



Laboratório de Avaliação e Síntese de
Substâncias Bioativas - LASSBio

www.farmacia.ufrj.br/lassbio



O papel da Química Medicinal no desenvolvimento de novos fármacos

Farmácia

II *Simpósio Nacional em Tecnologia e Desenvolvimento em Fármacos*
Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO

Dr Eliezer J. Barreiro
Professor Titular

Programa de Desenvolvimento de Fármacos - ICB

maio de 2010



O uso de fármacos é milenar



Jacques Louis David, A morte de Sócrates, MAM, Nova Iorque, EUA



Definição: **Química Medicinal**
é a disciplina que estuda os aspectos relacionados à descoberta, invenção e preparação de substâncias bioativas, de interesse terapêutico, i.e. fármacos.

Estuda os fatores moleculares do modo de ação dos fármacos, incluindo a compreensão da relação entre a estrutura química e a atividade terapêutica, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade.

Eur. J. Med. Chem., 31, 747 (1996)



<http://www.iupac.org>

Chemistry and Human Health Division (VII)
Subcommittee on Medicinal Chemistry and Drug Development.

A **Química Medicinal** é uma disciplina chave, de vital importância para a indústria farmacêutica. Os **Químicos Medicinais** participam do processo da descoberta de novos fármacos e solucionam problemas relacionados à otimização das propriedades farmacológicas das moléculas.

C. R. Ganellin *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 2000, **35**, 163
Monge *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 2000, **35**, 1121



Química Medicinal

Interdisciplinaridade



Século 21

Ensino Técnico

Ensino Superior

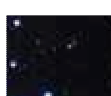
Âmbito profissional

CPA Ciências Farmacéuticas

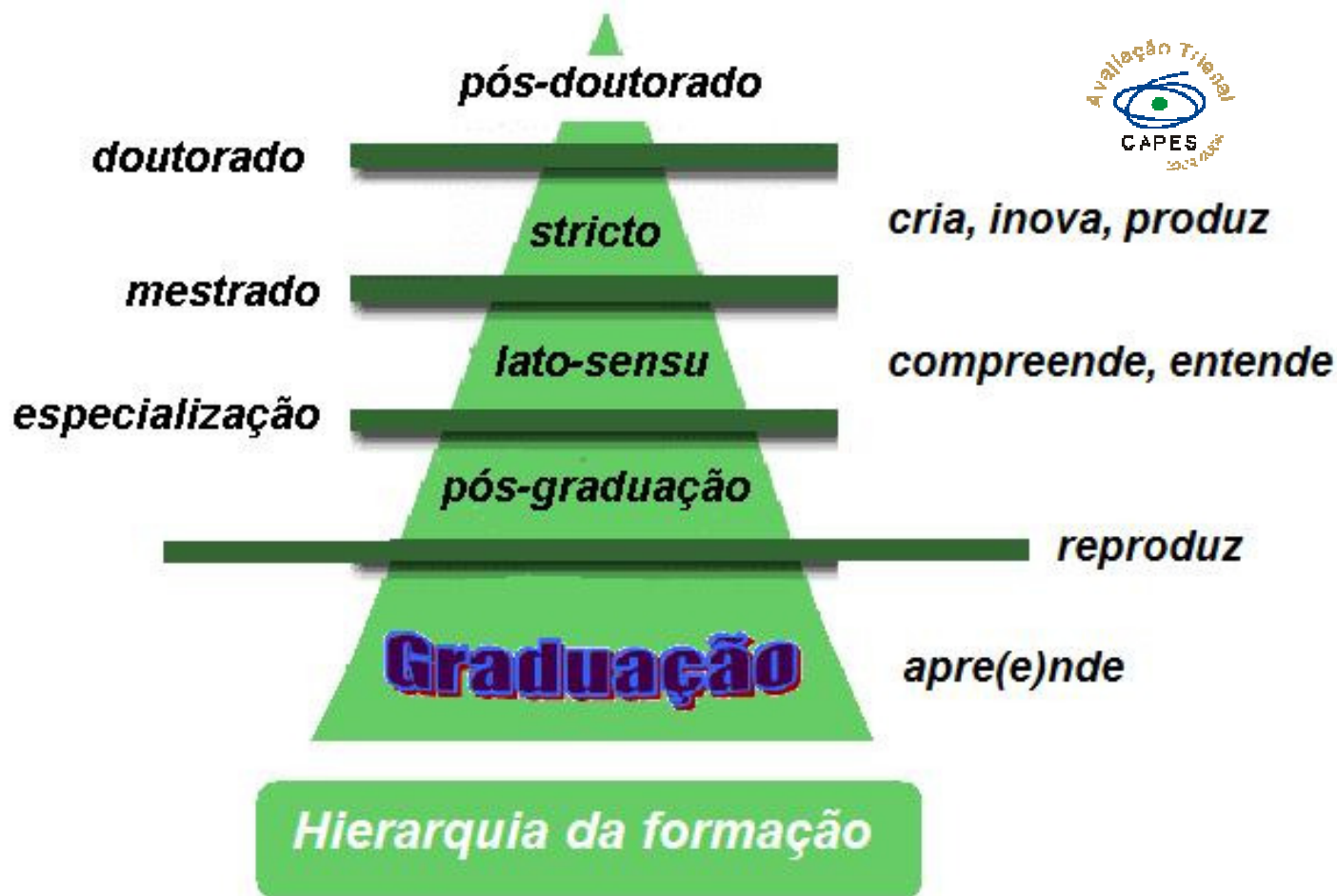
Interdisciplinaridade



Século 21 é aquele da economia do conhecimento



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



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

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

O conhecimento é importante agente de promoção social



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ



Há fortes indícios da perda de cientificidade na formação universitária contemporânea !





Os fármacos e o Prêmio Nobel



Louis Pasteur
1822-1895

“La vie empeche
la vie”

“L’hazard ne
favorisée que les
sprits preparées”



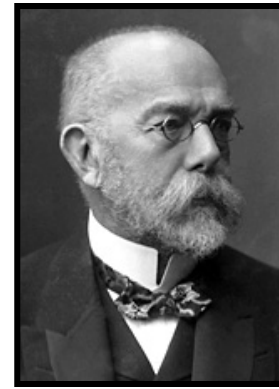
Emil Fischer

1852-1919

1902



Lock & Key



Robert Koch

1843-1910

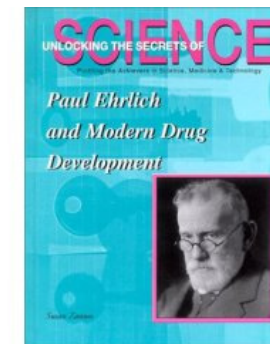
1905



Paul Ehrlich

1854-1915

1908



P. Ehrlich, *Chemotherapeutics: scientific principles, methods and results. Lancet* 1913, 2, 445

One-molecule, one-target paradigm

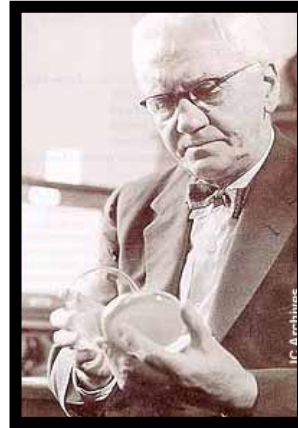
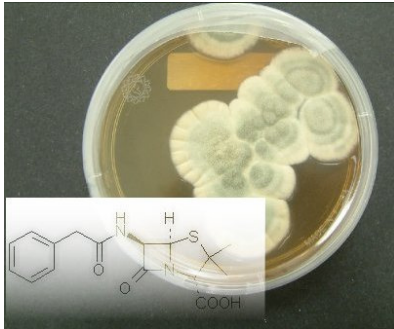
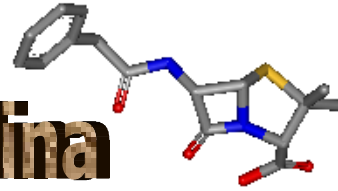




Os fármacos

e o Nobel !

Penicilina



1945 - Alexander Fleming 1945 - Ernest B. Chain 1945- Howard W. Florey



<http://nobelprize.org>

“for their discoveries of important principles for drug treatment”

■ 193 pesquisadores ganharam o Prêmio Nobel de Medicina desde 1901.



1988 - J.W. Black



1988 - G.B. Elion



1988 - G.H. Hitchings

Inter-alia:
Propranolol
Cimetidina
Aciclovir



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

O processo da descoberta de fármacos depende da pesquisa científica



O perfil da pesquisa científica...



Galileo, Newton, Darwin, & Einstein



O físico Crick & biólogo Watson



Sequenciamento do genoma humano

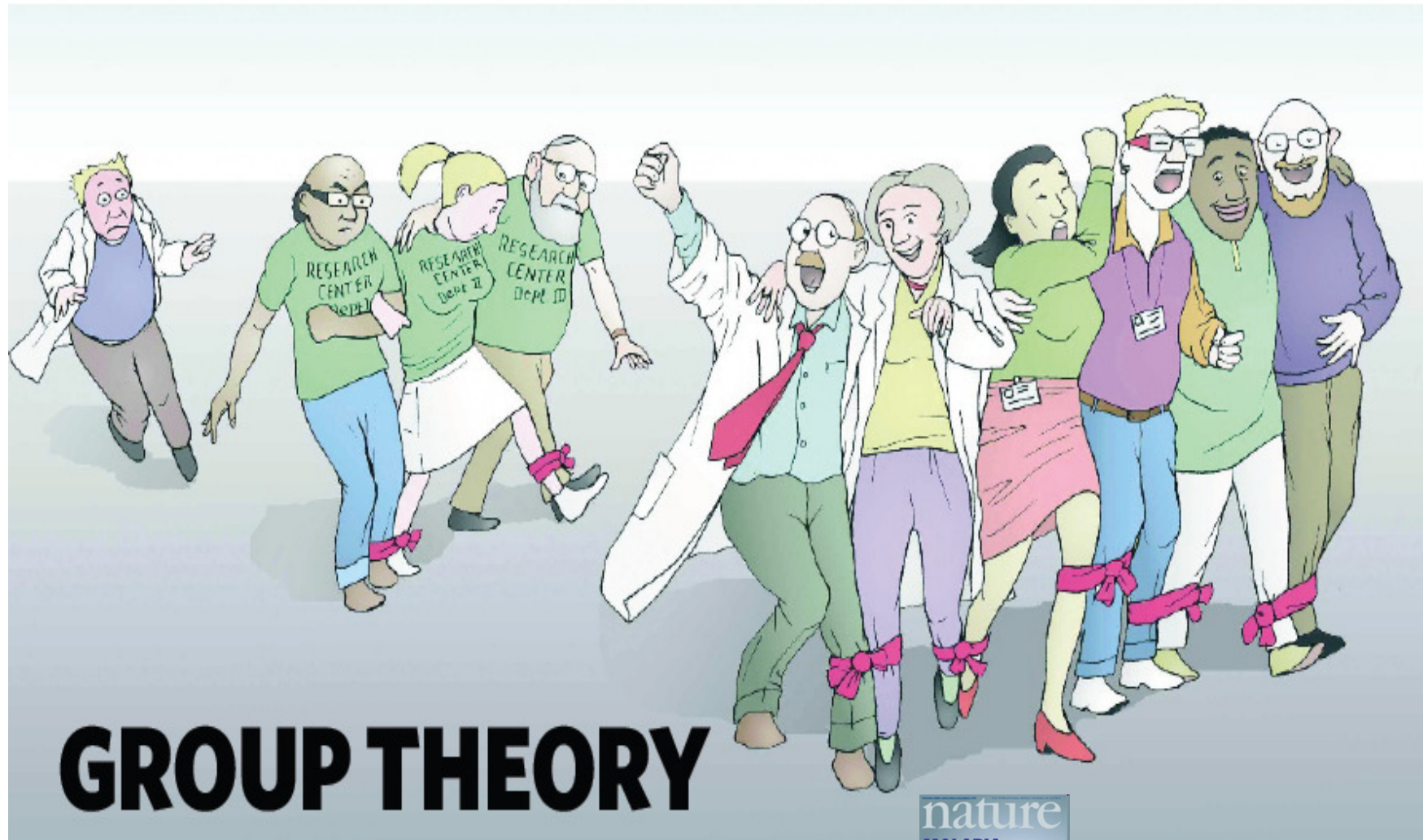


The Sequence of the Human Genome

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 Ferreira, 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



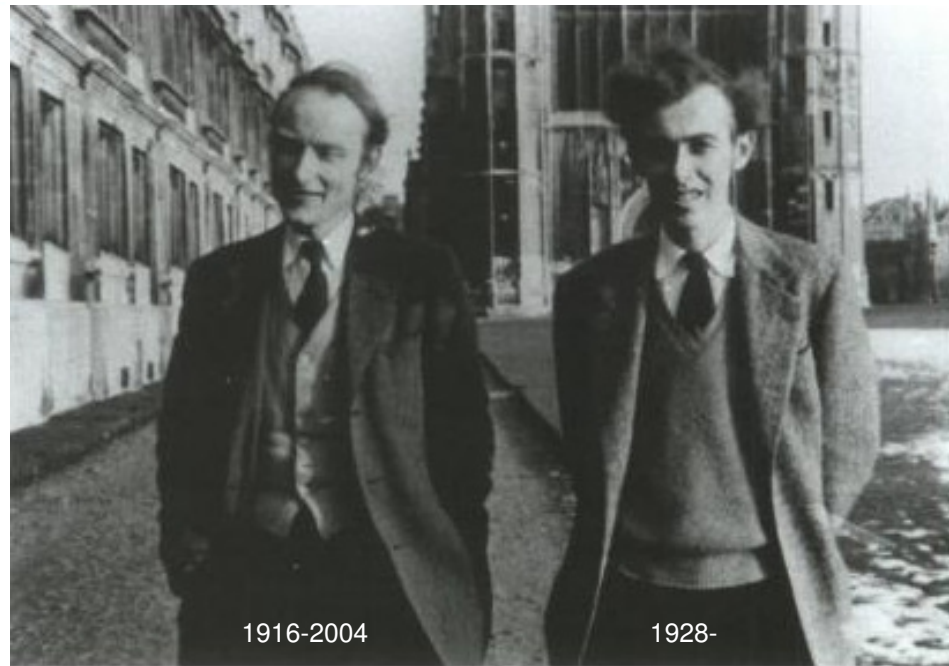
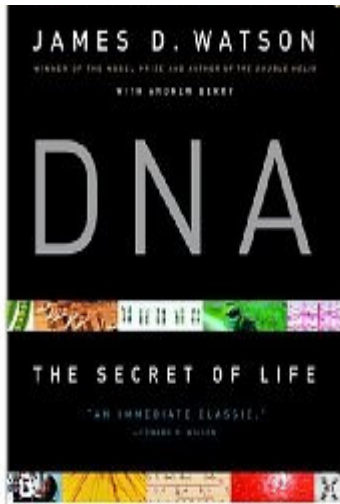
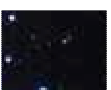
Science **2001** 291, 1304-1351 [DOI: 10.1126/science.1058040]



GROUP THEORY

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

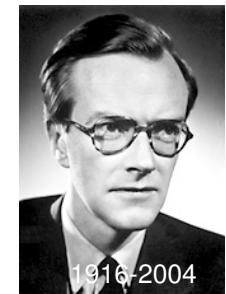




Francis Crick and James Watson in Cambridge, England, 1953
(Courtesy of the James D. Watson Special Collection, Cold Spring Harbor Laboratory Archives.
From Watson J.D. 1968, *The Double Helix*. Atheneum Press, New York.)



1962



Maurice H. F. Wilkins

O físico Crick & biólogo Watson

Watson, JD & Crick, FHC Nature 1953, **171**, 737–738

Interdisciplinaridade

Slide 15

EJB2

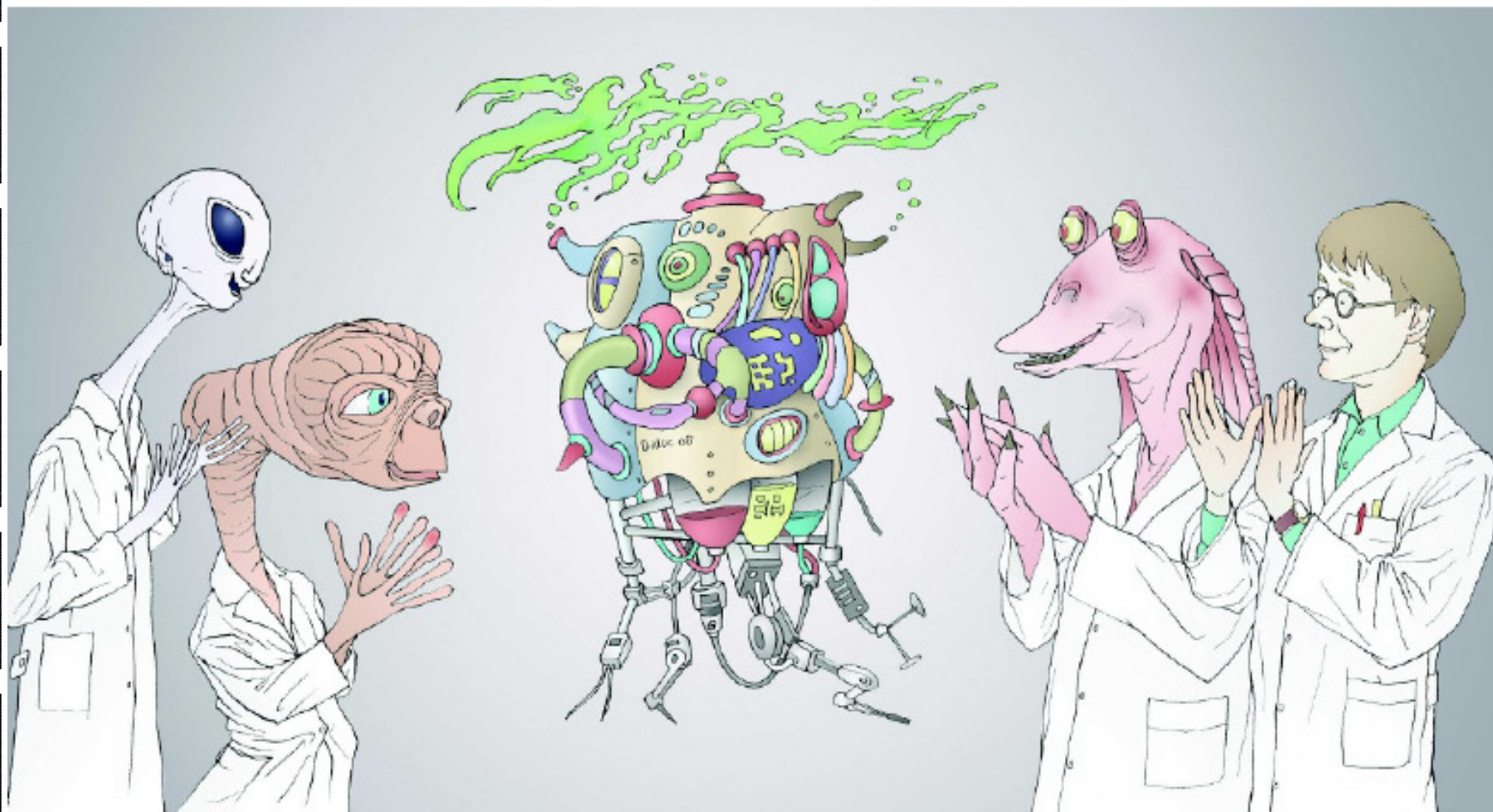
Exemplos de extraordinárias conquistas do conhecimento humano deveram-se às associações de capacidades e competências complementares, essenciais à sua consecução: e.g. DNA em publicação de apenas 2 páginas em prestigioso periódico científico que resultou, décadas depois, na era ômica.

JD Watson & FHC Crick, *Nature*, 1953, 171, 737-738

Eliezer J. Barreiro; 04/03/2010

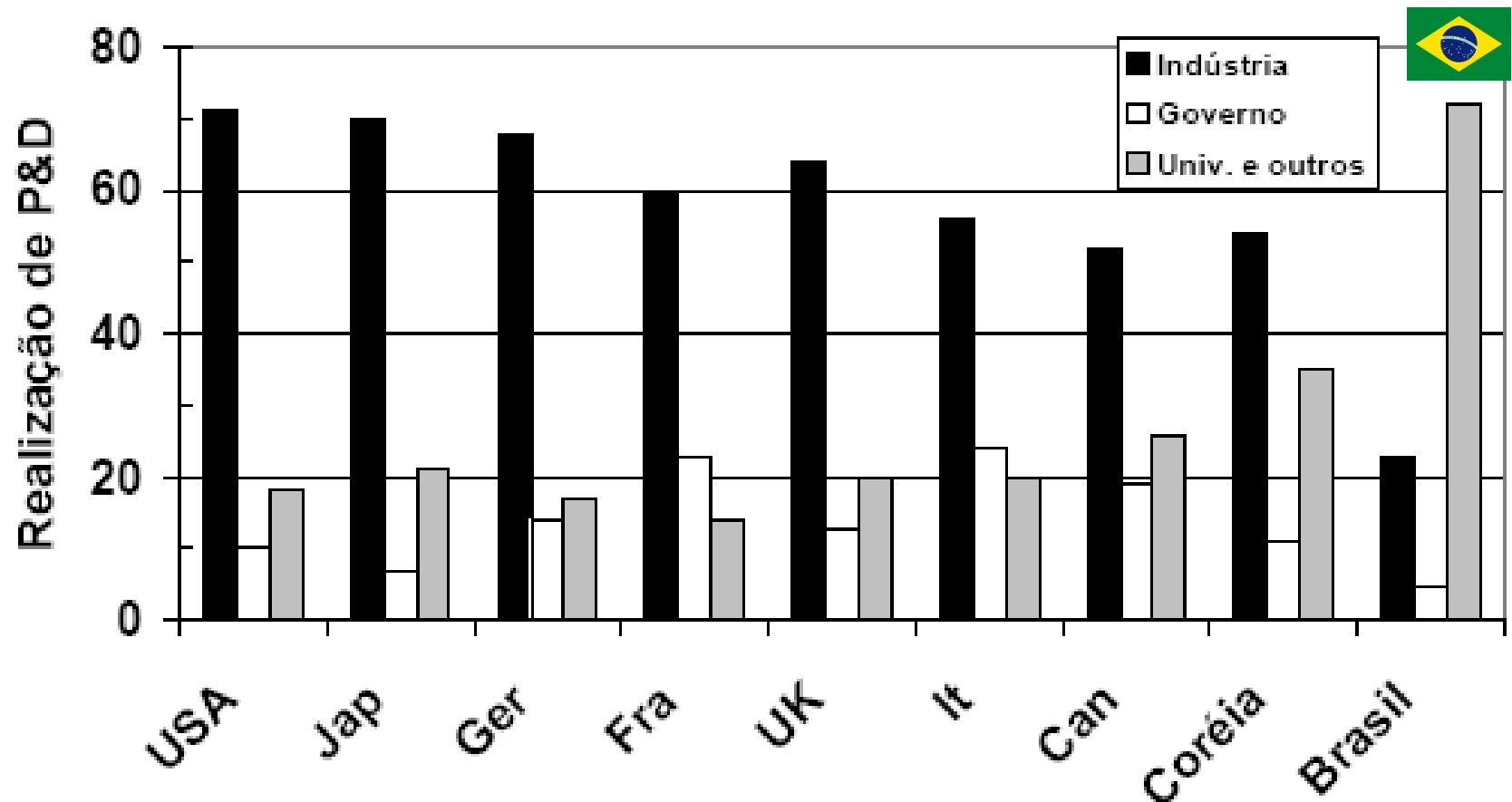


Sobre a interdisciplinaridade...





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)



Principais produtores de conhecimento em 2008, segundo a Web of Science*

Artigos publicados

Artigos publicados

1		EUA	340.638	11		Austrália	36.787
2		China	112.804	12		Coreia do Sul	35.569
3		Alemanha	87.424	13		BRASIL	30.415
4		Japão	79.541	14		Holanda	28.443
5		Inglaterra	78.444	15		Rússia	27.909
6		França	64.493	16		Taiwan	22.608
7		Canadá	53.299	17		Suíça	21.065
8		Itália	50.367	18		Turquia	20.794
9		Espanha	41.988	19		Polônia	19.533
10		Índia	38.700	20		Suécia	19.127

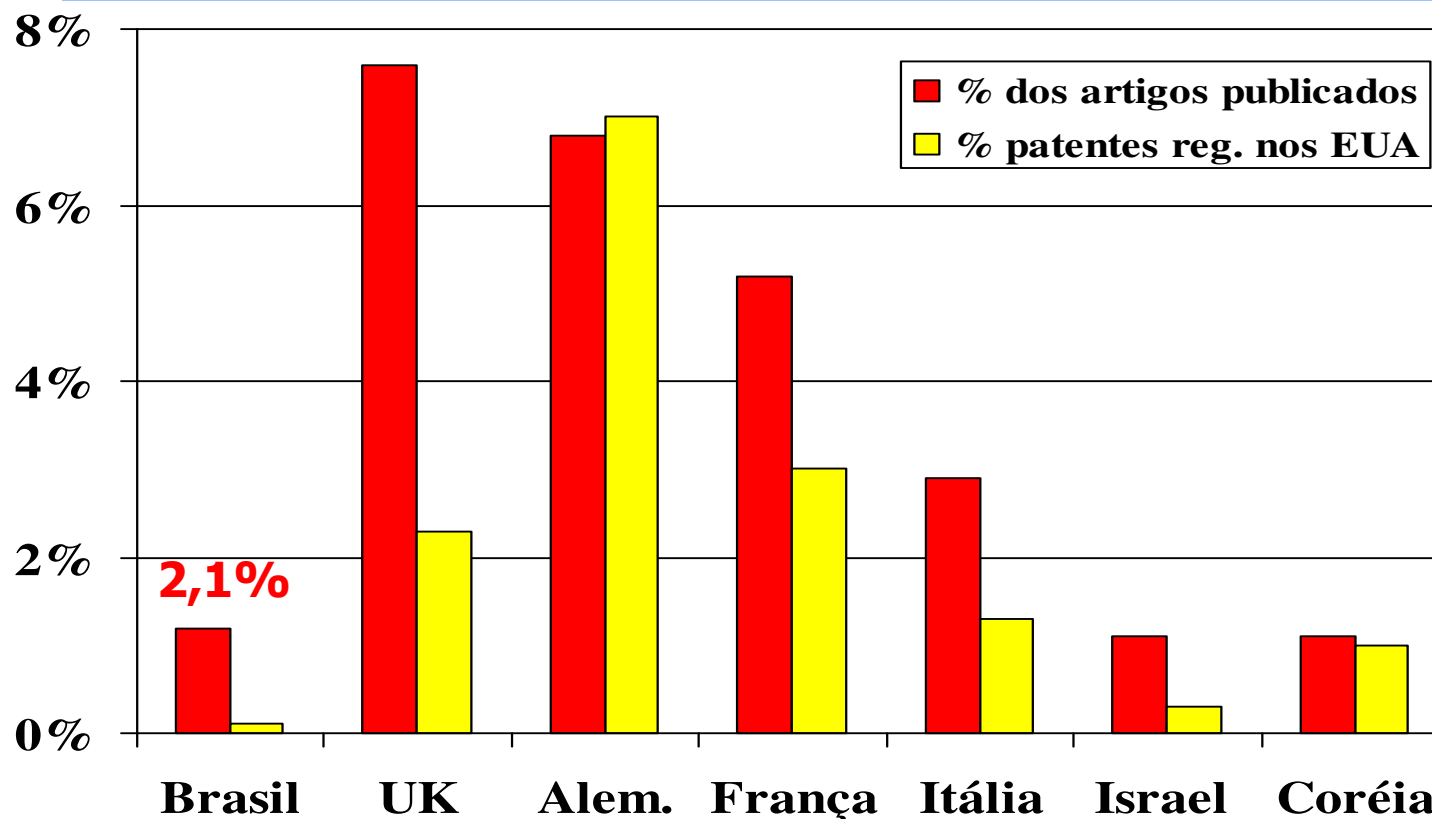
↑ 15o em 2007 (19.487)

2,12% produção científica mundial

* National Science Indicators (NSI)



Participação mundial em artigos publicados em revistas indexadas SCI e patentes registradas nos EUA



O Brasil se coloca em 28º lugar no *ranking* mundial de patentes e tecnologia. De acordo com dados divulgados pelo USPTO, o País efetuou apenas 101 registros de patentes em 2008, ficando atrás da China (1.536), e da Índia (636). A Malásia ultrapassou a colocação brasileira, pelo segundo ano consecutivo.

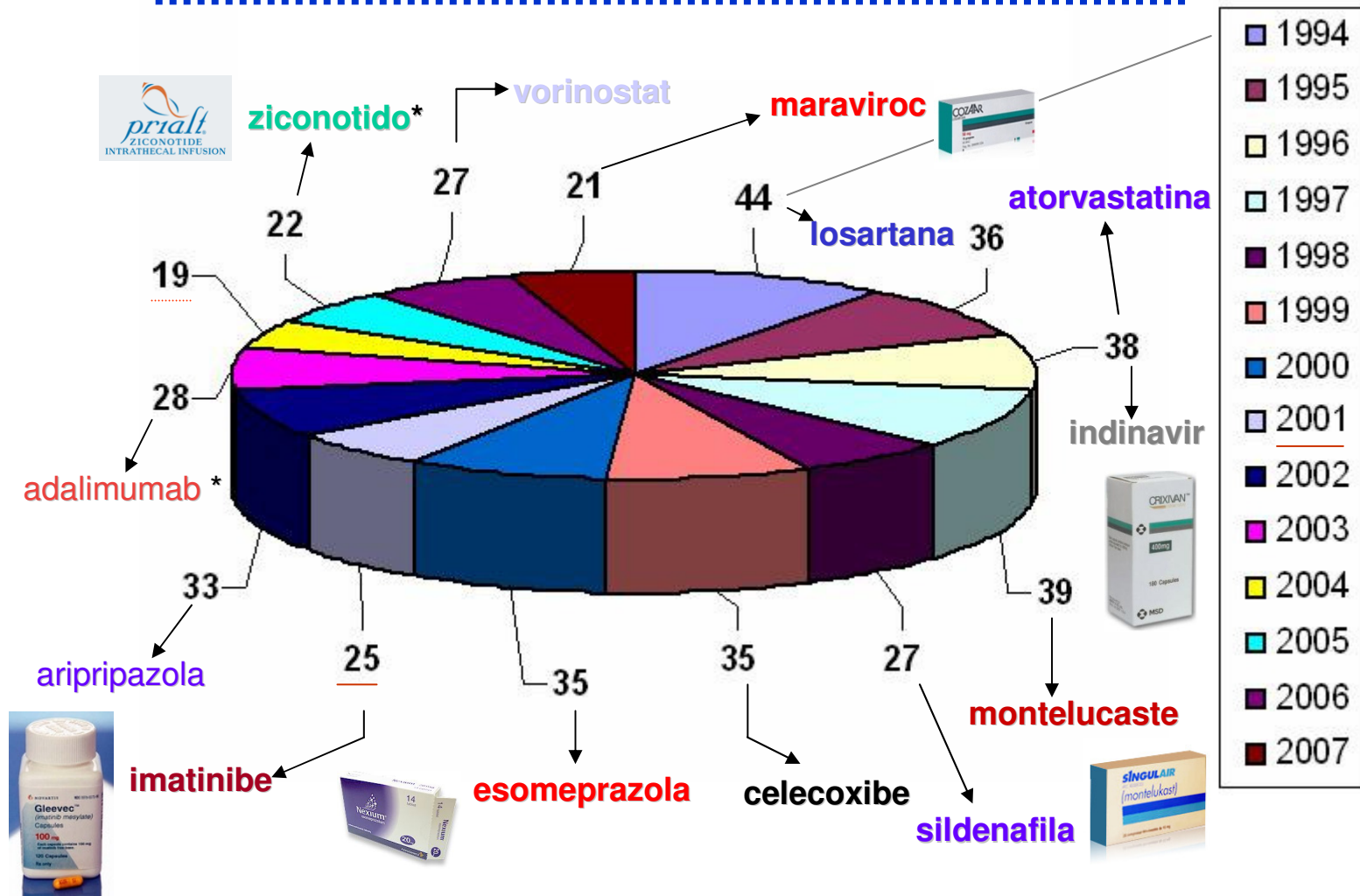
Fonte: Jornal do Commercio - Texto de Jaqueline Porto - 20/07/2009.

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



Novos fármacos lançados

1994 - 2007




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





KEY GLOBAL MARKETS

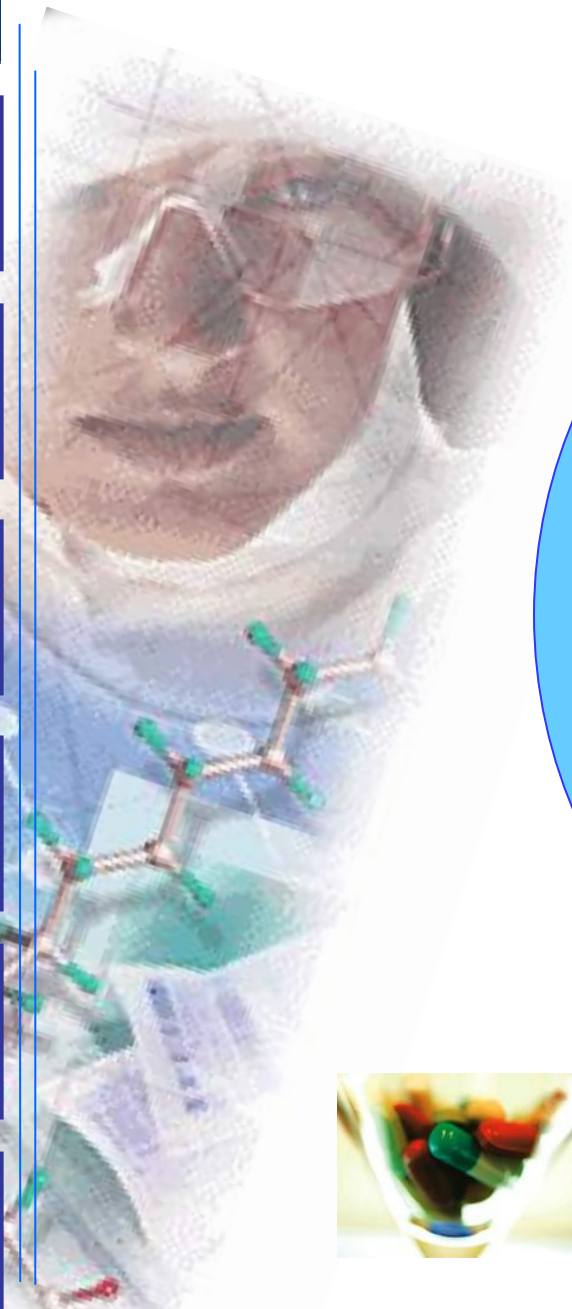
With 41% of sales, the U.S. dominates the pharmaceutical market



	SALES TO JUNE 2008 (\$ BILLIONS)	SHARE OF GLOBAL SALES	12-MONTH CHANGE IN SALES
U.S.	\$288.9	40.7%	1.5%
Japan	63.5	8.9	4.6
France	42.5	6.0	5.0
Germany	40.4	5.7	6.9
Italy	25.1	3.5	3.4
U.K.	23.5	3.3	2.8
Spain	21.6	3.0	8.1
Canada	19.1	2.7	6.1
China	16.8	2.4	28.4
Brazil	11.9	1.7	9.8
Top 10 markets	\$553.4	77.9%	4.0%

NOTE: Sales are in U.S. dollars for the 12 months ending June 2008. **SOURCES:** IMS Health, MIDAS

Mercado farmacêutico mundial, em 2009 = US\$ 785 bi



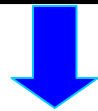
INOVACÃO

Inovação

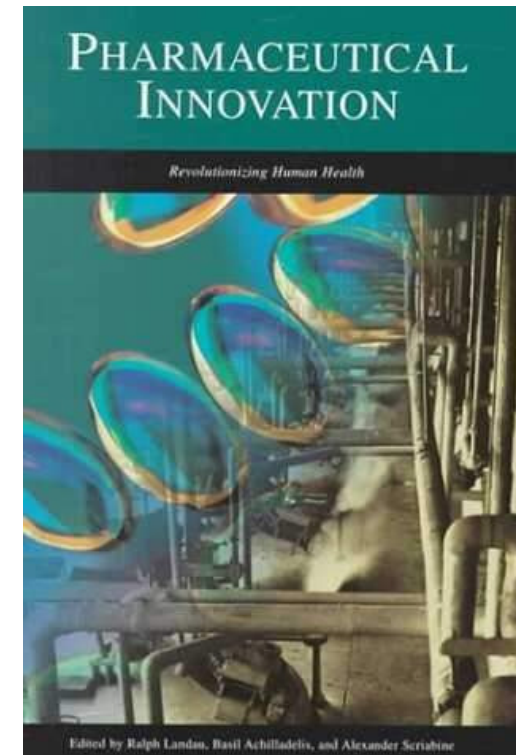
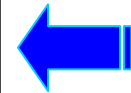
Desenvolvimento



A inovação tecnológica é um dos processos mais dinâmicos da atividade industrial. Este dinamismo se expressa de forma acentuada na inovação tecnológica farmacêutica que, mais do que qualquer outra, depende da efetiva interação entre Ciência & Tecnologia.

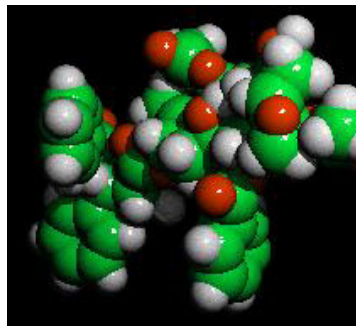


A **inovação tecnológica farmacêutica** é produto da descoberta ou da invenção e o principal driving-force da indústria farmacêutica que desenvolve fármacos.

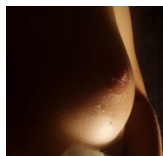




taxo



Câncer



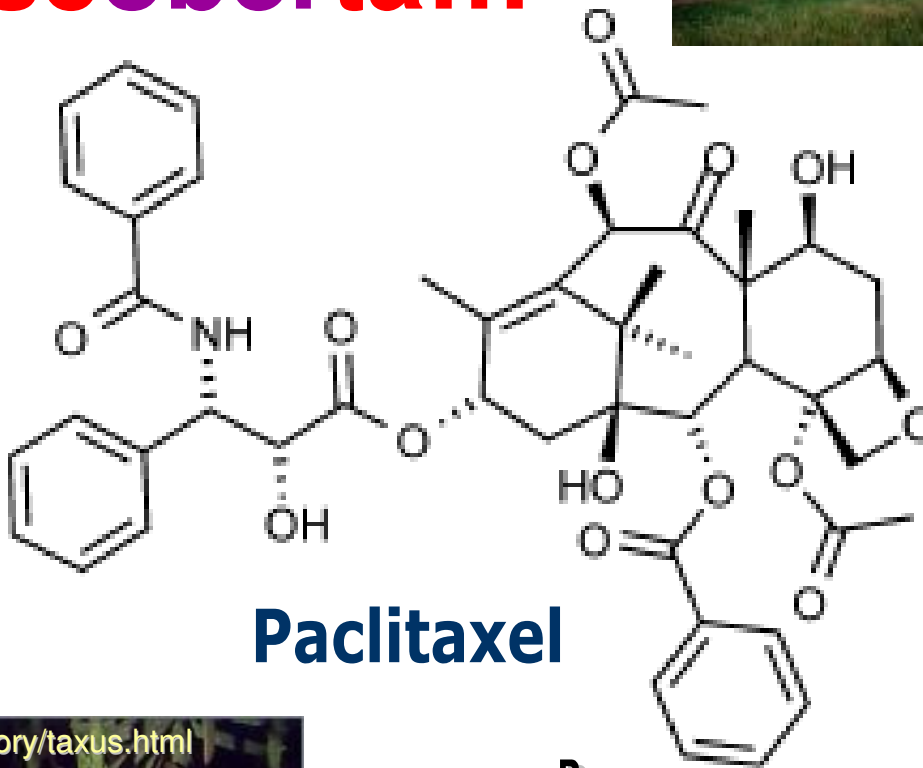
www.phcog.org/history/taxus.html

Taxus bacatta

RM Mohammad, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 492

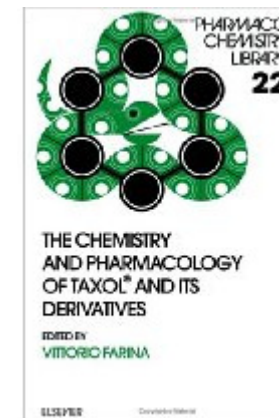
Uma descoberta...

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE



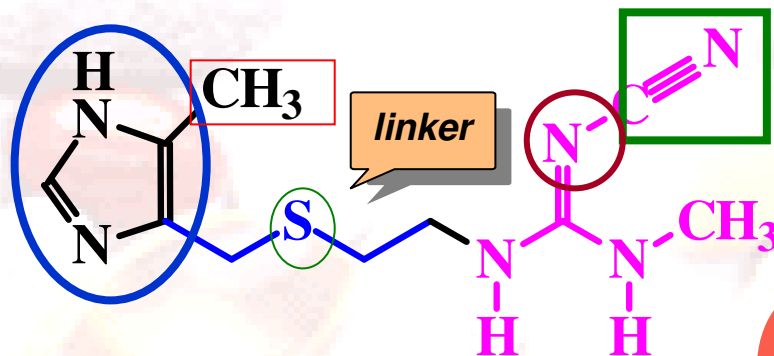
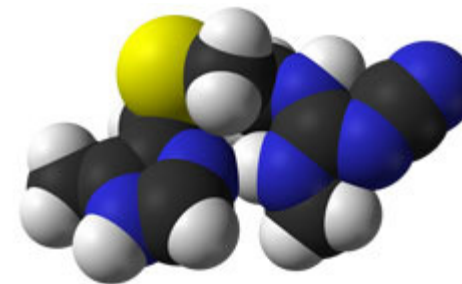
Paclitaxel

Taxol[®]





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)



2008 annual results: US\$ 36,5 bi
(~ > 10%/y)

ca. 21% do faturamento origina-se em NP's

Investimentos RD&I: > US\$ 2,04 bilhões

4 produtos com vendas > US\$ 1 bi

80 fábricas em 37 países com 100.000 empregos
(ca. 16.500 em RD&I)

Pipeline: 51 projetos em fase pré-clínica

158 projetos em desenvolvimento:

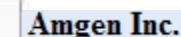
85 NCE's, 20 vacinas, 45 produtos



Top 15 Global corporations

	Empresa	Vendas (US\$mi)	Sede
1	Pfizer	43,363	US
2	GlaxoSmithKline	36,506	UK
3	Novartis	36,506	Switzerland
4	Sanofi-Aventis	35,642	France
5	AstraZeneca	32,516	UK/Sweden
6	Hoffmann-La Roche	30,336	Switzerland
7	Johnson & Johnson	29,425	US
8	Merck & Co.	26,191	US
9	Abbott	19,466	US
10	Eli Lilly and Company	19,140	US
11	Amgen	15,794	US
12	Wyeth	15,682	US
13	Teva	15,274	Israel
14	Bayer	15,660	Germany
15	Takeda	13,819	Japan

Total 384,8



IMS Health 2008



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

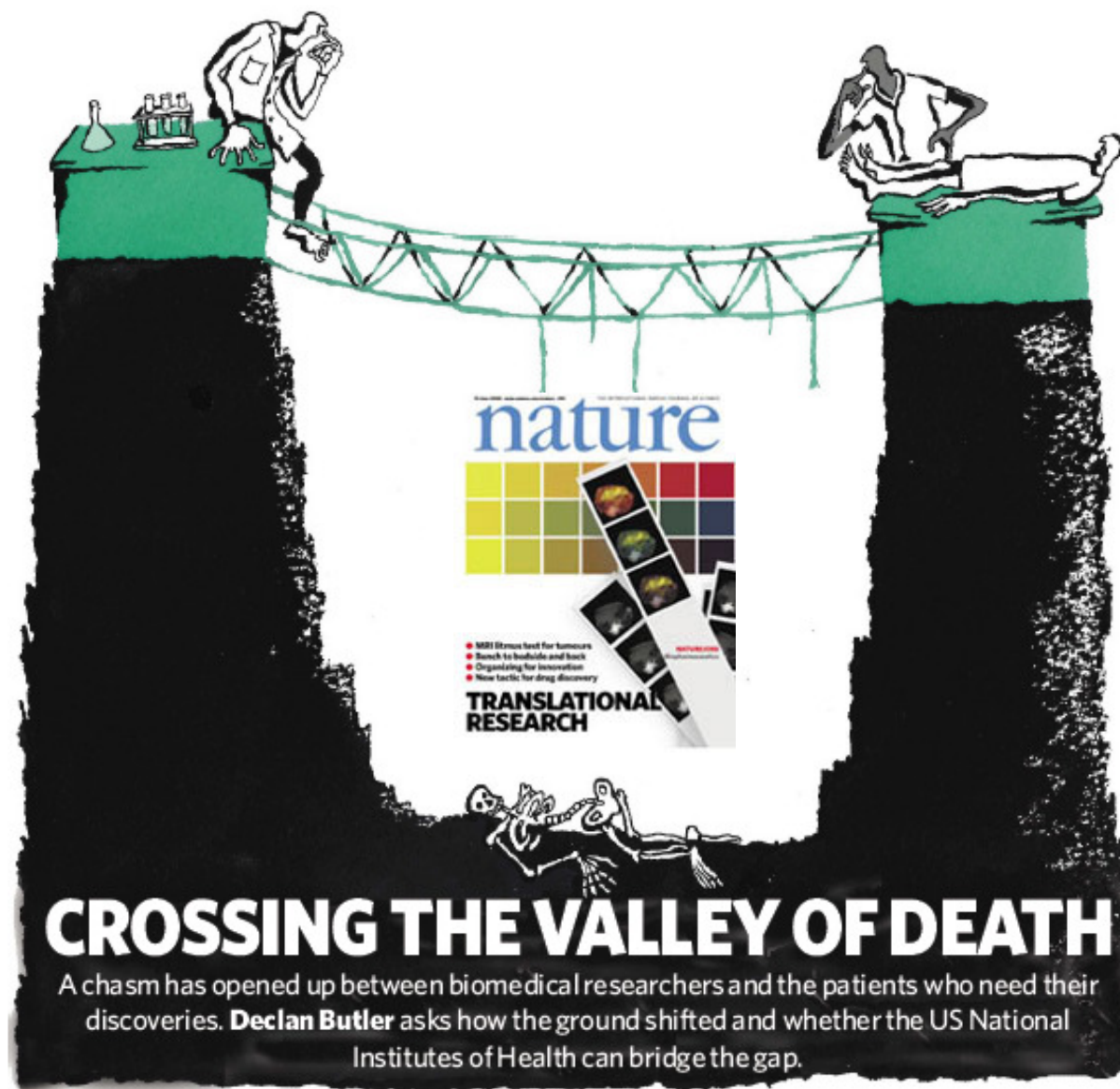


2015



“...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 ... ”

<http://www.unmillenniumproject.org>



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.



LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Universidade Federal do Rio de Janeiro

Medicamentos



Ilha do Fundão



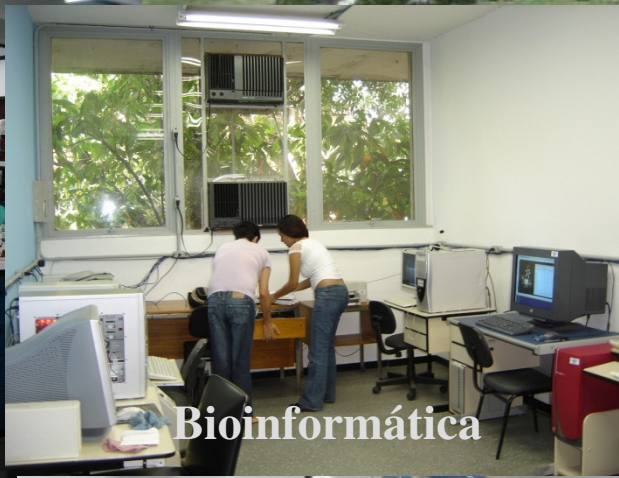
Cidade Universitária



CCS-UFRJ



Síntese orgânica medicinal



Bioinformática

LASSBio

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



inct



inofar

instituto nacional de ciência e tecnologia

de Fármacos e Medicamentos

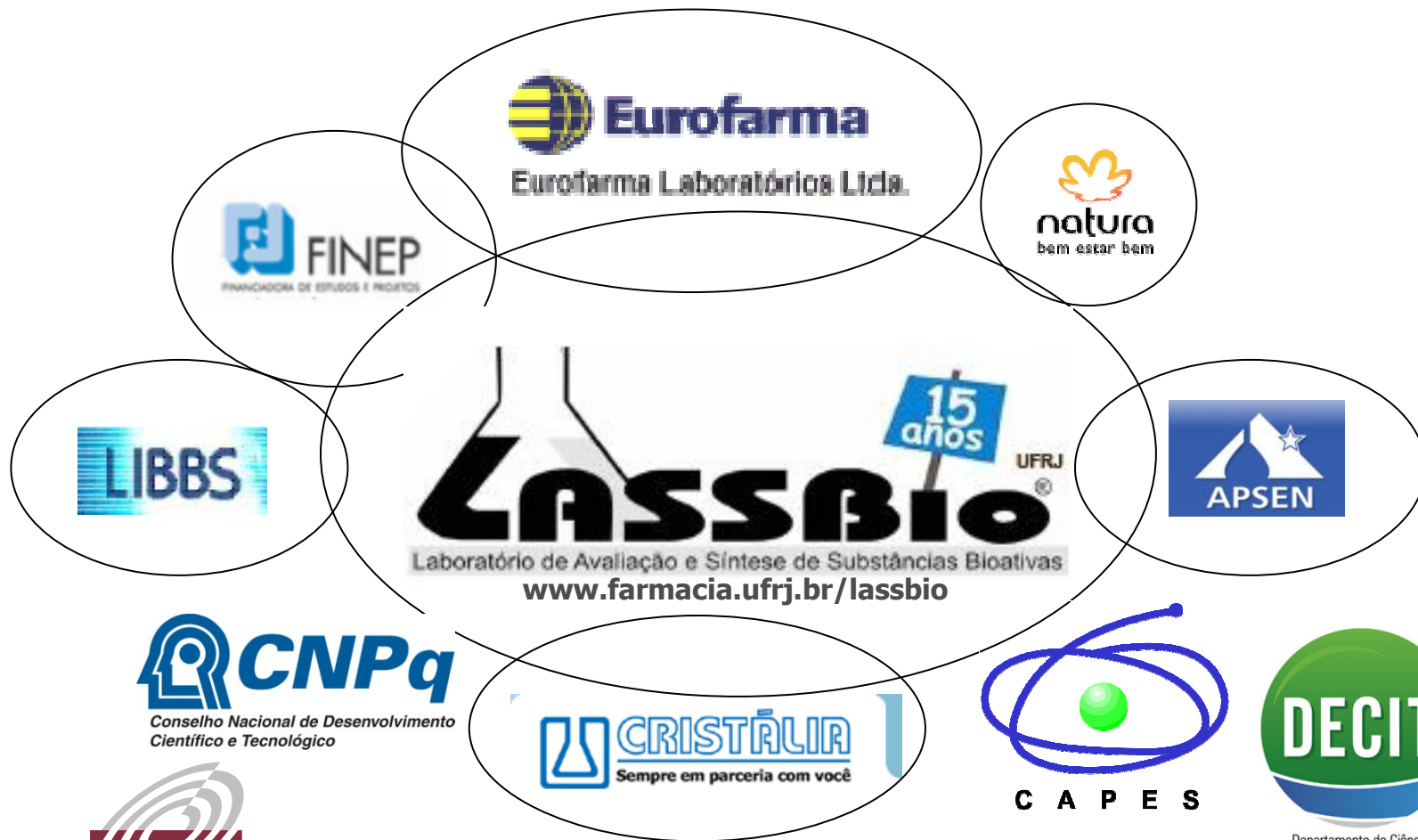
www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

O processo da *descoberta* de fármacos





Descobrir novos compostos-protótipos, candidatos a novos fármacos;



Compromisso com o Ensino, a Pesquisa e a Extensão em Química Medicinal





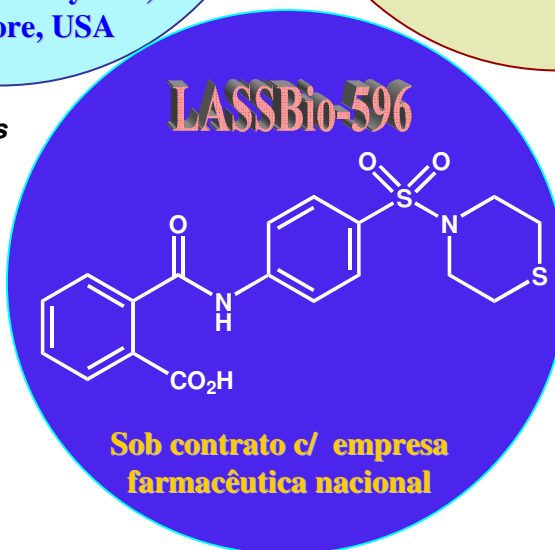
Novos Compostos-Protótipos Descobertos no



LASSBio-585 ←

→ **LASSBio-581**

*Thienylhydrazone with digitalis-like properties
(positive inotropic effects)*
August 15, 2006
Publication Number: 07091238



Otimização do protótipo
Otimização do protótipo Otimização do protótipo



Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Faculdade de Farmácia
UFRJ



[Área de Atuação](#) [links](#) [Equipe](#) [Contato](#) [Home](#)

LASSBio, interesses de pesquisa

Publicações Seleccionadas

Teses e Dissertações

Escolas de Verão

Projetos de Pesquisa em Andamento

Tópicos de Interesse em Química Farmacêutica Medicinal

Cursos

Conferências

LASSBio 15 anos

Links

Webmail



25 a 29 de janeiro

XVII EVQFM

24 a 28 de janeiro de 2011

Inscrições:
a partir de 01 de setembro de 2010

Em nome da Comissão Organizadora da XVI Escola de Verão em Química Farmacêutica e Medicinal manifestamos nossos agradecimentos a todos os participantes pela prestigiosa presença que justificou e abrilhantou esta edição da EVQFM.

*Eliezer J. Barreiro
Coordenador XVI EVQFM*

[Leia mais >>](#)

Informes LASSBio

- [Os cursos ministrados durante a XVI EVQFM já estão disponíveis](#)
- [Cadastro candidatos a Pós-Doutoramento](#)
- [Cadastro Docentes e Alunos](#)

LASSBio convida candidatura de Técnicos em Química.
Interessados contactar
ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br



Educação, divulgação & popularização da Ciência

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

Google

portal dos farmacos

Pesquisar

Aproximadamente 299 resultados (0,26 segundos)

[Pesquisa avançada](#)

Tudo

Mais

A Web

[Páginas em português](#)

[Páginas de Brasil](#)

Mais ferramentas

[Portal dos Fármacos](#) ★

Instrumento de divulgação e popularização das ciências relacionadas aos fármacos.
www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/ - Em cache - Similares



[β-Lapachona - Portal dos Fármacos](#) ★

Atenção: O Portal dos Fármacos eliminará comentários que contenham ofensa, injúria ou difamação, ou que estimulem o desobedecimento às leis e a prática de ...
www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/resenhas_lapachona.html - Em cache - Similares

Exibir mais resultados de www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br

[CRF-RJ - Portal dos Fármacos - visite site lançado para difundir ...](#) ★

24 jan. 2008 ... No intuito de popularizar e difundir as Ciências Farmacêuticas ligadas aos fármacos, de forma a evidenciar sua importância no cotidiano e na ...
www.crf-rj.org.br/.../portal_dos_farmacos_-_visite_site_lançado_para_difundir_as_ciências_farmacêuticas.htm - Em cache - Similares

[Portal dos Fármacos](#) ★

Em entrevista ao Portal dos Fármacos, a Profa. Gisela Dellamora Ortiz, coordenadora da Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia, revelou, em primeira mão, ...
www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/portaldosfarmacos/atualidades_doutoradocf.html - Em cache

[Portal dos Fármacos](#) ★

Atenção: O Portal dos Fármacos eliminará comentários que contenham ofensa, injúria ou difamação, ou que estimulem o desobedecimento às leis e a prática de ...
www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/portaldosfarmacos/atualidades_XXsimpplantas.html - Em cache - Similares

Instrumento de divulgação e popularização das ciências relacionadas aos fármacos e medicamentos .:

08/05/2010

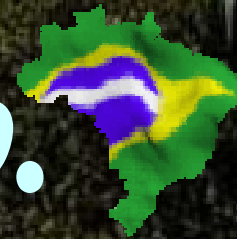
481710

Desenvolvido por: **Cúpula Informática**
Atualizado por: **Hugo Zambzickis**

eliezer © 2010



*Muito Obrigado pela
presença e atenção.*



Uma das sete maravilhas do mundo contemporâneo