 
	GlaxoSmithKline	45.185	UK
	Novartis	44.267	Switzerland 
	Sanofi-Aventis	42.002	France
	AstraZeneca	32.804	UK/Sweden 
	Abbott	30.765	US
	Merck & Co.	27.428	US 
	Eli Lilly and Company	21.836	US

Fonte: LM Jarvis, C&EN 2010, 22/02, 24-26



US\$ 403,449bilhões



2009 annual results: US\$ 45,18 bi
(4^a empresa do ranking)

- 30% do faturamento origina-se em NP's
- Investimentos PD&I: > US\$ 6 bilhões
- 4 produtos com vendas mundiais > US\$ 1 bi
- 80 fábricas em 117 países com >> 110.000 empregos
- Em 2006, teve vendas de mais de R\$1 bilhão com 1.100 funcionários no País e 238 milhões de unidades produzidas em Jacarepaguá, RJ (BR & AL)



Líderes de mercado: Seretide[®], Avandia[®], Avandamet[®], Aerolin[®], Clavulin[®], Amoxil[®]; Zovirax[®]; Avodart[®] e Paxil CR[®].



O processo da *descoberta* de fármacos





Universidade Federal do Rio de Janeiro



Descobrir novos compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos;





Universidade Federal do Rio de Janeiro

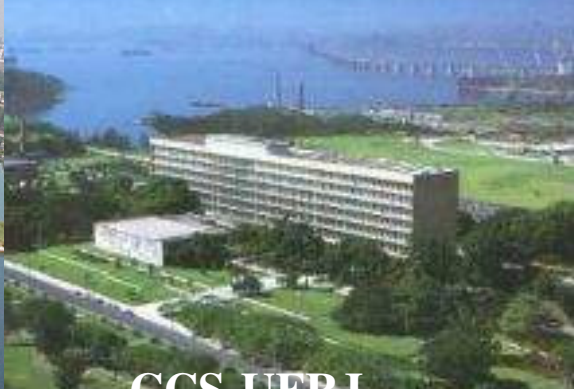
Medicamentos



Ilha do Fundão



Cidade Universitária



CCS-UFRJ



Síntese orgânica medicinal



LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Farmacologia



Desenvolvimento tecnológico

2008/06/30

eliezer © 2010



Novo protótipo de fármaco anti-asmático



anti-asmático

LASSBio-596



Mecanismo



Fase Pré-clínica



Farmacocinética Metabolismo

$C_{18}H_{18}N_2O_5S_2$

PM = 406,4

Log P = 2 / CLogP = 1,80

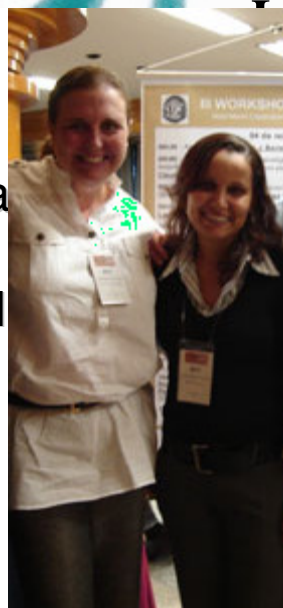
MR = 103,02

Toxicidade

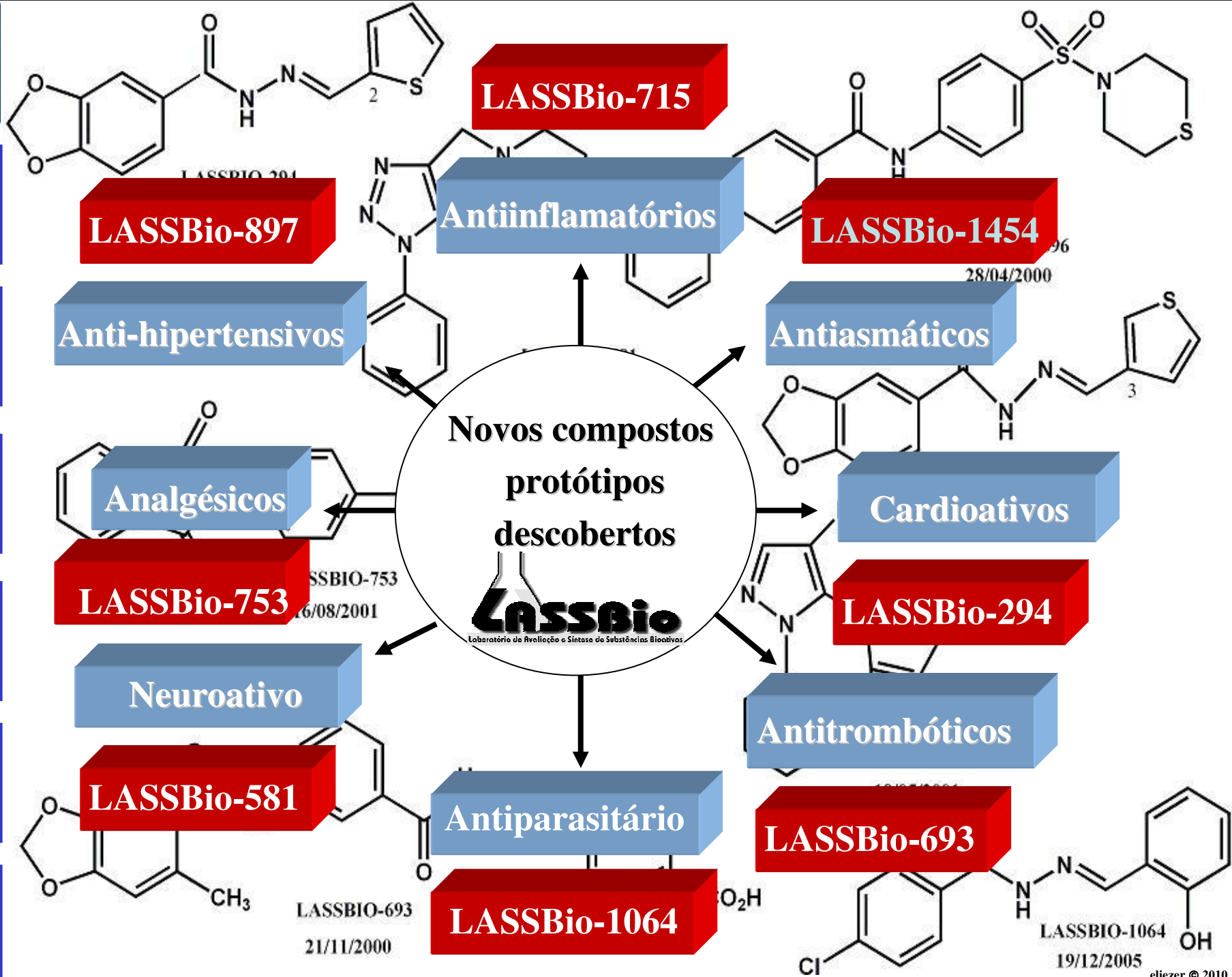
PIBR 0208767-7 - 08/11/2002
PIBR 0401660-2 - 27/04/2004

L. M. Lima *et al.*, *Bioorg. Mec*
 P. R. M. Rocco *et al.*, *Eur. Re*
 L. M. Lima *et al.*, *Antii-nflam*
 J. V. Bevilaqua *et al.*, *Appliea*
 M. S. Alexandre-Moreira *et a*
 H. S. Campos *et al.*, *Braz. J. .*
 L.M. Lima *et al.*, *Anti-inflamn*

Profa Patrícia
 Rocco,
 Profa. Lidia M
 Lima
 UFRJ



02) **Lead -optimization**
Medicinal Chemistry, **3**, 9 (2004)
 (2005)
ogy, **5**, 485 (2005)
icinal Chemistry, **5**, 79 (2006)





Divulgação da Ciência

Visitem o *Portal dos Fármacos*

<http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br>

com 467.738 acessos até

15/03/2010.

Submetam monografias em CF para
as *Resenhas*.

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

24-18 janeiro 2011



**XVII Escola
de Verão**

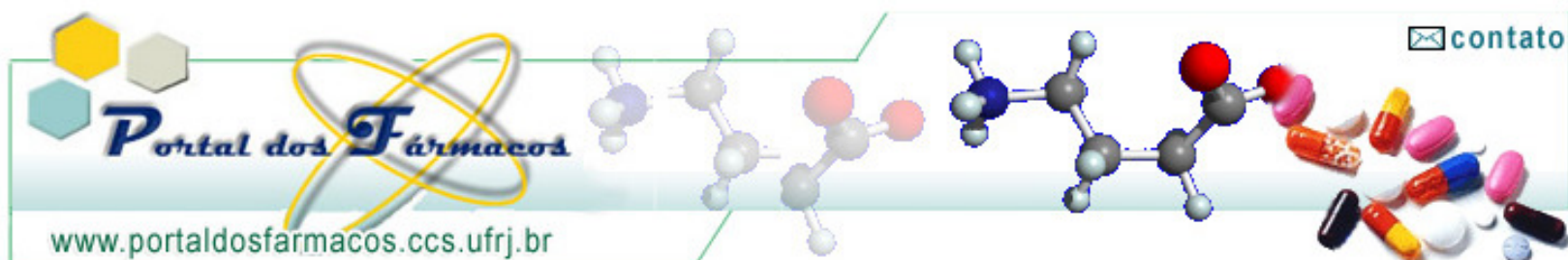
**em Química Farmacêutica
e Medicinal**

Inscrições a partir de 01/09/2010
<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio/>

**Primeiro Programa
de pós-graduação
em Farmacologia &
Química Medicinal
da América Latina !**



Educação, divulgação & popularização da Ciência



Editorial	Missão	Perfis Históricos	'Operários' das Ciências Farmacêuticas	Resenhas	Você Sabia?
Tribuna do Especialista		Atualidades	Entrevistas	Equipe	Página Inicial

:: MISSÃO & OBJETIVOS

O QUE É O PORTAL DOS FÁRMACOS ?

Instrumento de divulgação e popularização das ciências relacionadas aos fármacos, de forma a evidenciar sua importância no cotidiano e na qualidade de vida das pessoas e difundir as realizações científicas dos pesquisadores fluminenses.

OBJETIVOS

Promover por meio de ações integradas a divulgação, popularização e difusão das ciências relacionadas aos fármacos e medicamentos. Contribuir para a melhor capacitação crítica da população quanto à importância da Ciência como instrumento efetivo de promoção social da cidadania. Conscientizá-la sobre a importância do uso correto dos medicamentos, esclarecendo-a sobre os aspectos que favoreçam ou promovam seu uso indevido representando desta maneira significativo fator de risco à Saúde.



instituto nacional
de ciência e tecnologia de Fármacos e Medicamentos

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

Sábado, 13 de Março de 2010



Projeto CNPq nº 573.564/2008-6

[Página Principal](#)

[O INCT-INOFAR](#)

[Equipe](#)

[Consultoria Científica](#)

[Grupos de Pesquisa](#)

[Pesquisadores](#)

[Artigos](#)

[Publicações](#)

[Reuniões](#)

[Vídeos](#)

[Participações em Eventos](#)

[Links](#)

[I5+](#)

[Fale Conosco](#)

[Acesso Restrito](#)

MENSAGEM DO COORDENADOR

Atingimos etapa decisiva de nossas atividades no início deste novo semestre letivo e me pareceu oportuno divulgar, as metas globais que devam nos orientar em 2010.

[Leia mais](#)

O INCT-INOFAR

O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INOFAR), coordenado pelo Professor Dr [Eliezer J. Barreiro](#), LASSBio, UFRJ, se enquadra na área da *Saúde*, atendendo à indução do Edital de concorrência nesta área prioritária e se situa, especificamente, na especialidade de **Fármacos e Medicamentos**.

[Leia mais](#)

Noticias e Eventos

Ordem Nacional do Mérito Científico



O INCT-INOFAR teve seu Coordenador, Prof. Eliezer J. Barreiro, promovido à classe *Grã-Cruz* da Ordem Nacional do Mérito Científico.

[« Leia mais »](#)

Nossa Missão

- Descobrir novos compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos;
- Estudar rotas de síntese de novos fármacos genéricos e de fármacos genéricos novos;
- Articular as competências nacionais;
- Transformar o conhecimento científico em benefício da Saúde Pública, promovendo a inclusão social em área estratégica para o País.



Final...



...a final!



E
p
í
l
o
g
o

"Meditai se só as nações fortes podem fazer Ciência ou se é a Ciência que as fazem fortes"



Oswaldo Cruz



Ensino



Parabéns & mais sucesso!



UNIVALI

Mestrado em Ciências Farmacêuticas



Uma das sete maravilhas do mundo contemporâneo



*Muito Obrigado pela
presença e atenção.*