



Desenvolvimento de fármacos: interações entre a universidade e setor produtivo (Simpósio)



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
www.farmacia.ufrj.br/lassbio



Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Inovação em Fármacos - Sumário:

Contribuição da Química Medicinal na invenção de novos fármacos no século 20

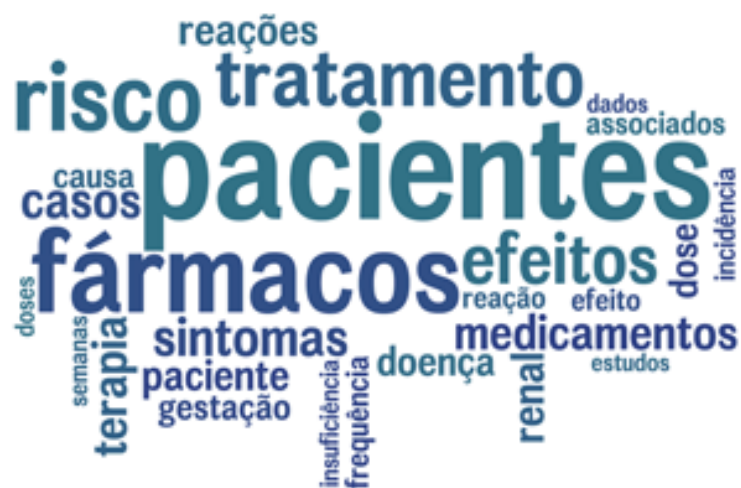
*Paradigma de Fischer & Ehrlich; Nascimento de inovações marcantes:
a bilionária classe das estatinas = universidade/empresa;*

LASSBio - UFRJ (www.farmacia.ufrj.br/lassbio): novo protótipo cardioativo;

INCT-INOFAR (www.inct-inofar.ccs.ufrj.br) A cadeia de inovação em fármacos, inovação radical & inovação incremental;
Considerações Finais: & Agradecimentos.



*O autor não tem
conflito
de interesses.*





Emil Fischer

1852-1919

1902



1908

Paul Ehrlich

1854-1915



O paradigma de Fischer-Ehrlich

LOCK & KEY
CONCEPT



1900

He postulated the existence of specific receptors, associated with cells or distributed in the blood

K Strebhardt & A Ullrich, Paul Ehrlich magic bullet concept: 100 years of progress, *Nature Rev. Cancer* **2008**, 8, 473

Structure-based DD

Macromolecula

Receptor

Desenho racional de fármacos

Fármaco

Molécula pequena

Ligand-based DD

One-molecule, one-target



Inovações farmacêuticas marcantes

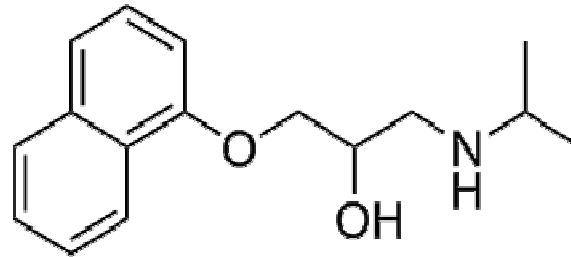
Século XX

1964

propranolol
 cimetidina
 captopril
 omeprazola

paclitaxel
lovastatina
 penicilina

1942



Paradigma inicial

Mono-alvo

século XX

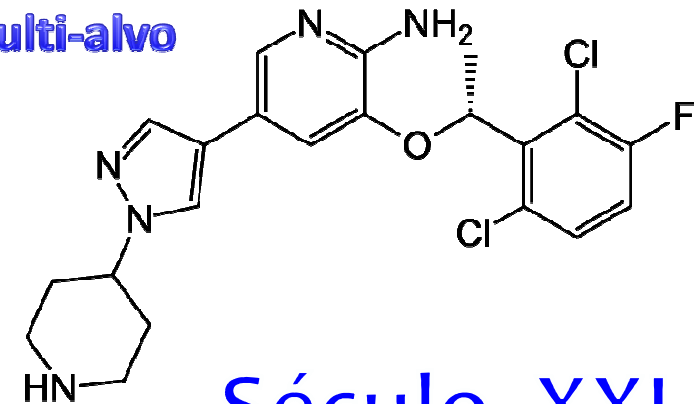
século XXI

2011

crizotinibe

Paradigma atual

Multi-alvo



Século XXI



New Insights for Multifactorial Disease Therapy: The Challenge of the Symbiotic Drugs

Eliezer J. Barreiro and Carlos Alberto Manssour Fraga



medicinal chemistry

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) Carlos A. M. Fraga de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, P.O. Box 68023, 21944-971, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.



Abstract: Some physiopathological processes involved in the genesis of diseases could suggest the necessity of designing bioligands or prototypes that aggregate, in only one molecule, dual pharmacodynamical properties, becoming able to be recognized by two elected bioreceptors. This approach can have distinct aspects and, when a novel ligand or a prototype acts in two elected targets belonging to the same biochemical pathway, e.g. arachidonic acid cascade, it receives the denomination of dual or mix agent. On the other hand, if these two targets belong to distinct biochemical routes and both are related to the same disease, we can characterize the agents able to modulate it as symbiotic ligands or prototypes. In the present work, we provide some examples and applications of the molecular hybridization concept for the structural design of new symbiotic ligands and prototypes, especially those applied in the treatment of chronic-degenerative disorders.



Key Words: Symbiotic drugs; molecular hybridization; multifactorial diseases; therapeutic innovation; drug design; dual compounds.



& “WHO has recently recognized that noncommunicable diseases such as cardiovascular, diabetes, cancer, respiratory and neurological disorders are now also a great emerging epidemic among the poor”

& AB Reitz, Future horizons in drug discovery research, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 80

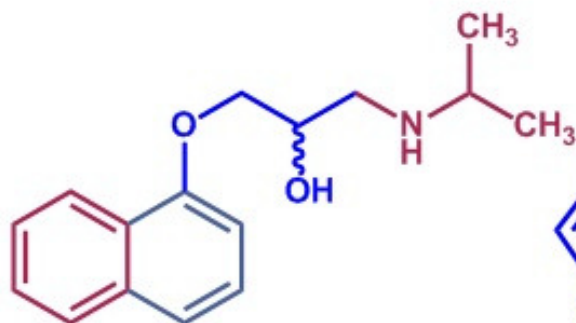
JL Medina-Franco, MA Giulianotti, GS Welmaker, RA Houghten, Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery, *Drug Discov Today* **2013**, 18, 495; S Reardon, A world of chronic disease, *Science* **2011**, 333, 558.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

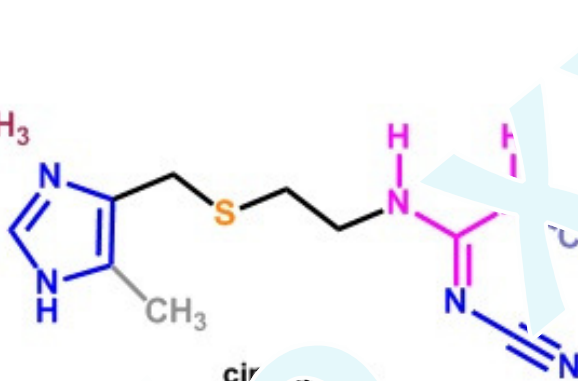




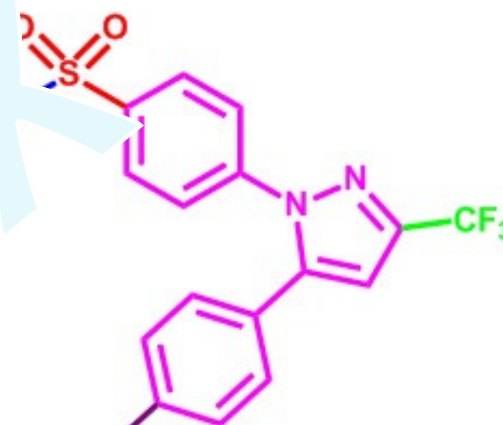
Inovações Terapêuticas



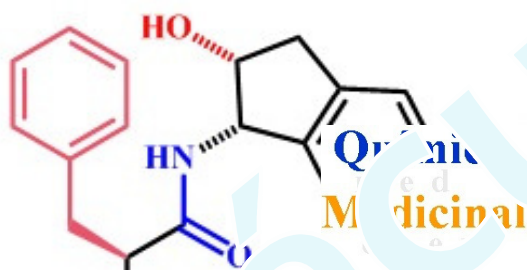
propranolol
1964



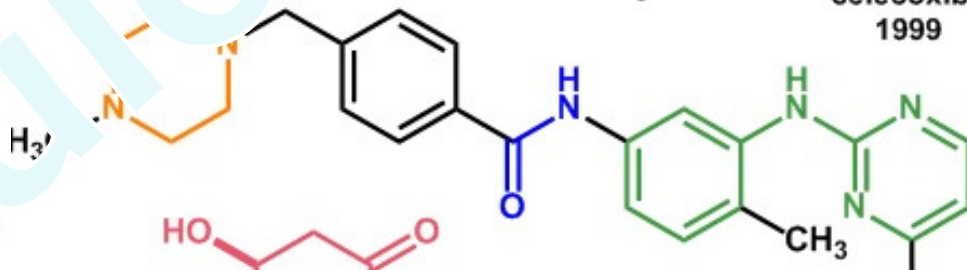
cirrus
1975



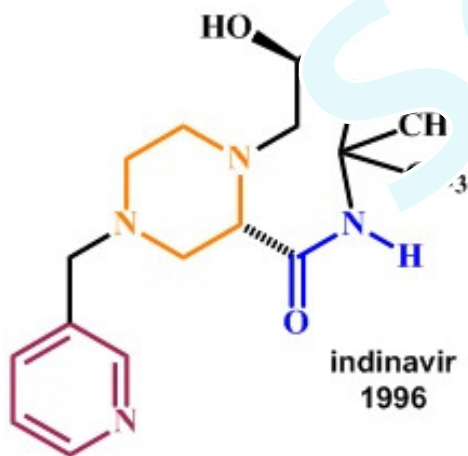
celecoxibe
1999



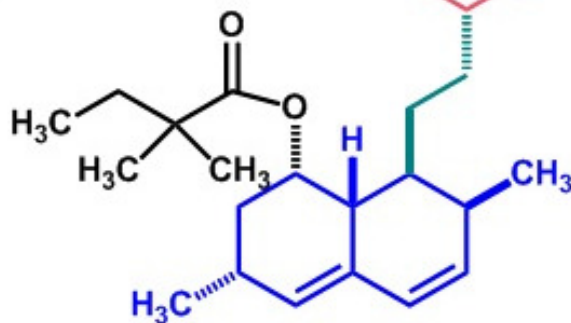
Química
e de
Medicinal



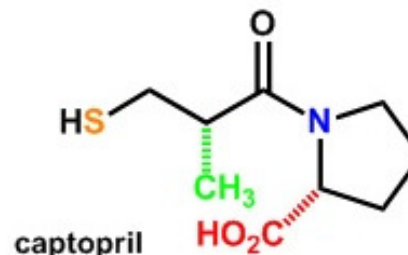
imatinibe
2001



indinavir
1996



simvastatina
1986

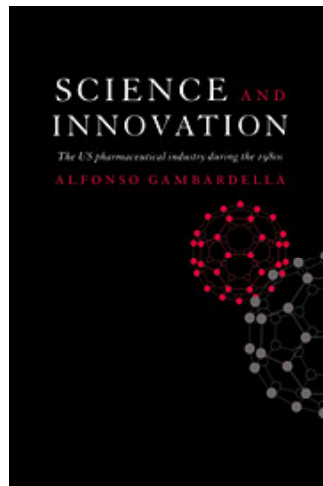


captopril
1987





Universidade Federal do Rio de Janeiro

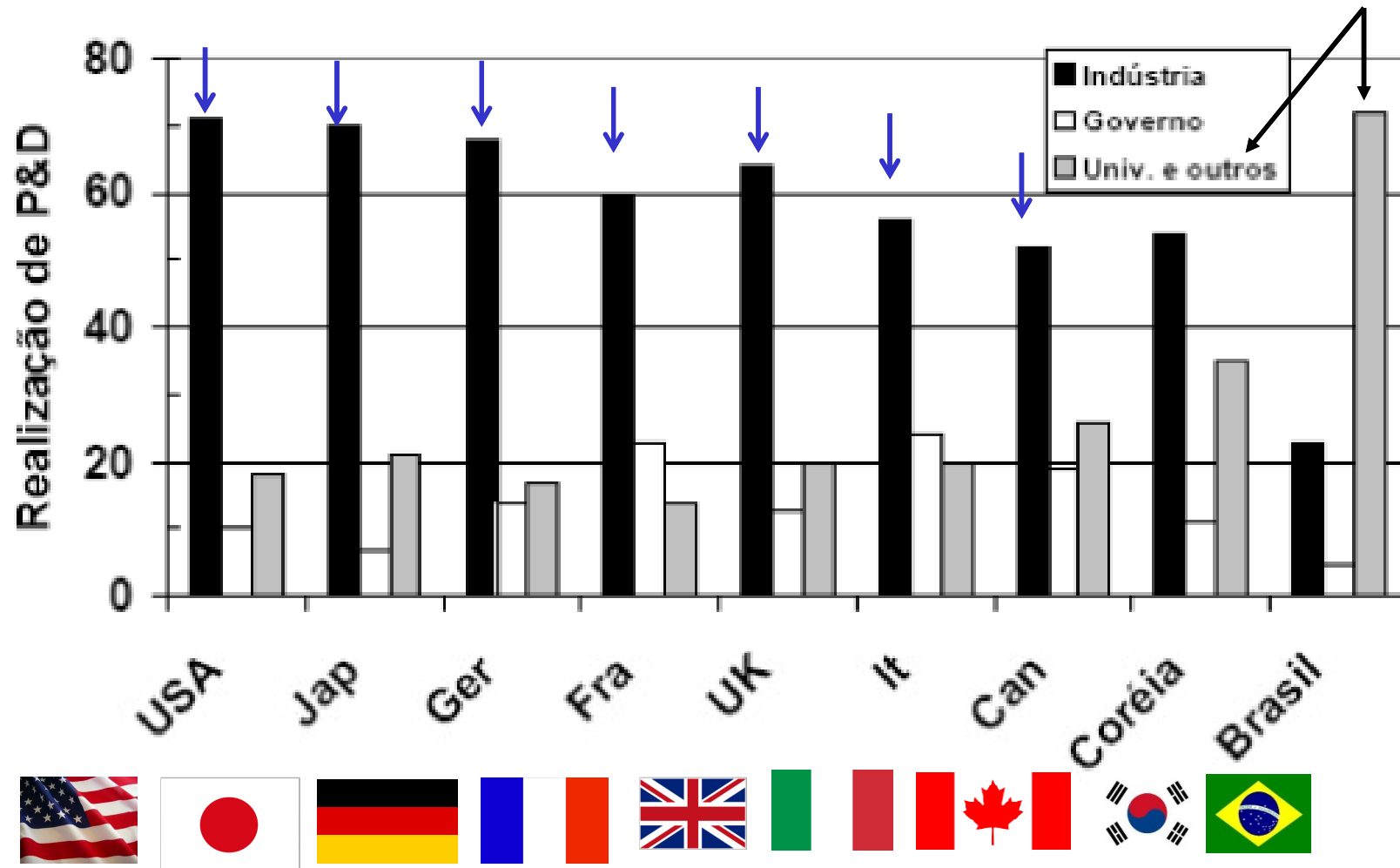


A inovação tecnológica é um dos processos mais dinâmicos da atividade industrial que gera riqueza. **ESTE** dinamismo é acentuado na inovação farmacêutica que depende da efetiva interação entre Ciência & Tecnologia.



A inovação em fármacos depende da pesquisa

Distribuição dos pesquisadores ativos em alguns países



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)



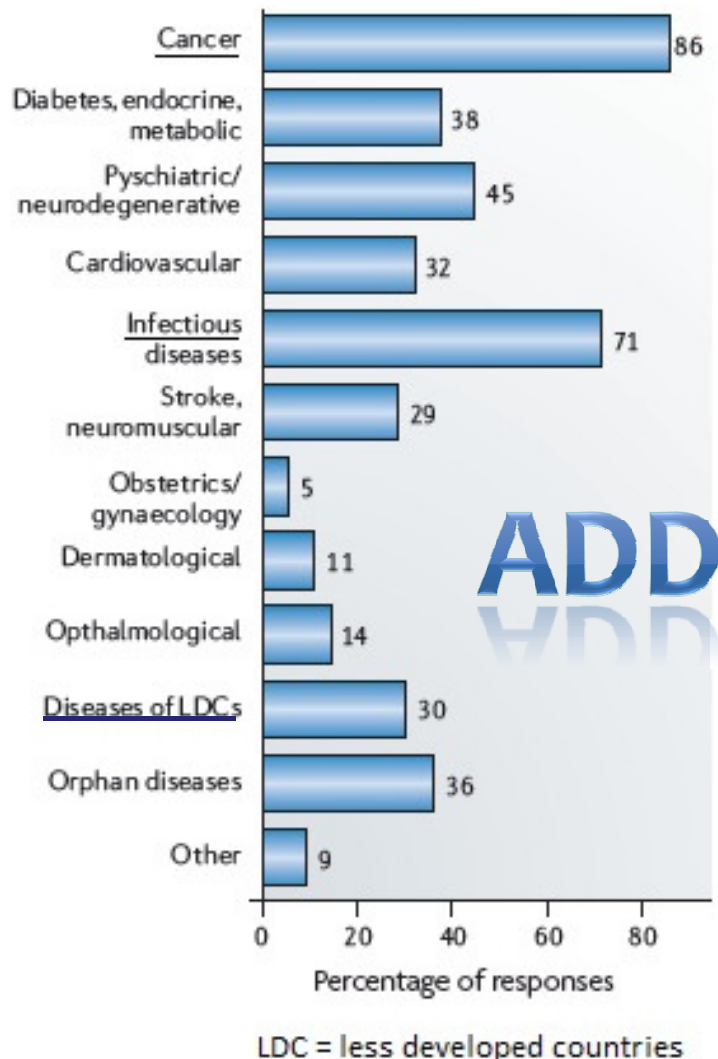
FROM THE ANALYST'S COUCH

US academic drug discovery

Stephen Frye, Marina Crosby, Teresa Edwards and Rudolph Juliano



Nature Rev. Drug Discov. **2011**, 10, 409



Os autores identificaram 78 ICT's envolvidas com o processo de *drug discovery* (DD): câncer (86%), doenças infecciosas (71%), SNC (45%), doenças metabólicas e endócrinas (38%), doenças orfãs (36%), doenças cardiovasculares (32%)

Vários alvos: PK's, GPCR's

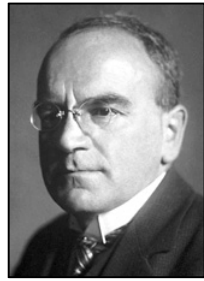
Inter-alia: DM Hurin, Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths, *ACS Med Chem Lett* **2013**, 4, 313;
 CJ Tralau-Stewart et al., Drug Discovery: New models for industry-Academic partnerships, *Drug Discov. Today* **2009**, 14, 95; PG Wyatt, The emerging academic drug-discovery sector, *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 1013;



Universidade Federal do Rio de Janeiro



Uma inovação bilionária: as estatinas



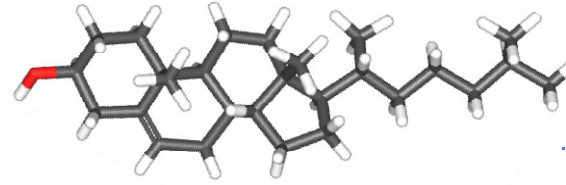
Heinrich Wieland
1877-1957

1927

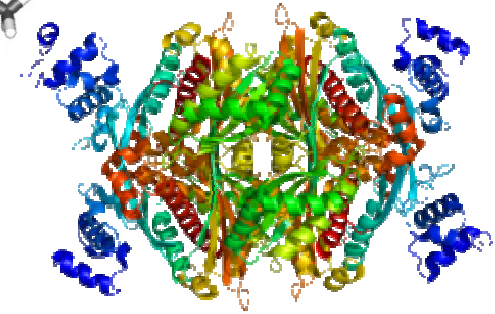


Adolf Windaus
1876-1959

1928



colesterol



HMGCoAR

Inovação Terapêutica



1964



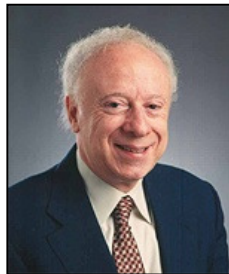
Konrad Bloch
1912-2000



Feodor Lynen
1911-1979

1985

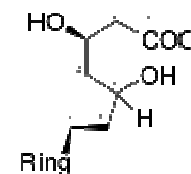
LDL



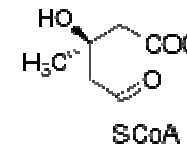
Joseph L. Goldstein Michael S. Brown
University of Texas, Dallas



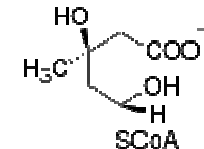
John Cornforth
1975



HMG CoA Reductase Inhibitor



HMG CoA



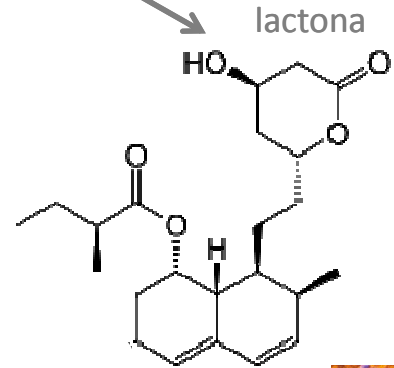
Mevaldyl CoA transition state intermediate

A. Endo, *J Med Chem*
1985, 28, 1

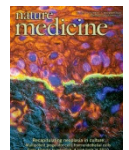


Akira Endo

Albert Lasker Award
for Clinical
Medical Research, 2008*



mevilonina



* A Endo, A gift from nature: the birth of the statins, *Nature Medicine* 2008, 14, 26



Roy Vagelos

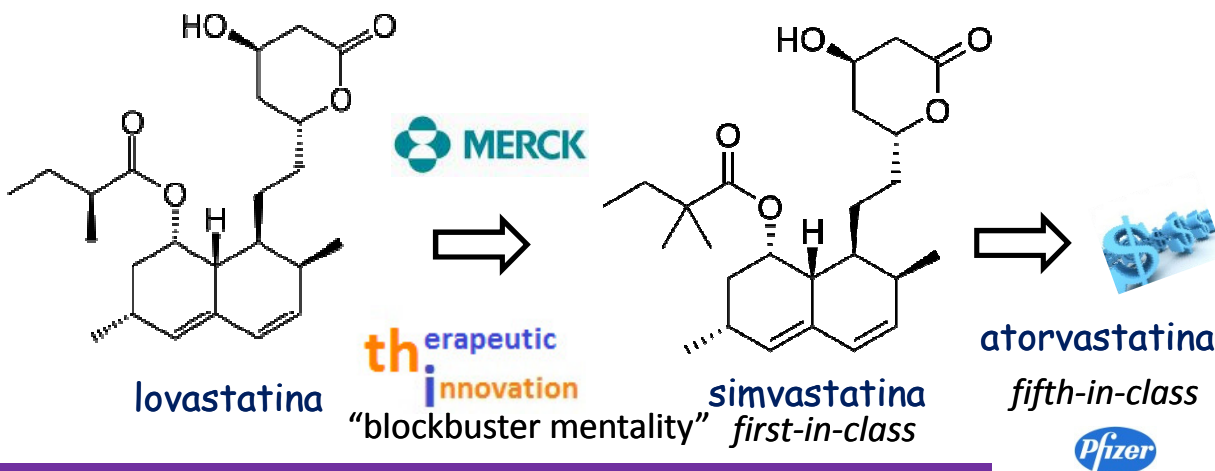


Arthur A Patchett

Alfred Burger Award 2002



J. Med. Chem. 1986, 29, 849



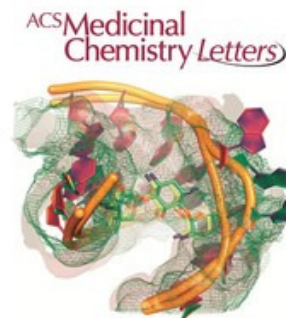
> 35 milhões de pessoas usaram estatinas

Julho de 1976 – Dr Roy Vagelos, Presidente da Merck Research Laboratories, assina confidentiality agreement com Sankyo e tem acesso a amostras de compactina & a dados experimentais. Pesquisadores da Merck, EUA, liderados por Alfred W. Alberts confirmam os resultados e Arthur A Patchet, então diretor do departamento *New Lead Discovery* da Merck constrói o programa de estatinas, que logra o isolamento da lovastatina, em fevereiro de 1979, do fungo *Aspergillus terreus*. A estrutura foi elucidada por Albers-Schönberg e se mostrou similar à compactina.

Em **1982**, o US Food and Drug Administration aprova a simvastatina (Zoccor[®]), primeira estatina (*first-in-class*) no mercado farmacêutico.

Química medicinal
Medicinal chemistry
↓
ZOCOR[®] (SIMVASTATIN)

A descoberta da lovastatina



Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths

Donna M. Huryn*

Department of Pharmaceutical Sciences, University of Pittsburgh, 712 Salk Hall, 3501 Terrace Street, Pittsburgh, Pennsylvania 15261, United States

medicinal chemistry



Inter-alia: S Laufer, U Holzgrabe, D Steinhilber, Drug Discovery: A modern decathlon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4072; H Wild, C Huwe, M Lessl, Collaborative Innovation — Regaining the Edge in Drug Discovery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2684; W L Jorgensen, Challenges for Academic Drug Discovery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11680; S Frye et al., US Academic Drug Discovery, *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, *10*, 409; C J Tralau-Stewart et al., Drug Discovery: New models for Industry-Academic partnerships, *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 95; PG Wyatt, The emerging academic drug discovery sector, *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1013.

“ Without a doubt, a university has a number of unique characteristics that could contribute to making it an ideal environment where drug discovery & medicinal chemistry activities can thrive...There is no doubt that academia can play an important role in drug discovery”

ACS Med. Chem. Lett. **2013**, *4*, 313



med chem
Química Medicinal

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Cidade Universitária, ilha do Fundão,
Rio de Janeiro, RJ



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Pharmacology
Farmacologia

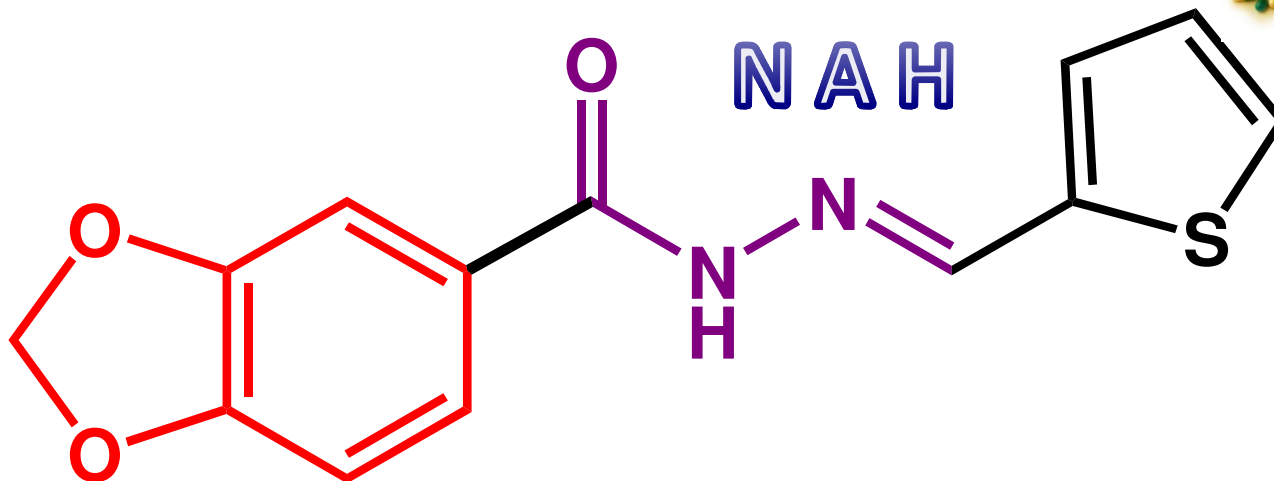
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas Criado em 19/04/1994





Universidade Federal do Rio de Janeiro

Química
m e d
Medicinal
c h e m



1999 LASSBio-294



Laboratório de Avaliação e Síntese

Patente obtida

United States Patent 7,691,238
August 15, 2006

Thienylhydrazone with digitalis-like properties (positive inotropic effects)

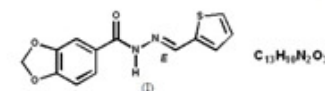
Abstract

The invention discloses a compound having the formula (I) wherein R.sub.1 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, unsubstituted phenyl, and substituted phenyl; R.sub.2 is selected from the group consisting of H, alkene, un-substituted phenol, and substituted phenyl, and pharmaceutically acceptable salts thereof, having digitalis-like properties. The invention further discloses a novel method to synthesize 3,4-methylenedioxybenzoyl-2-thienylhydrazone (LASSBio-294). LASSBio-294 produces positive inotropic effect on cardiac and skeletal muscle. The invention is useful for the treatment of congestive heart failure and muscle fatigue. It lacks toxic effects seen in digitalis glycosides.

Inventors: Sudo; Roberto Takashi (Rio de Janeiro, BR), Albuquerque; Edson X. (Baltimore, MD), Barreiro; Eliezer J. (Rio de Janeiro, BR)

Filed: June 21, 2000
PCT Filed: June 21, 2000
PCT No.: PCT/US00/17024
371(c)(1),(2),(4) Date: April 08, 2004
PCT Pub. No.: WO00/78754
PCT Pub. Date: December 28, 2000

The invention includes the novel chemical compound having the formula (I)



SUMMARY OF THE INVENTION

There is a great medical need for drugs to treat congestive heart failure. Congestive heart failure is an important cause of mortality and morbidity in the U.S.: over 2.5 million patients are currently diagnosed. Compounds derived from digitalis, which are in the class of cardiac glycosides, are the primary drugs used in the treatment of congestive heart failure, particularly systolic dysfunction. However, digitalis ameliorates congestive heart failure by producing a positive inotropic effect. A positive inotropic agent strengthens the contractility of muscular tissue. Digitalis-derived drugs have the defect of being cardio-toxic and neuro-toxic at doses just above their therapeutic range (Hardman, J. G. and Limbird, L. E., The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 9 sup th ed. McGraw-Hill New York, 1996, chapter 34). There is a need for drugs that can treat congestive heart failure and are less toxic near their therapeutic range.

- 187 publicações (1994-2013; Scopus); índice $h = 26$ (ca. 20, LASSBio-294);
- > 100 dissertações & teses concluídas; 17 depósitos de patentes; 1 patente concedida;
 - Quimioteca = 1854 compostos bioativos originais!



Google

Web Imagens Shopping Mais Ferramentas de pesquisa

Aproximadamente 12.800 resultados (0,28 segundos)

LASSBio-294 - Redetec

www.redetec.org.br/inventabrasil/barreiro.htm

Estamos falando do LASSBio-294, um fármaco desenvolvido pelo Laboratório de Avaliação de Substâncias Bioativas (LASSBio) da Universidade Federal do ...

CYP1A2-mediated biotransformation of cardioactive 2-thienylidene ...

www.sigmaaldrich.com/catalog/papers/21144625 Traduzir esta página

The identification of this isoform in the LASSBio-294 in the clearance of LASSBio-294 (4) oxidation was performed by the use of selective CYP inhibitors or ...

The new compound, LASSBio 294, increases the contractility of ...

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588115 Traduzir esta página

de RT Sudo - 2001 - Citado por 18 - Artigos relacionados
A new compound designated as LASSBio 294 (L-294), 3,4-methylenedioxybenzoyl-2-thienylhydrazone, was synthesized as an alternative therapeutic for ...

Braga RC. Determination of the cardioactive prototype LASSBio-294 ...

pubget.com/paper/21440401 Traduzir esta página

Braga RC. Determination of the cardioactive prototype LASSBio-294 and its metabolites in dog plasma by LC-MS/MS: Application for a pharmacokinetic study.

LASSBio-294. A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity ...

ajh.oxfordjournals.org/content/23/11/1220.abstract Traduzir esta página

de DG Costa - 2010 - Citado por 3 - Artigos relacionados
Methods LASSBio-294 (2mg/kg) or vehicle (dimethyl sulfoxide) was administered ...
LASSBio-294 treatment also reduced the nuclear density, collagen volume ...

Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in ...

onlinelibrary.wiley.com Vol 135 Issue 1 Traduzir esta página

de CLM Silva - 2002 - Citado por 24 - Artigos relacionados
29/01/2009 - Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in rat aorta ... LASSBio 294 induced a concentration-dependent relaxation of ...

Full Article - Wiley Online Library

onlinelibrary.wiley.com Abstract Traduzir esta página

de RT Sudo - 2001 - Citado por 18 - Artigos relacionados
29/01/2009 - A new compound designated as LASSBio 294 (L-294), ... Figure 1.
Retrosynthetic analysis for preparation of LASSBio-294 (L-294) from safrão.



Candidato a novo fármaco cardioativo; vasodilatador, com efeitos inotrópicos positivos; sem toxicidade crônica; com propriedades PK adequadas; ativo po; estável ao metabolismo; rota de síntese escalonável; novo mecanismo farmacológico dual, útil ao tratamento de doenças crônicas multifatoriais.



Patente (USPTO)# 7.091.238 (15/08/2006)



US 20080275105A1



(19) **United States**
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2008/0275105 A1**
 Fraga et al. (43) **Pub. Date: Nov. 6, 2008**

(54) **SELECTIVE MUSCLE RELAXANT AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS**

(75) Inventors: **Carlos Alberto Manssour Fraga**, Rio de Janeiro (BR); **Eliezer de Jesus de Lacerda Barreiro**, Rio de Janeiro (BR); **Arthur Eugen Kummerle**, Rio de Janeiro (BR); **Alexandre Godinho Silva**, Rio de Janeiro (BR); **Roberto Takashi Sudo**, Rio de Janeiro (BR); **Gisele Zapata-Sudo**, Rio de Janeiro (BR)

Correspondence Address:
SMITH, GAMBRELL & RUSSELL
 SUITE 3100, PROMENADE II, 1230 PEACHTREE STREET, N.E.
 ATLANTA, GA 30309-3592 (US)

(73) Assignee: **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO** UFRJ, Ilha do Governador (BR)

(21) Appl. No.: 11/573,914

(22) PCT Filed: Aug. 19, 2005

(86) PCT No.: PCT/BR05/00168

§ 371 (c)(1),
 (2), (4) Date: **Feb. 19, 2007**

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 20, 2004 (BR) P1040.3363-9

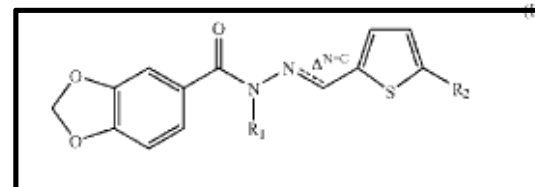
Publication Classification

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/381 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)

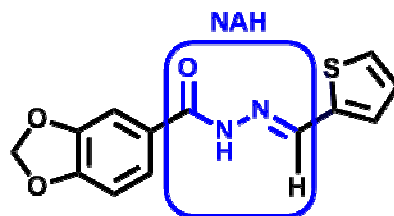
(52) **U.S. Cl.** 514/444; 549/60

(57) **ABSTRACT**

This invention refers to substances able to cause selective muscle relaxation, pharmaceutical compositions containing such compounds and their use in the treatment of muscle tissue diseases, with such compounds complying with the general formula (I).



Segunda geração de agentes cardioativos



LASSBio-294



LASSBio-785
 LASSBio-897
 LASSBio-1029
 LASSBio-1289



Consulta à Base de Patentes - Resultado da Pesquisa

RESULTADO DA PESQUISA (27/08/2011 às 07:21:27)



Processo	Depósito	Título
① PI0806985-9	16/10/2008	DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS, PROCESSO DE PRODUÇÃO DE COMPOSTOS N-ACILIDRAZÔNICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS, USOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO
② PI0711519-9	20/09/2007	DERIVADOS IMIDAZO [1,2-a] PIRIDÍNICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO
③ PI0705051-8	31/05/2007	USO DE COMPOSTOS QUINOXALÍNICOS ACILIDRAZÔNICOS, E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS, NO TRATAMENTO DE QUADROS INFLAMATÓRIOS, DOR AGUDA E CRÔNICA
④ PI0601885-8	15/05/2006	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ANTIINFLAMATÓRIA E ANALGÉSICA CONTENDO DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS DO SAFROL, USO, E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO
⑤ PI0502016-6	03/06/2005	COMPOSTO UREÍDICOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEU USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

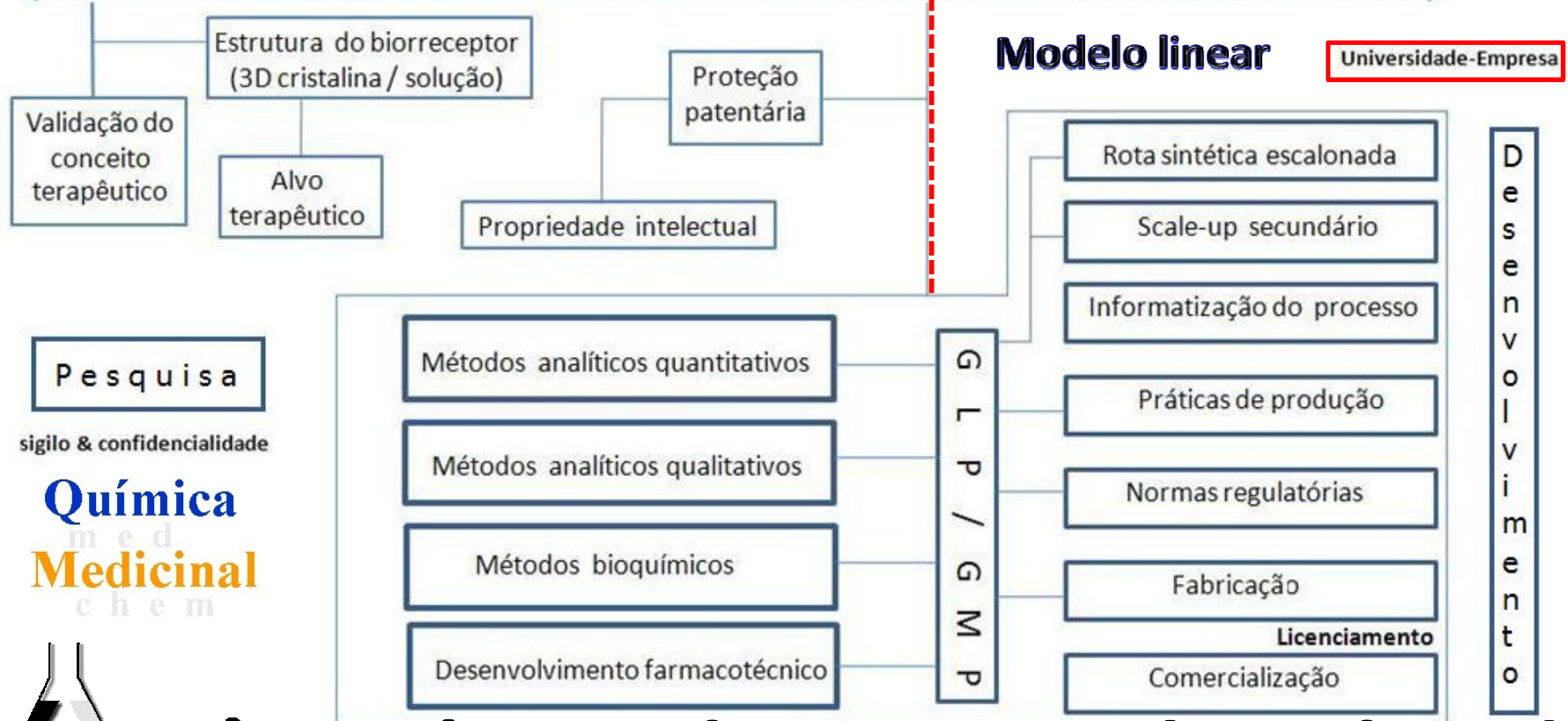
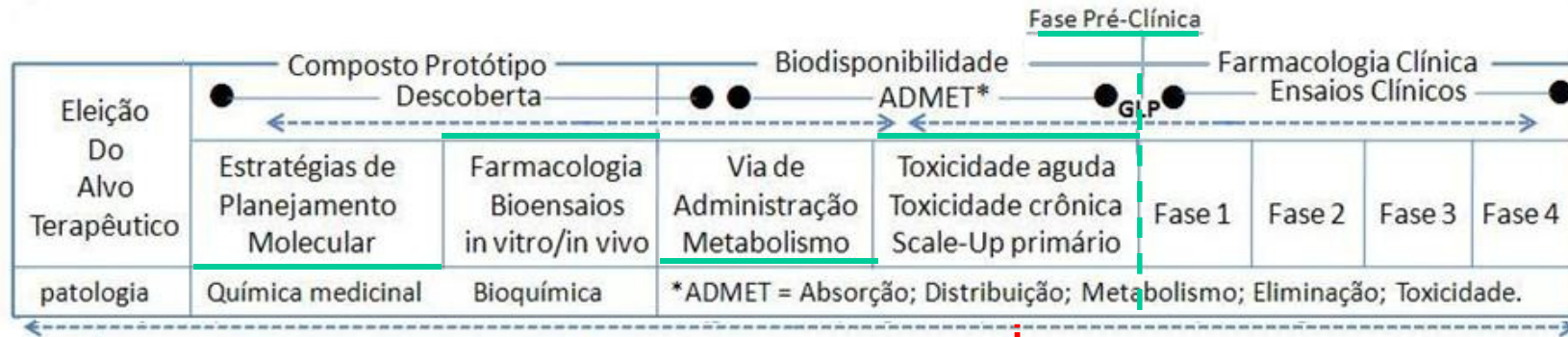
- WO2012145808-A1 2012-P06196
Título: Preparing atorvastatin calcium involves reacting methyl 4-methyl-3-oxopentanoate with excess aniline in presence of catalyst to give 4-methyl-3-oxo-N-phenylpentanamide that is condensed with benzoic aldehyde in presence of catalyst
Depositante: UNICAMP UNIV ESTADUAL CAMPINAS, UNIV FEDERAL RIO DE JANEIRO UFRJ
Inventor(es): DIAS L C, VIEIRA A S, BARREIRO E J D L
- WO2010043010-A1; BR200806985-A2 2010-E47755
Título: New N-acyl hydrazine derivatives for preparing pharmaceutical composition for preventing and treating e.g. diseases and dysfunctions related to nitric oxide synthesis, are provided such that they induce muscle relaxation in mammals
Depositante: UNIV RIO DE JANEIRO
Inventor(es): BARREIRO E J D L, BEIRAI H J V, FRAGA C A M, et al.
- WO2007131310-A1; WO2007131310-B1; BR200601885-A 2008-D01031
Título: Pharmaceutical composition useful in the preparation of a curative or prophylactic drug for inflammatory disturbances and/or hyperalgesia in mammals comprises 6-nitro-N'-arylmethylidene-1,3-benzodioxol-5-carbohydrazide nucleus
Depositante: UNIV FEDERAL RIO DE JANEIRO UFRJ
Inventor(es): FRAGA C A M, BARREIRO E J D L, DUARTE C D M, et al.
- WO2006039767-A1; EP1809604-A1; AU2004324030-A1; ... 2006-284551
Título: New piperidinic derivatives are acetylcholinesterase inhibitors, useful to treat e.g. memory dysfunction, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and myasthenia gravis
Depositante: UNIV FEDERAL RIO DE JANEIRO UFRJ, UNIV ESTADUAL PAULISTA UNESP, VIEGAS C, et al.
Inventor(es): VIEGAS C, DA SILVA BOLZANI V, DE LACERDA BARREIRO E, et al.





A cadeia de inovação em fármacos

Universidade Federal do Rio de Janeiro



Pesquisa

sigilo & confidencialidade

Química
med
Medicinal
chem



...é complexa e interdisciplinar!



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Articular competências...



... INCT-INO FAR



Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia
de Fármacos e Medicamentos



inofar

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br



Universidade Federal do Rio de Janeiro



instituto nacional de Fármacos e Medicamentos
de ciência e tecnologia

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br



Project CNPq 573.564/2008-6

- Home
- INCT-INOVAR
- Team
- Scientific adviser board (SAB)
- Research groups
- Research people
- Useful articles
- Publications
- Meetings
- Vídeos



A missão do INCT-INOVAR

- Organizar as competências científicas nacionais em uma rede efetiva de pesquisa em fármacos;
- Apoiar projetos de pesquisa científica multi-institucionais voltados para novos fármacos;
- Contribuir para a inovação incremental e radical em novos fármacos e genéricos;
- Estudar e desenvolver a síntese total de genéricos, intermediários avançados e matérias-primas;
- Contribuir para a formação científica qualificada de pessoal em química medicinal & farmacologia;
- Promover a divulgação das ciências dos fármacos e dos medicamentos, assim como seu uso racional e seguro;



Parcerias Estratégicas para Inovar

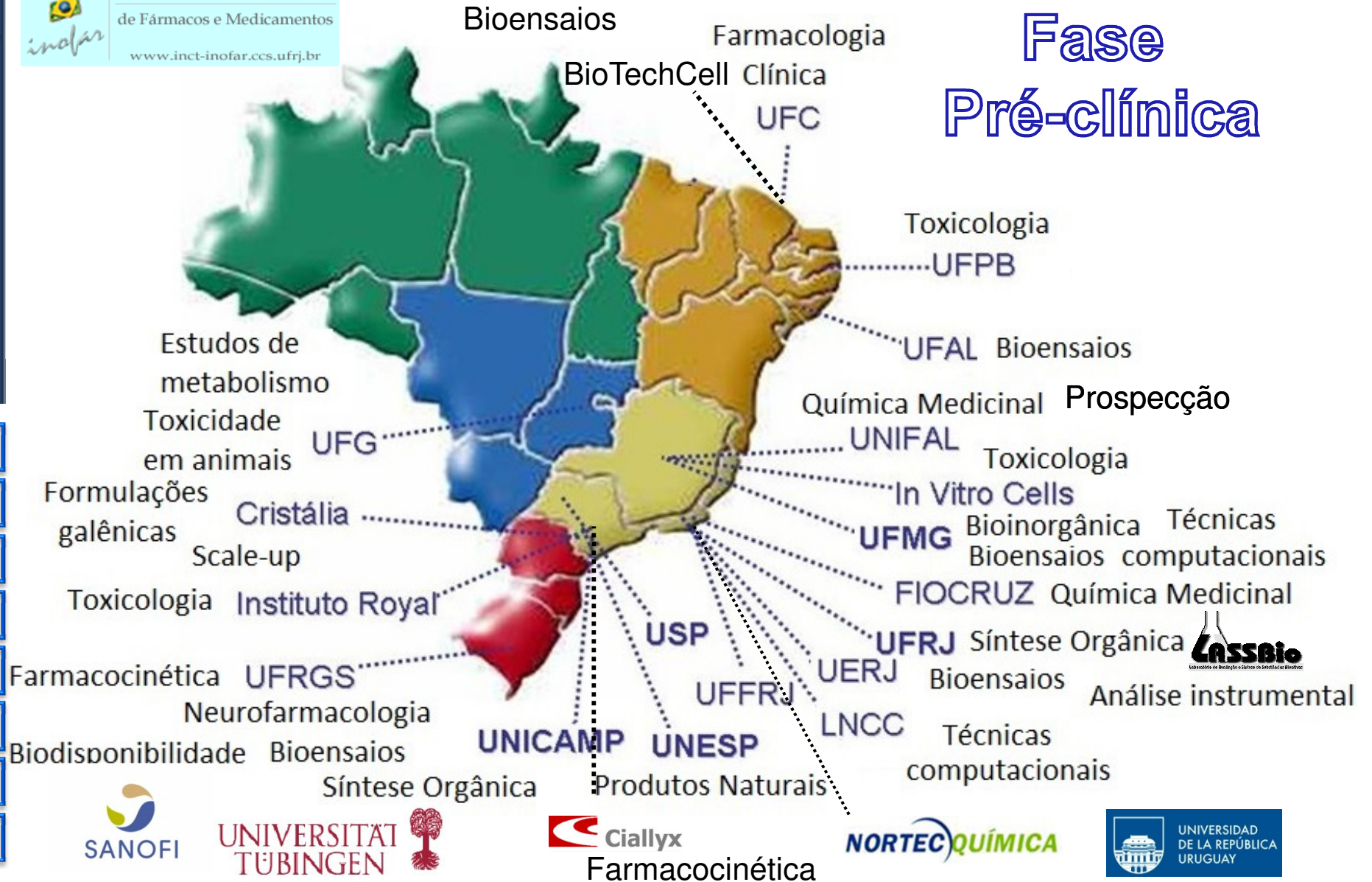


Universidade Federal do Rio de Janeiro

INCT

 Instituto Nacional de
 Ciência e Tecnologia
 de Fármacos e Medicamentos
www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

Fase Pré-clínica





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

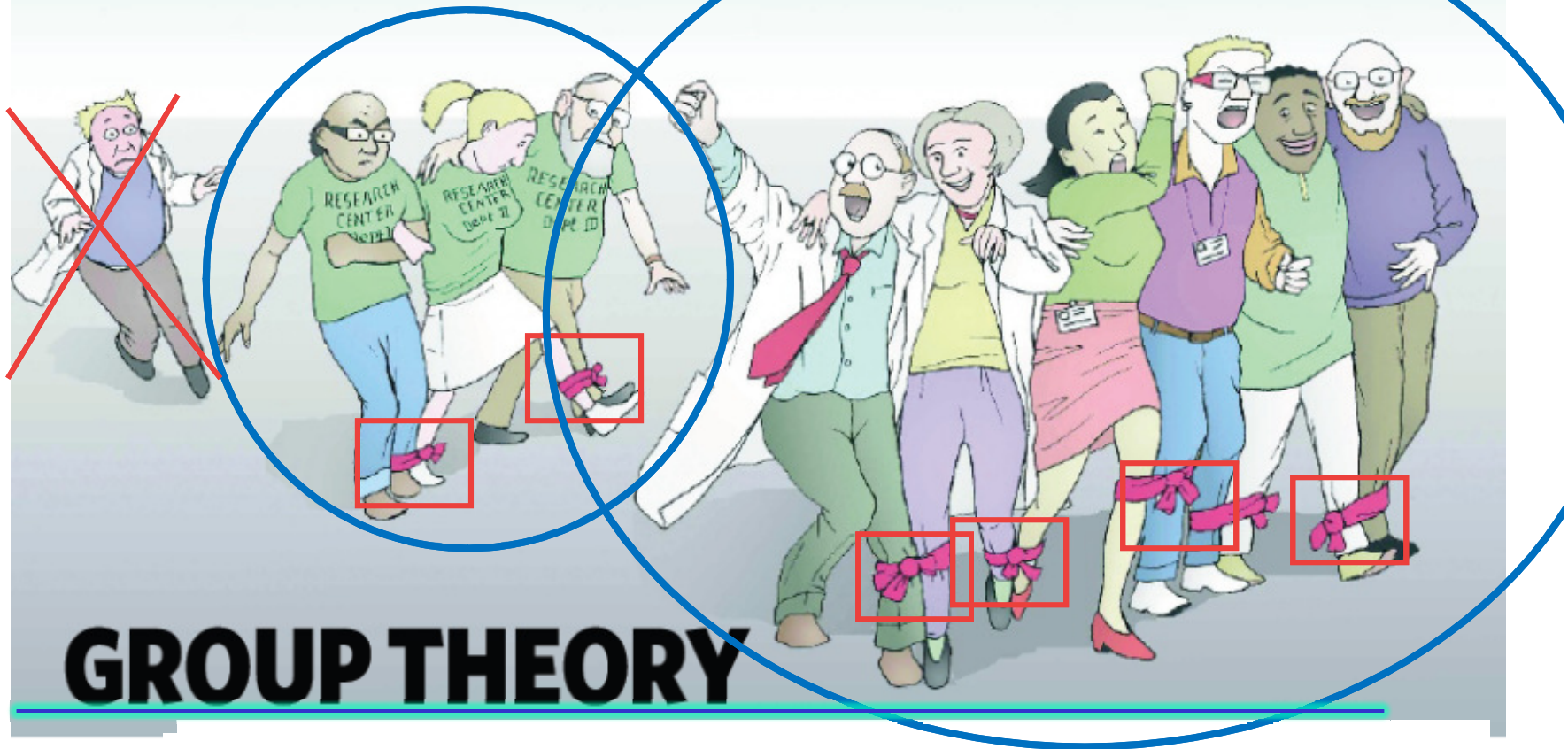


Universidade Federal do Rio de Janeiro

NEWS FEATURE

NATURE|Vol 455|9 October 2008

What makes a successful research team?

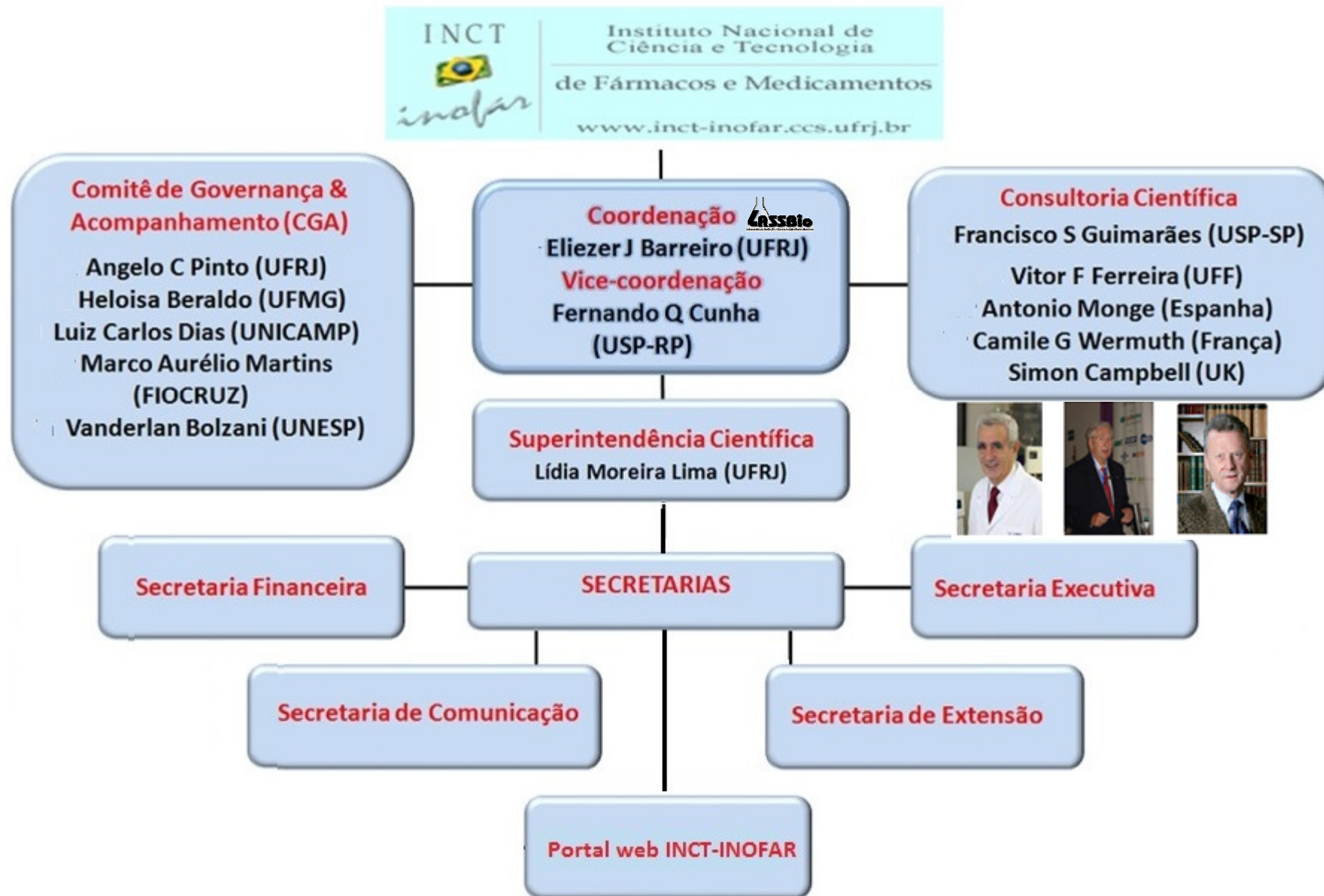


W Masona, D J Watts, Collaborative learning in networks, *PNAS* **2012**, 109, 764; M Williams, Productivity Shortfalls in Drug Discovery: Contributions from the Preclinical Sciences?, *JPET* **2011**, 336, 3; R Guimera, B Uzzi, J Spiro, L A N Amaral, Team Assembly Mechanisms Determine Collaboration Network Structure and Team Performance, *Science* **2005**, 308, 697.





Estrutura organizacional





A indústria farmacêutica mundial está enfrentando uma grande mudança estrutural



IN FOCUS NEWS



2011

PHARMACEUTICALS

Traditional drug-discovery model ripe for reform

Academic researchers set to play much greater role in pharmaceutical development.

BY DANIEL CRESSEY

With drug pipelines running dry and a slew of blockbuster medicines about to lose patent protection, the voices arguing that the traditional drug-development process is too expensive and inefficient to survive are getting louder.

Employing thousands of in-house scientists to develop drug candidates from scratch has turned into a billion-dollar gamble that simply isn't delivering enough profitable products to market. Bernard Munos, founder of the Inno-Think pharmaceutical policy research group in Indianapolis, Indiana, is not alone in believing that the next three years "will probably see an implosion of the old model" of drug discovery.

So what comes next? Cutbacks, certainly: witness Pfizer's dramatic announcement early last month that it will soon close its research site at Sandwich, UK, and slice roughly US\$1.5 billion from its proposed 2012 research and development spend (see *Nature* 470, 154; 2011).



HULTON-DEUTSCH/COORBIS

The kit may have improved, but the in-house drug discovery model has changed relatively little.

Nature 2011, 471, 17

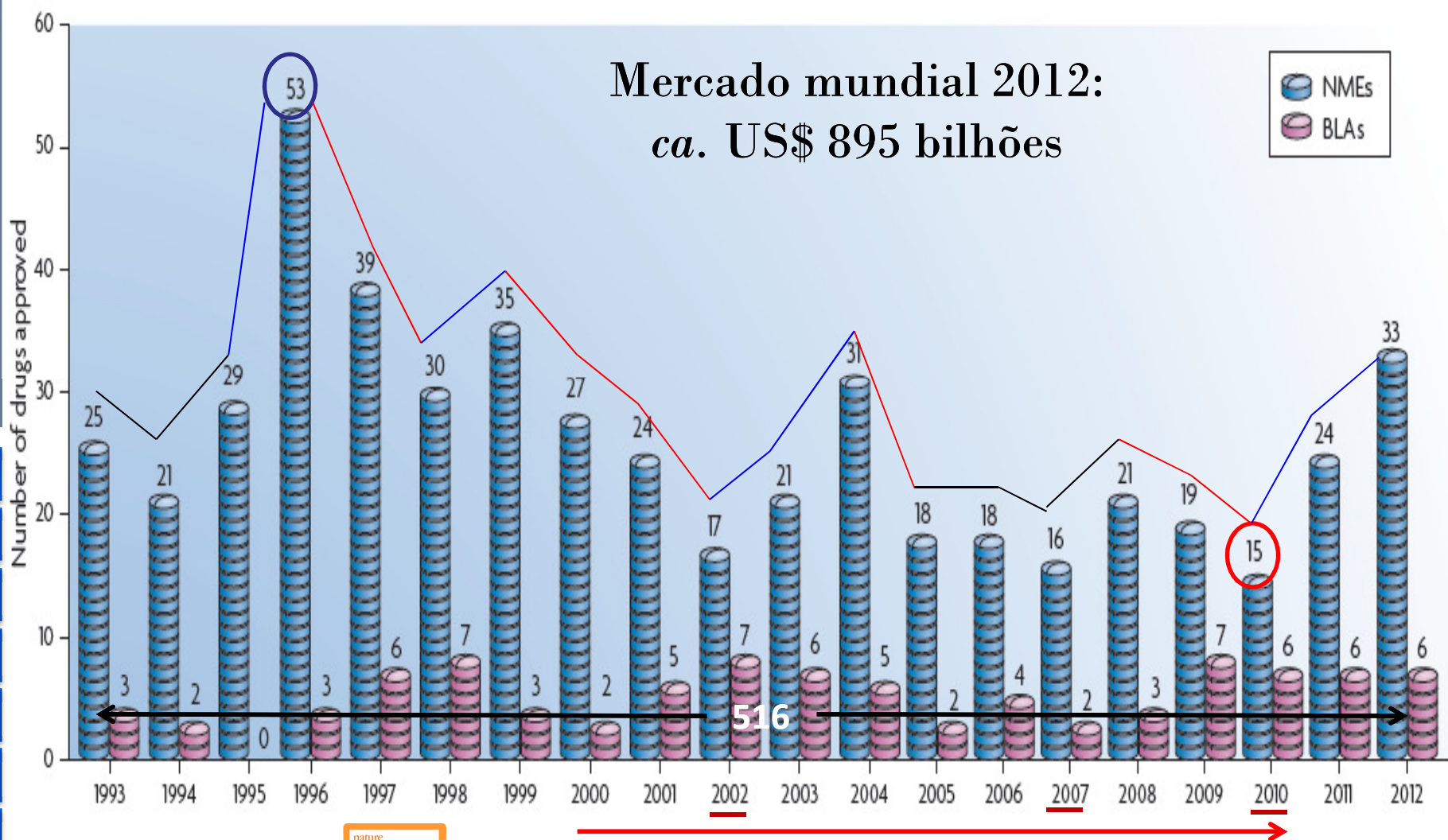
A indústria farmacêutica mundial – Big Pharma - está adotando a inovação aberta!



Universidade Federal do Rio de Janeiro



Novas entidades moleculares 1993-2012



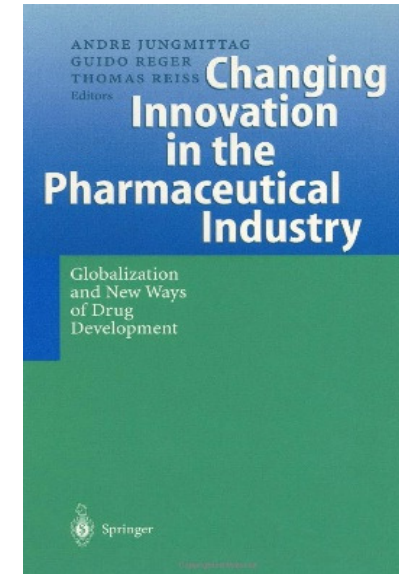
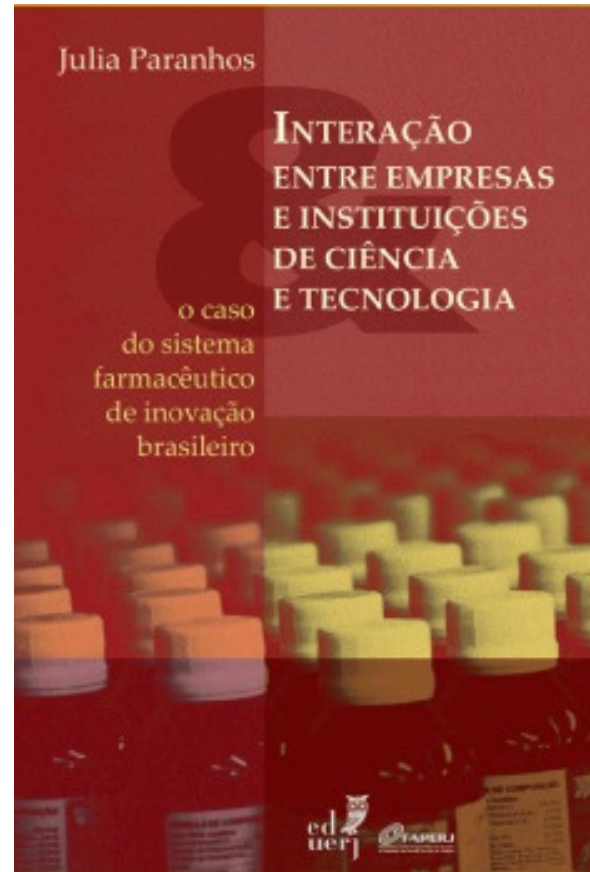
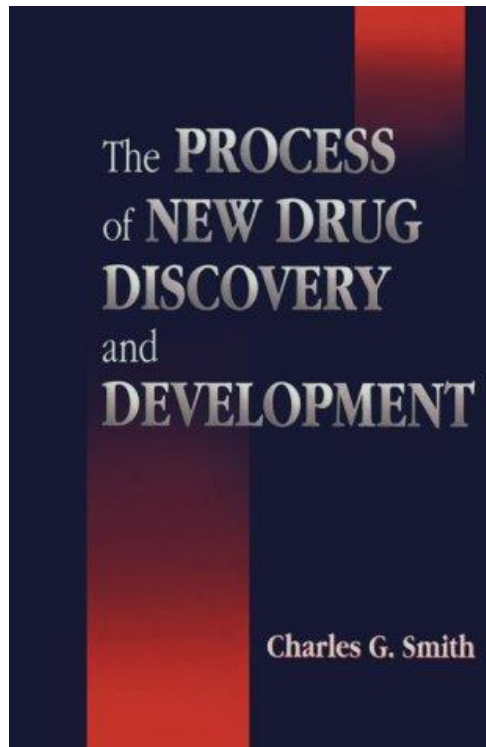
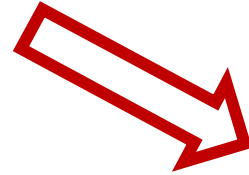
A. Mullard, 2012 FDA drug approvals, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, 12, 87.



INOVAÇÃO FARMACÊUTICA



= *INVENÇÃO*



COMPETITIVIDADE, CRIATIVIDADE & CAPACIDADE !



Inovação Radical



Estudos dos efeitos
antiinflamatórios de
LASSBio-873
Laboratório da
Inflamação
FIOCRUZ, RJ

Descoberta de novos
candidatos a fármacos
anti-câncer desenhados
como **análogos da
combretastatina A4**
LASSBio-UFRJ / FM-UFC
BR 10 2012 007619 5

Atividade leishmanicida
de novos derivados *N*-
acilidrazônicos e análogos
ICB-UFAL / LASSBio-UFRJ
BR 10 2012 019095 8



Novos derivados *N*-
fenilpiperazínicos
neuroativos como
protótipos de **fármacos
antipsicóticos**
FF-UFRGS / LASSBio-
UFRJ

Novos agentes anti MAPK p38
como candidatos a **fármacos
antiinflamatórios**
Fiocruz/ LASSBio-UFRJ
WO2012054996

Termos de confidencialidade em vigor com diferentes empresas farmacêuticas.



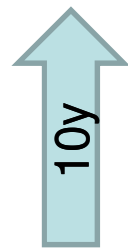
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Inovação Incremental



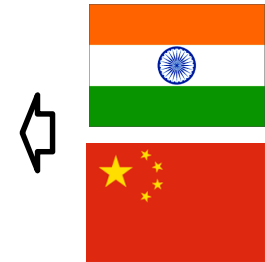
Fármacos genéricos
(Lei nº 9787 de 10/02/1999)



Os fármacos genéricos
no Brasil, em 2012:
23,5% do mercado



Insumo
farmacêutico
ativo (IFA's)



Mercado farmacêutico brasileiro é o sétimo do mundo = ca. R\$ 54 bi (2013)(!)



Inovação Incremental



Lei nº 9787/99



o INCT-INOVAR estudou a síntese de distintos fármacos genéricos e que representem futuras oportunidades de negócios | Neste contexto a síntese da atorvastatina (1), fármaco líder em vendas na história dos medicamentos, do inibidor de tirosina-quinase (TK), sunitinibe (2) e mais recentemente da fluoxetina (3).



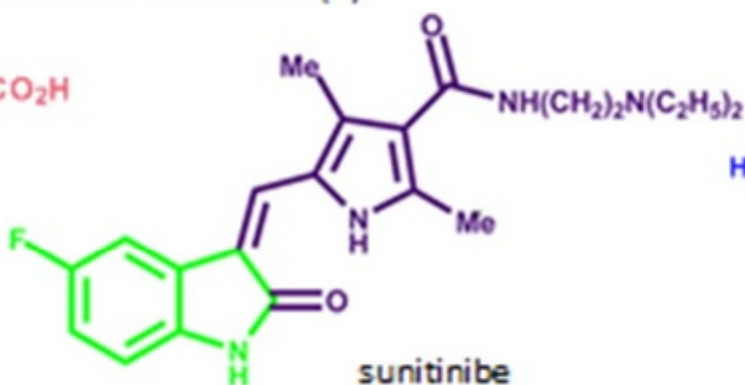
Agência UFRJ de Inovação
Tecnologias desenvolvidas em transferência



Síntese convergente em 11 etapas.
Rendimento global: 19 %
PI 018110015039 (2011)
WO2012145808 A1 (2012)

Prof Luis Carlos Dias & Dr Adriano S Vieira

INPI Protocolo de depósito 018110015039

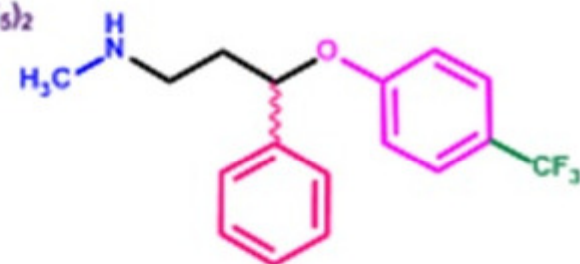


Síntese linear em 6 etapas.
Rendimento global: 35%

Prof Angelo da Cunha Pinto
Dr Bárbara Vasconcelos da Silva



Total de vendas dos tinibes:
US\$ 18,5 bi (EUA, 2009)

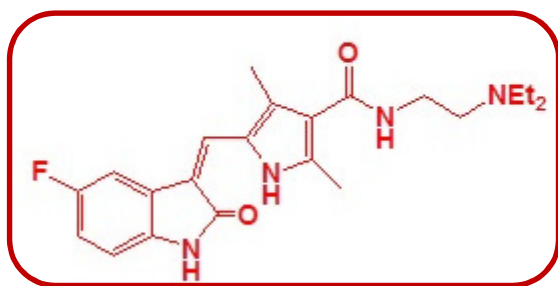
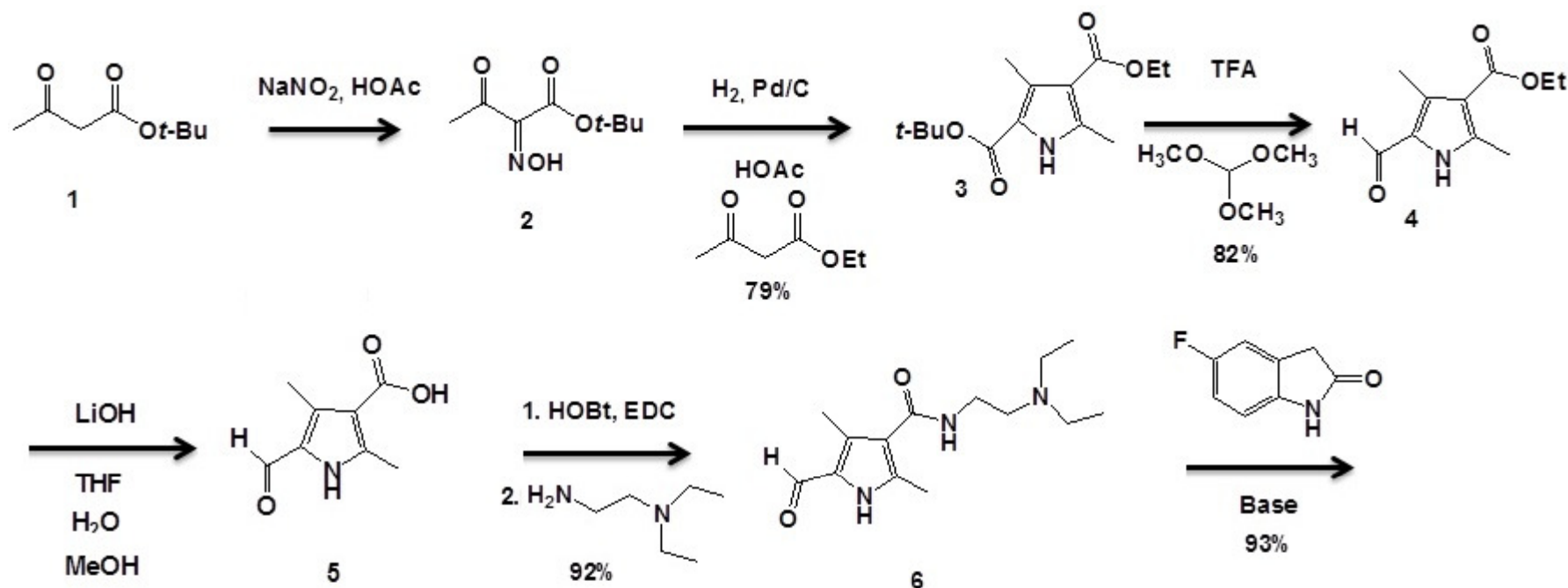


Síntese linear em 4 etapas
Rendimento global: 51%

Importações	2009	2010
R\$	1.603K	2.289K

O mercado de genéricos no Brasil em 2013 = 23,5%

Síntese total do sunitinibe*



sunitinibe

Síntese total em 6 etapas consecutivas

ca. 30% rendimento global

Escala de bancada (ca. 3,0 g)

Elevado nível de verticalização

* A. C. Pinto & B. V da Silva, Instituto de Química, UFRJ

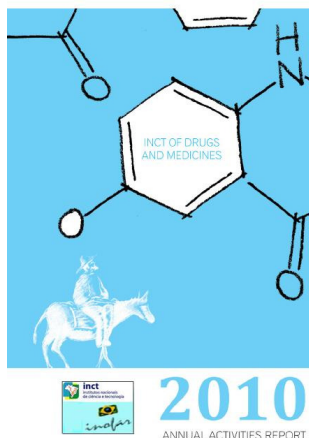
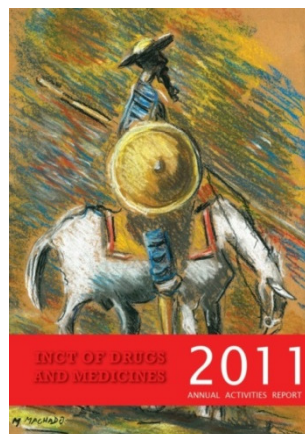
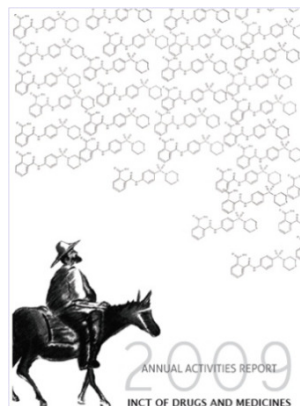


Universidade Federal do Rio de Janeiro



Relatório Anual de Atividades

(Annual Activities Report)



www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2012.pdf



Convite

<http://ejb-eliezer.blogspot.com>

De fármacos e suas descobertas

Pretende-se tratar de temas, opiniões, comentários sobre a Ciência dos Fármacos, seu uso seguro e benefícios. Aspectos da formação qualificada de universitários e pós-graduandos nas Ciências dos Fármacos também são de interesse.

Seja Bem-Vinda e Bem-Vindo

Total de visualizações de página

32,008

quinta-feira, 8 de agosto de 2013

Mais inovação terapêutica recente: novos fármacos aprovados pela agência regulatória norte-americana (FDA) entre janeiro e julho de 2013

Volto, conforme prometido no início da última postagem sobre o desenho das estruturas químicas através dos tempos, à temática da inovação terapêutica recente. Entretanto, desta vez serei mais sucinto que de hábito, pois vou apenas descrever as recentes inovações terapêuticas aprovadas pelo FDA norte-americano durante o primeiro semestre do corrente ano.

Ao ler o último número da revista Nature Reviews of Drug Discovery no Portal de Periódicos da CAPES, me deparei com a matéria sobre este assunto.

Foram aprovados 13 novas entidades moleculares (NEM) no período. São considerados como entidades moleculares os fármacos e biofármacos, além de novas associações (01: fluticasone com vilanterol para doença pulmonar obstrutiva crônica) e na tabela abaixo incluí apenas as sete novas entidades químicas (NEC) que representam pequenas moléculas ou novos fármacos. Descartei os biofármacos (02; mipomersen e ado-trastuzumabe) e outros como contrastes (02) para diagnósticos e sais inorgânicos coordenados (01).

www.ejb-eliezer.blogspot.com



Universidade Federal do Rio de Janeiro



27-31/01/2014



www.evqfm.com.br/xx_evqfm

Obrigado

ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br



Cristo Redentor, uma das sete maravilhas do mundo moderno