



Ciências Farmacêuticas, pesquisa e desenvolvimento de fármacos no Brasil



Eliezer J. Barreiro



1903-2013



Professor Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro





Universidade Federal do Rio de Janeiro



- 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
- Informativo Semanal
- Links
- LASSBio 15 anos

[Home](#)

BLOG do PROF. ELIEZER J. BARREIRO

Pretende-se tratar de temas, opiniões, comentários sobre a Ciência dos fármacos, seu uso seguro e benefícios.

De fármacos e suas descobertas

[Visite o Blog](#)

XX Escola de Verão em Química Farmacêutica e Medicinal
27 a 31 de janeiro de 2014
Inscrições abertas!!

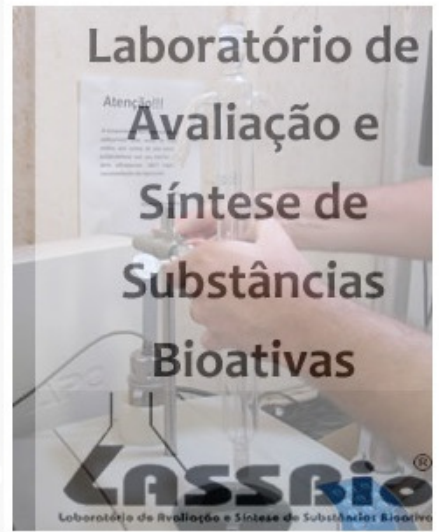
[Visite o site](#)

Fármacos na íntegra

UNIVERSIDADE

[Assista o vídeo](#)

- Últimas Notícias**
- » Informativo Semanal - agosto/2013
 - » Inscrições abertas para a XX EVQFM
 - » Fármacos na íntegra





Sumário

desta

apresentação



- A evolução da pesquisa científica nos tempos
- Os idos tempos da farmacognosia...
- Os fármacos do século XX: O paradigma de Fischer & Ehrlich
- A complexa interdisciplinaridade da cadeia de inovação em fármacos
- A criação do conhecimento científico farmacêutico
- Um exemplo: A descoberta/invenção das estatinas
- Aonde se faz Ciência?
- A Química Medicinal no LASSBio-UFRJ
- Os esforços do INCT-INOVAR/UFRJ: a missão
- Oportunidades na inovação radical
- Oportunidades na inovação incremental
- Considerações finais
- Agradecimentos



Evolução da Pesquisa Científica



Galileo, Newton, Darwin, & Einstein



O físico Crick & e o biólogo Watson



A equipe do genoma humano.





The Sequence of the Human Genome

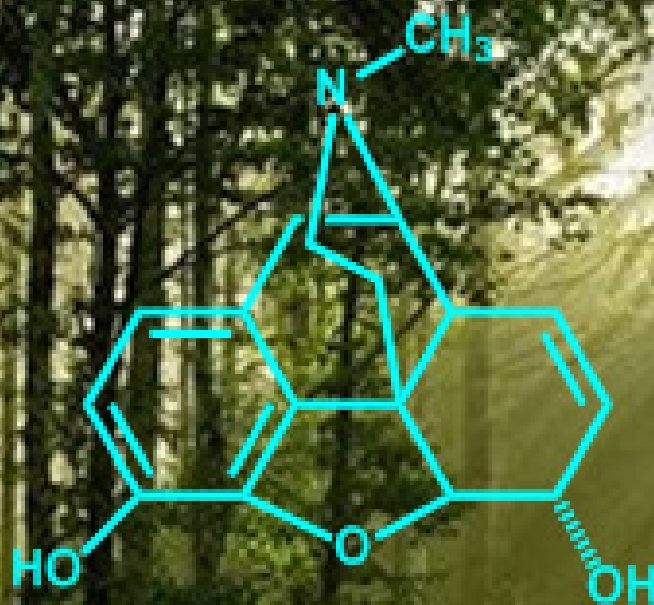
J. Craig Venter, Mark D. Adams, Eugene W. Myers, Peter W. Li, Richard J. Mural, Granger G. Sutton, Hamilton O. Smith, Mark Yandell, Cheryl A. Evans, Robert A. Holt, Jeannine D. Gocayne, Peter Amanatides, Richard M. Ballew, Daniel H. Huson, Jennifer Russo Wortman, Qing Zhang, Chinnappa D. Kodira, Xiangqun 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, Kimmen 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





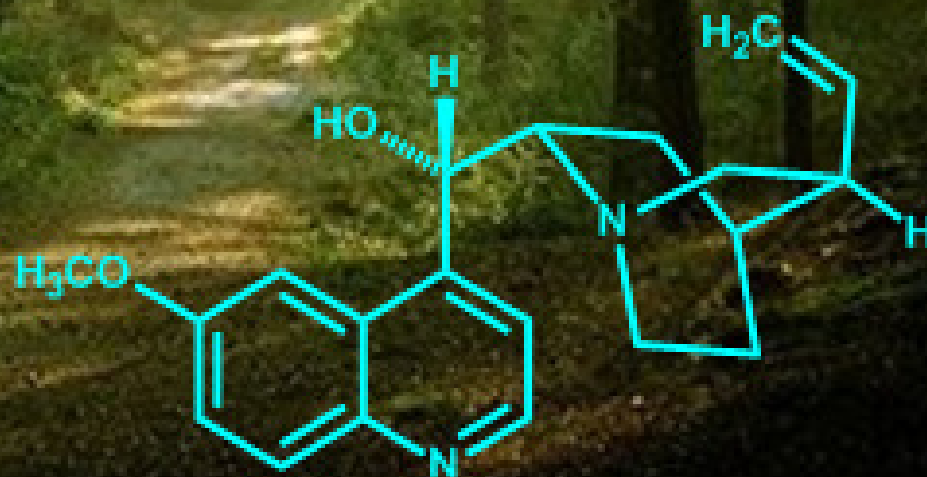
No tempo dos alcalóides...

Morfina

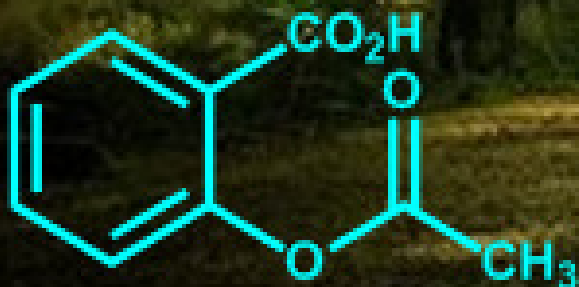


- Penicilina
- Vinca
- Taxol^R
- Camptotecina

Quinina



AAS





Uma das maiores conquistas da Ciência através dos tempos...



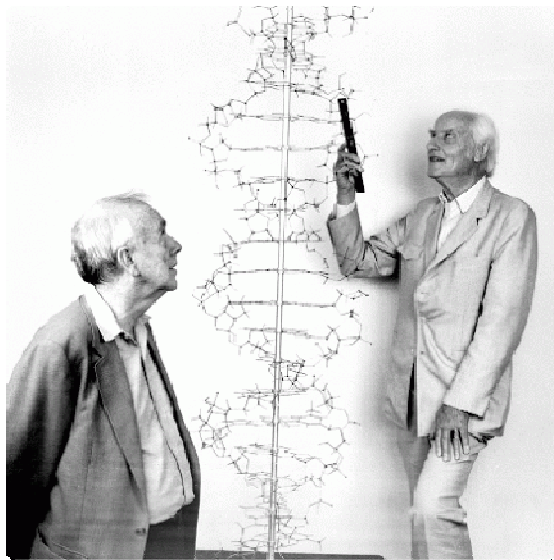
O físico Crick & e o biólogo Watson



JD Watson & FHC Crick,

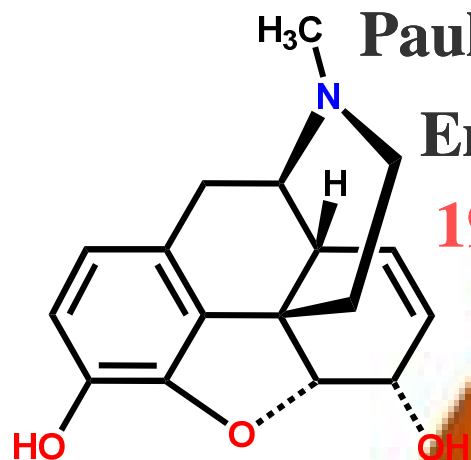
A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid,

Nature 1953, 171, 737–738 .





Universidade Federal do Rio de Janeiro



1947

Robert Robinson

1945

Alexander Fleming

1945

Howard W. Florey

1945

Ernest B Chain

Dorothy C Hodgkin

1965

William S Knowles

K Barry Sharpless 2001

Paul Ehrlich 1908

Emil Fischer

1902

Elias J Corey

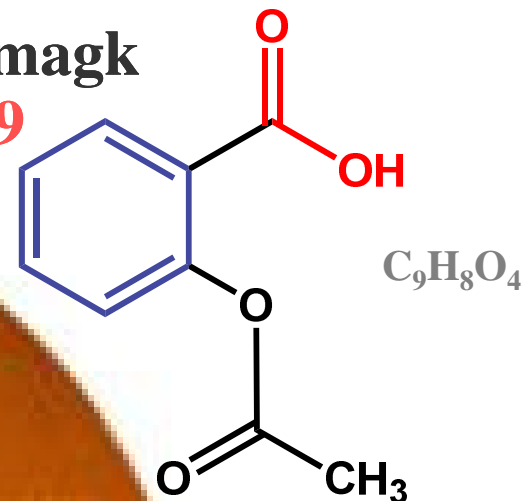
1990

Brian K Kobilka

R Noyori 2012

Gerhard Domagk

1939



John R Vane

1982

Bengt I Samuelsson

1982

Sune K Bergström

1982

Gertrude B Elion 1988

George Hitchings

1988

James W Black

Robert J. Lefkowitz





Universidade Federal do Rio de Janeiro



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

Macromolécula

Receptor

Desenho racional de fármacos

Fármaco

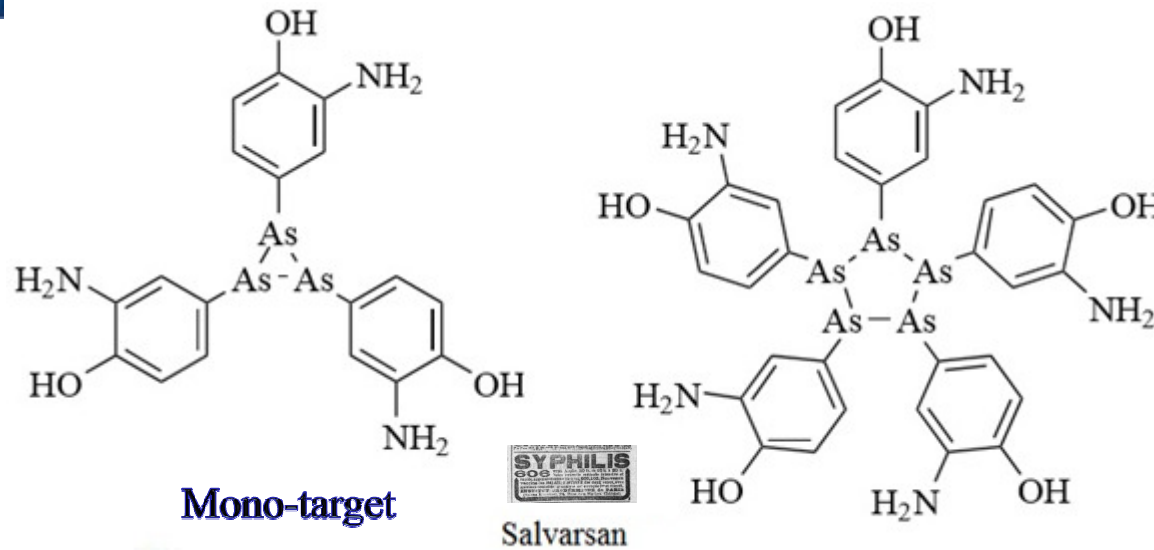
Molécula pequena

Ligand-based DD

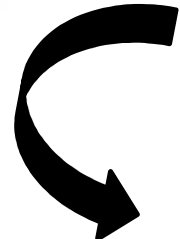
One-molecule, one-target



Inovação em fármacos no século 20

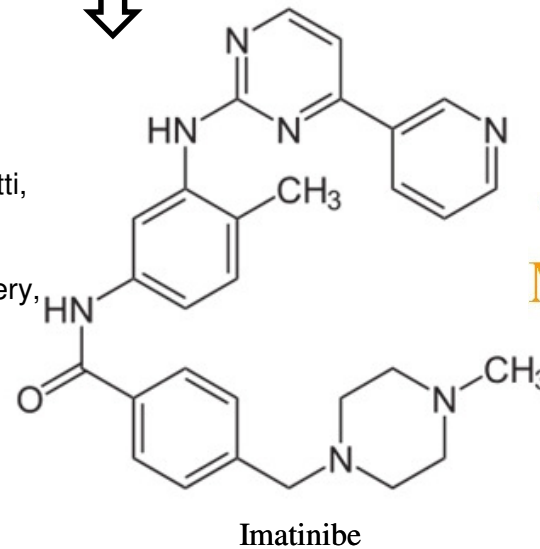


1909 Ehrlich & Hata



Multi-target

J. L. Medina-Franco, M. A. Giulianotti, G. S. Welmaker, R. A. Houghten, Shifting from the single to the multitarget paradigm in drug discovery, *Drug Discov. Today* **2013**, 18, 495



Química medicinal

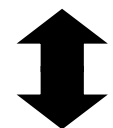


1902

Inovação

1905 – Introduzido
1912 – fármaco novo
“Arsenic-containing drug”
~1.5 year

translacional



~100y

translacional

Autêntica inovação
Novartis
<< 10 anos

Innovação

2001

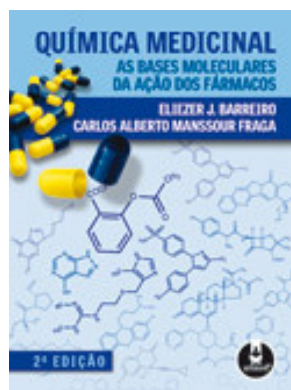
C. S. Fishburn, Translational research The changing landscape of drug discovery, *Drug Discov Today* **2013**, 18, 487.





Química Medicinal é uma disciplina

Definição



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 and Applied Chemistry



International Union of Pure & Applied Chemistry
Subcommittee Medicinal Chemistry & Drug Development

www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem/

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

IUPAC

<http://www.iupac.org>



Inovações farmacêuticas marcantes

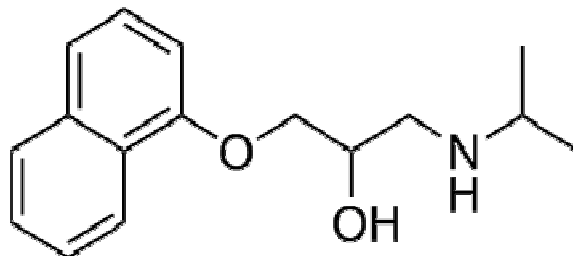
Século XX

1964

propranolol
cimetidina
captopril
omeprazola

paclitaxel
lovastatina
penicilina

1942



Química
med
Medicinal
chem

Paradigma inicial

Mono-alvo

2011

crizotinibe

século XX

século XXI

Paradigma atual

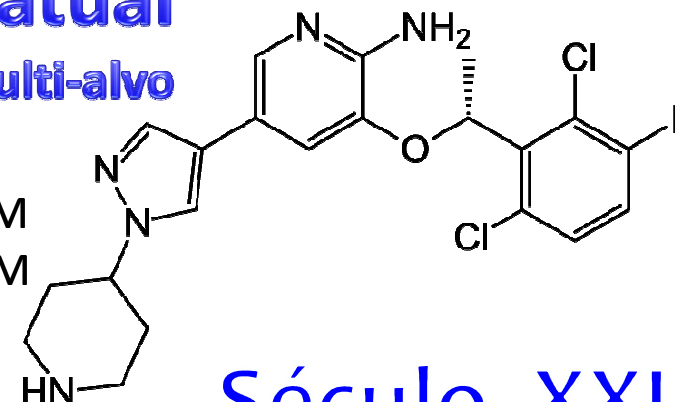
Multi-alvo



Inibidor duplo

C-MET TK $IC_{50} = 8 \text{ nM}$

ALK $IC_{50} = 20 \text{ nM}$



AT Shaw, U Yasothan, P Kirkpatrick,
Crizotinib, *Nature Rev Drug Discov*
2011, 10, 897

Século XXI

EJ Barreiro, CAM Fraga, New Insights for multifactorial disease therapy: the challenge of multifactorial drugs, *Curr Drug Therapy* **2008**, 3, 1; 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;



Universidade Federal do Rio de Janeiro



Am J Physiol 1948, 153, 586



Raymond Ahlquist (1914)

A STUDY OF THE ADRENOTROPIC RECEPTORS

RAYMOND P. AHLQUIST

From the Department of Pharmacology, University of Georgia School of Medicine

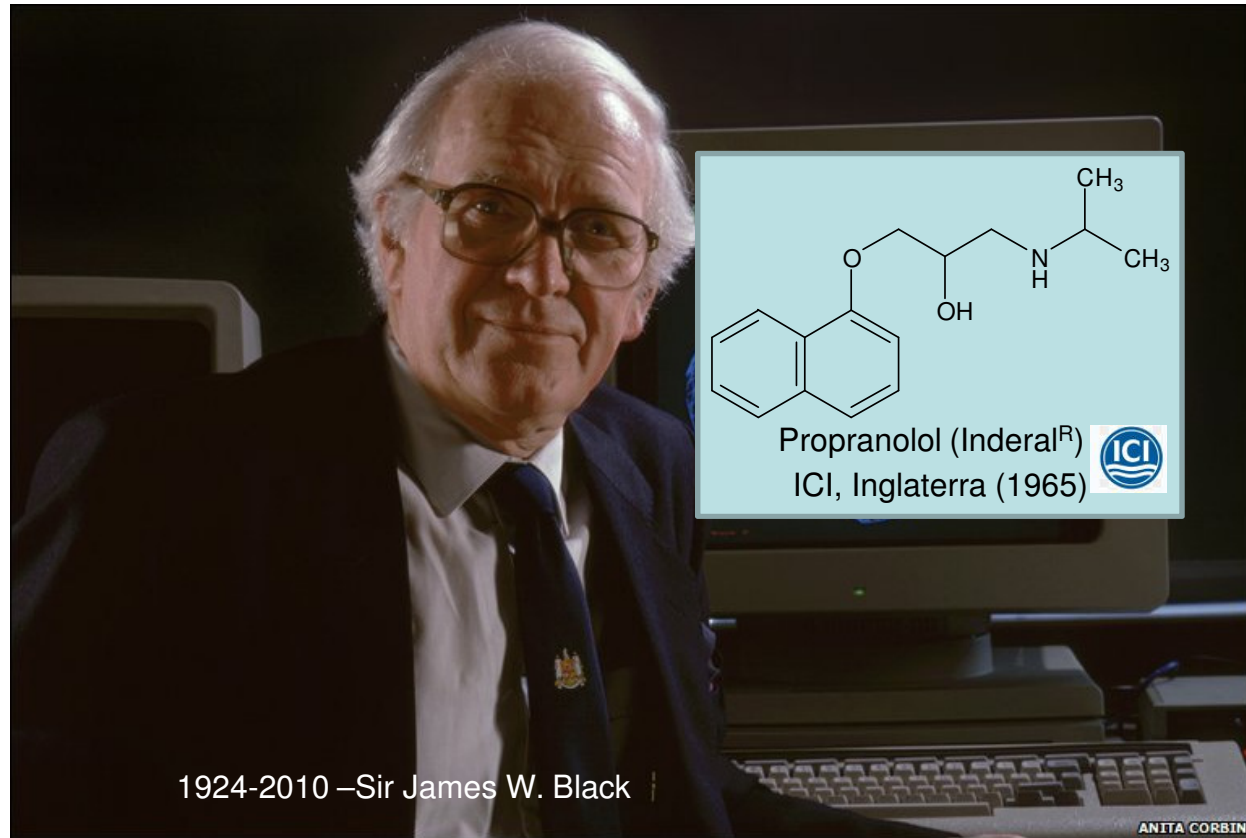
AUGUSTA, GEORGIA



1905 – Henry Dale



**Premio Nobel
1988**

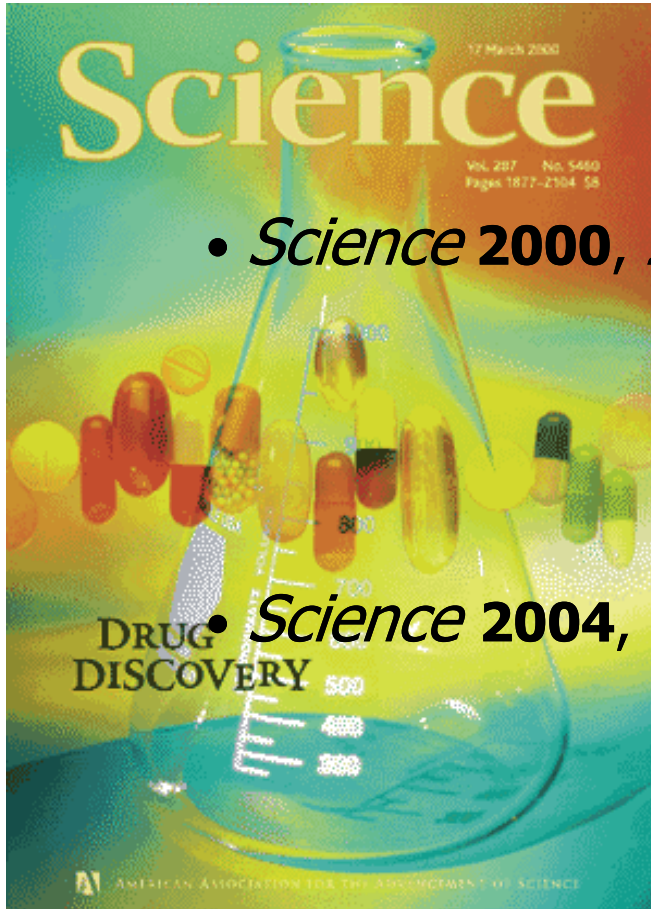


1924-2010 – Sir James W. Black

R Ganellin, W Duncan, Obituary James Black (1924-2010), *Nature* **2010**, 464, 1292; CPPage, J Schaffhausen, NP Shankley, The scientific legacy of Sir James W. Black, *TIPS* **2011**, 32, 181;



Os novos fármacos ...



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



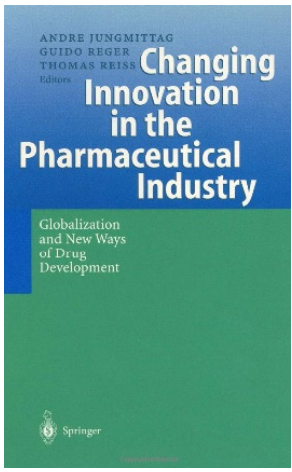
• *Science* 2004, 303, 1713 (D. Kennedy)



...dependem da pesquisa científica!



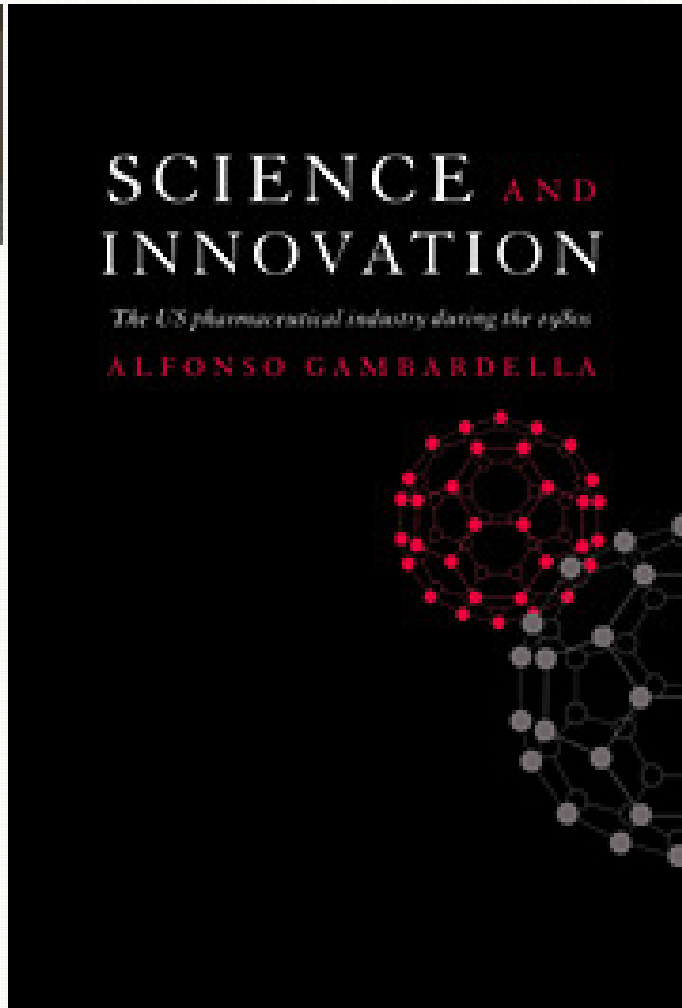
Universidade Federal do Rio de Janeiro



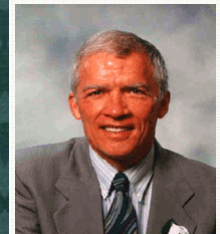
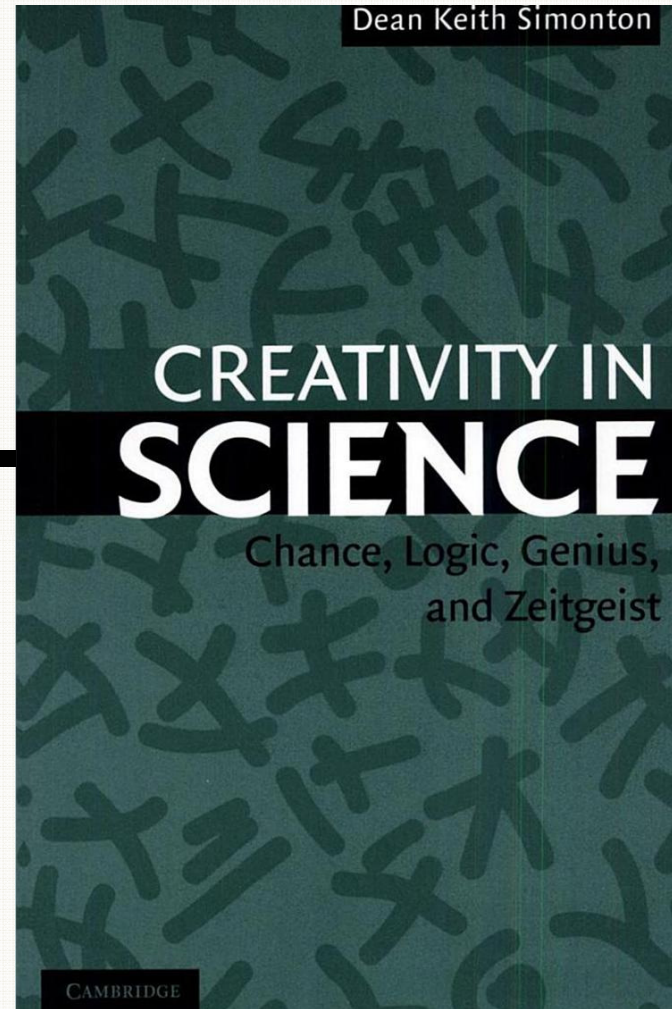
A inovação tecnológica é um dos processos mais dinâmicos da atividade industrial que gera riqueza. **ESTE** dinamismo é acentuado na inovação farmacêutica que depende da efetiva interação entre Ciência & Tecnologia.



Universidade Federal do Rio de Janeiro



Cambridge University Press,
Cambridge UK, 1995



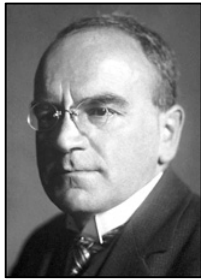
Ciência & Criatividade = Inovação !



Universidade Federal do Rio de Janeiro



Uma inovação bilionária: as estatinas



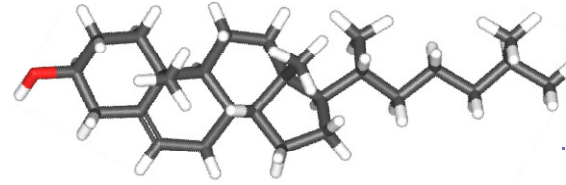
Heinrich Wieland
1877-1957

1927

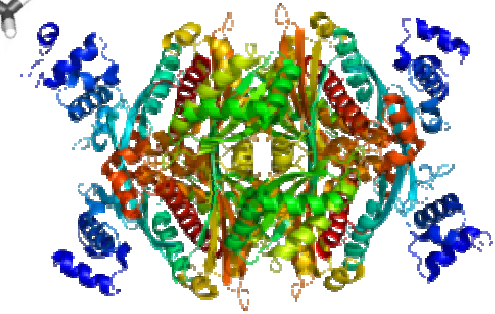


Adolf Windaus
1876-1959

1928



colesterol



HMGCoAR



1964



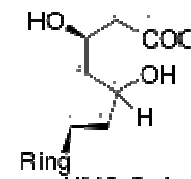
Konrad Bloch
1912-2000



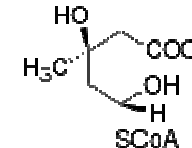
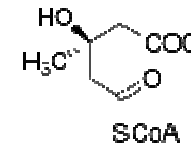
Feodor Lynen
1911-1979



John Cornforth
1975



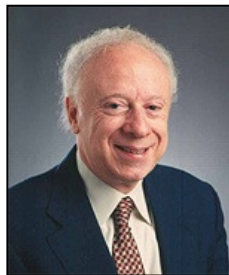
HMG CoA
Reductase Inhibitor



Mevaldyl CoA transition
state intermediate

1985

LDL



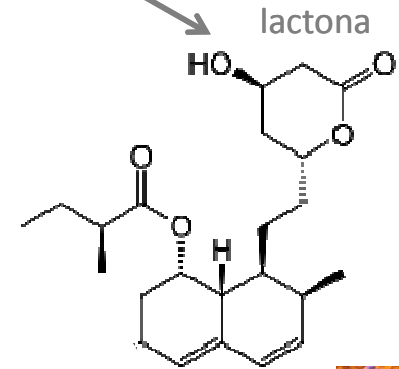
Joseph L Goldstein Michael S Brown
University of Texas, Dallas



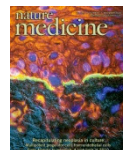
Akira Endo

Albert Lasker Award
for Clinical
Medical Research, 2008*

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



mevilonina



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



Roy Vagelos

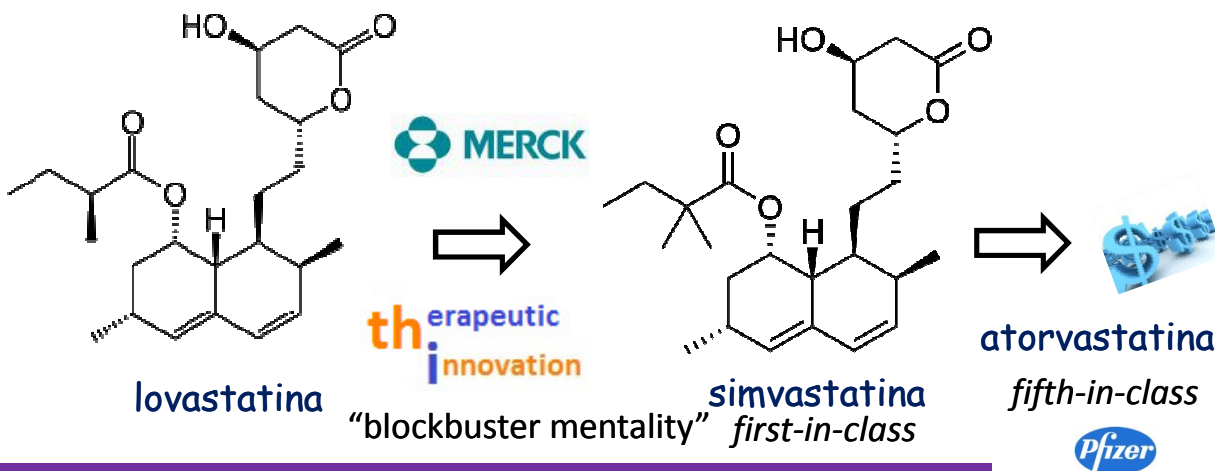


Arthur A Patchett

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.



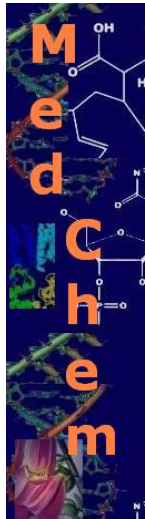
A descoberta da lovastatina



Universidade Federal do Rio de Janeiro

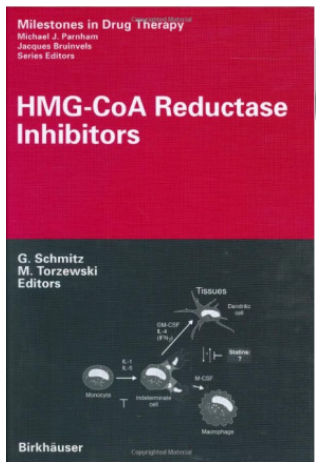
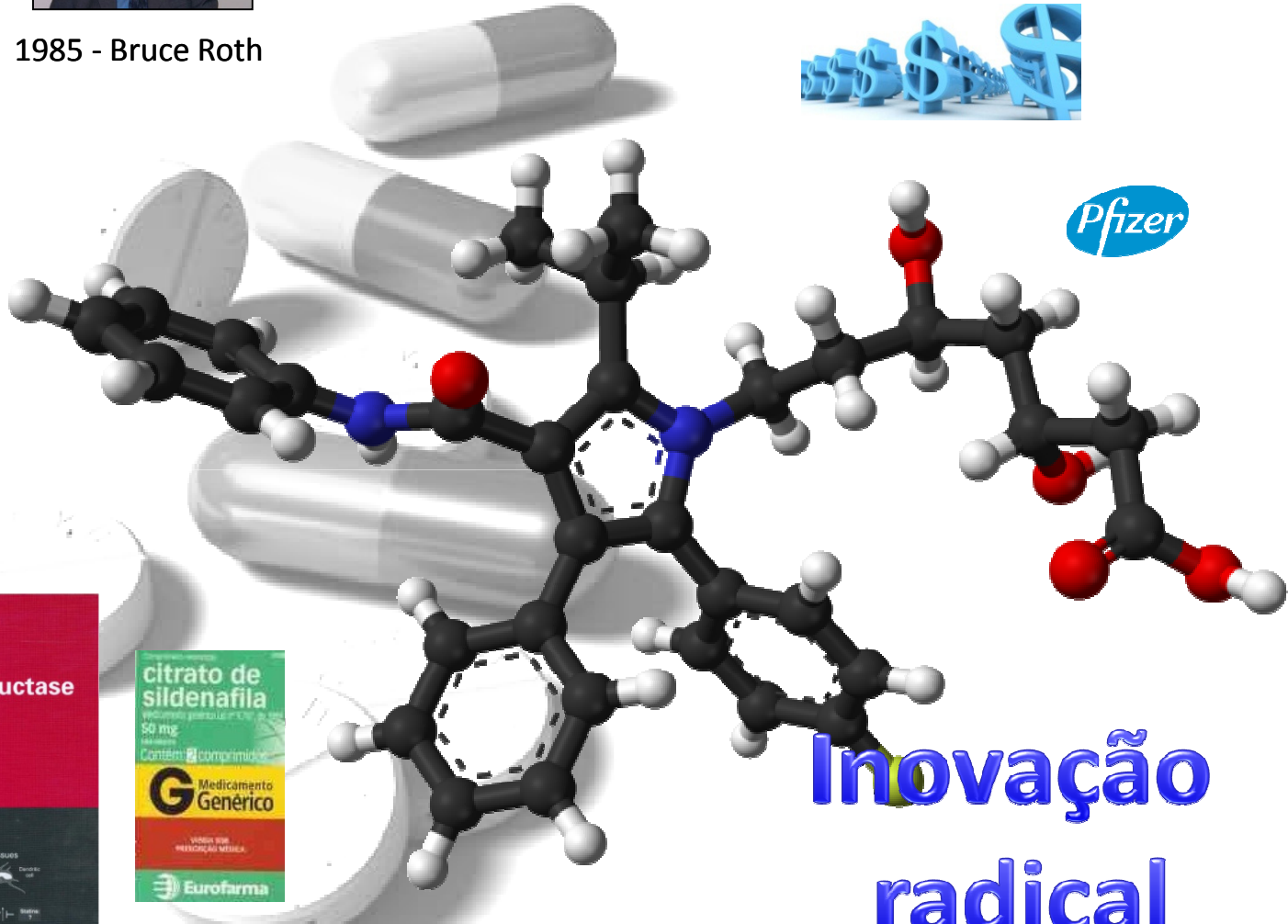


Atorvastatina



1985 - Bruce Roth

Estatinas



Fármaco recordista mundial em vendas: US\$ 150 bilhões

Inovação radical

1991



Universidade Federal do Rio de Janeiro



achē

Acheflan^R
Cordia verbenacea

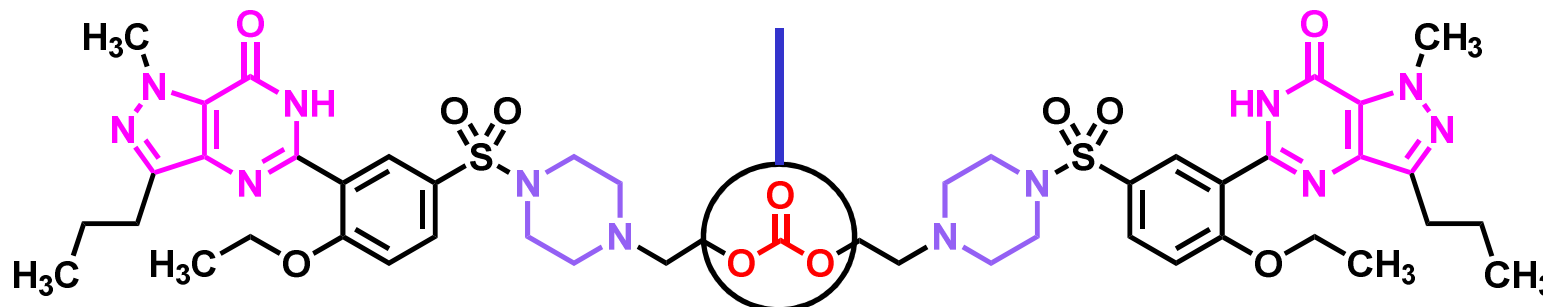
Aché - 7 anos
R\$ 15 milhões



Helleva^R

CRISTÁLIA
PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Carbonato de lodenafila
Cristália - 7 anos
Inibidor de PDE5

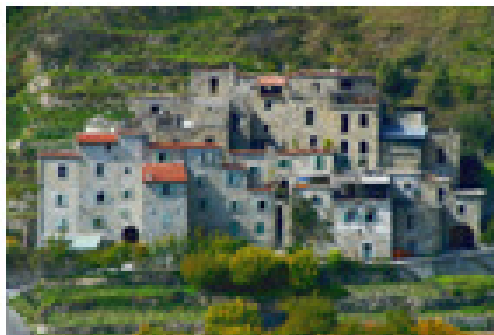




“Science is made of facts,
just as houses are made of stones;
but a mere collection of facts is
no more science than a pile of stones a house”

=

“A ciência é feita de fatos,
assim como as casas são feitas de pedras;
mas uma mera coleção de fatos não é
ciência, assim como uma pilha
de pedras, não é uma casa.”



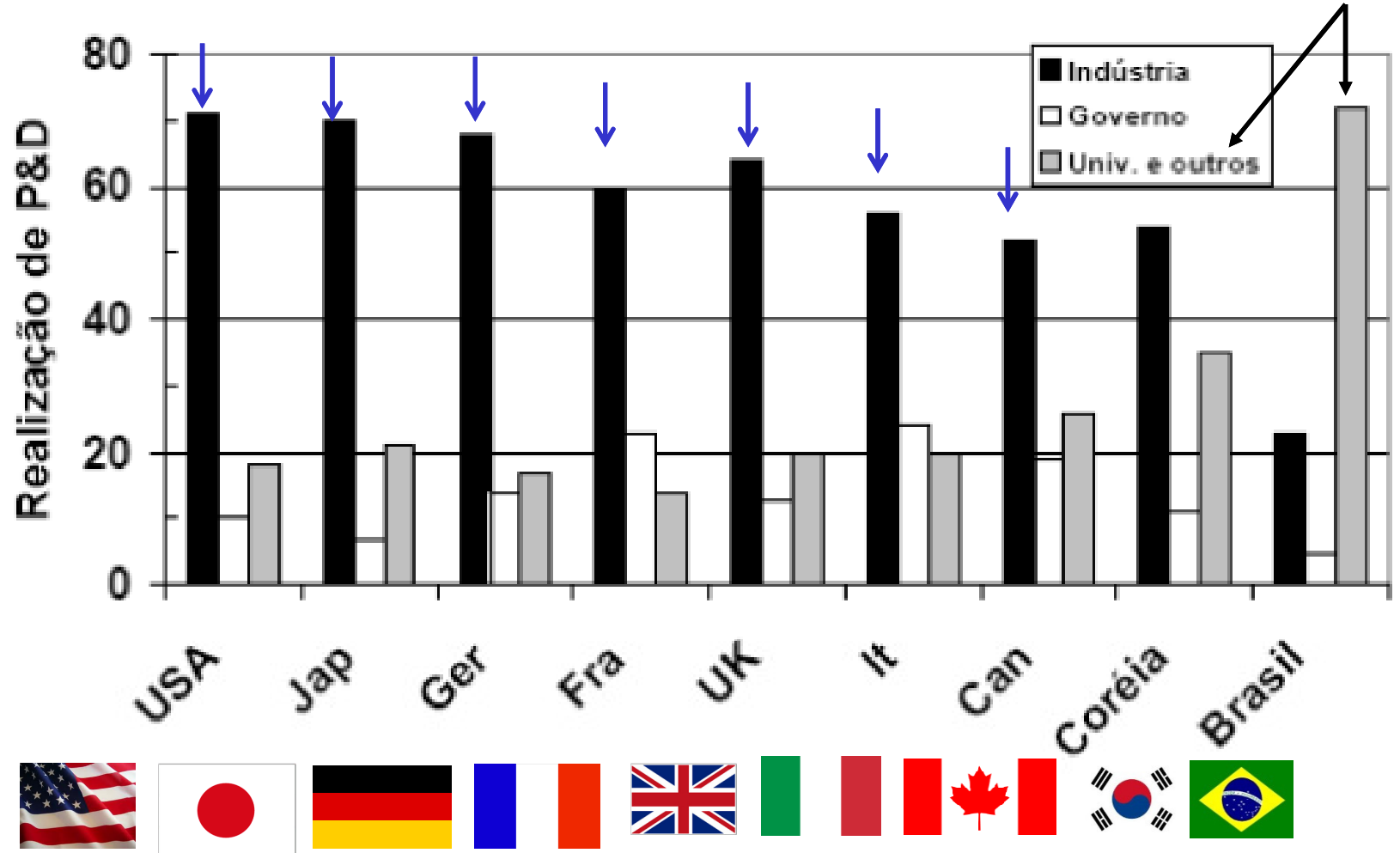
Jules Henri Poincaré

(1854-1912)





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)



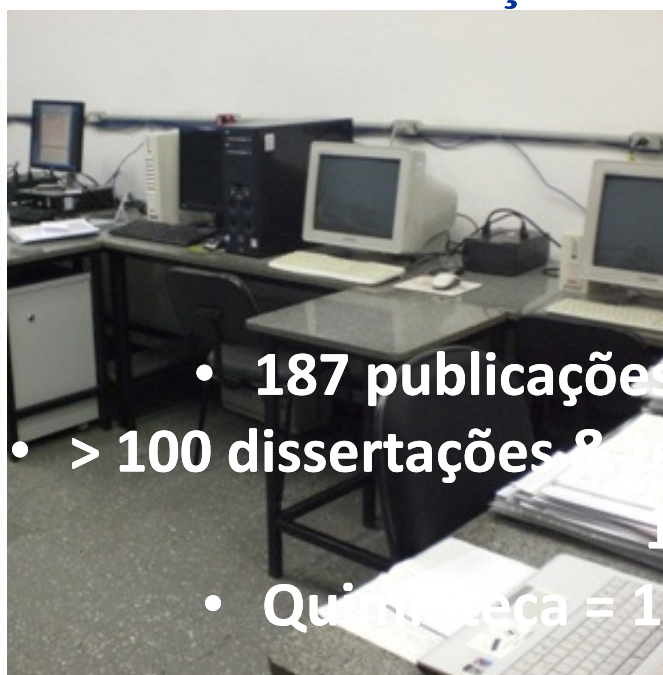
Cidade Universitária, ilha do Fundão,
Rio de Janeiro, RJ



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

Pharmacology
Farmacologia

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



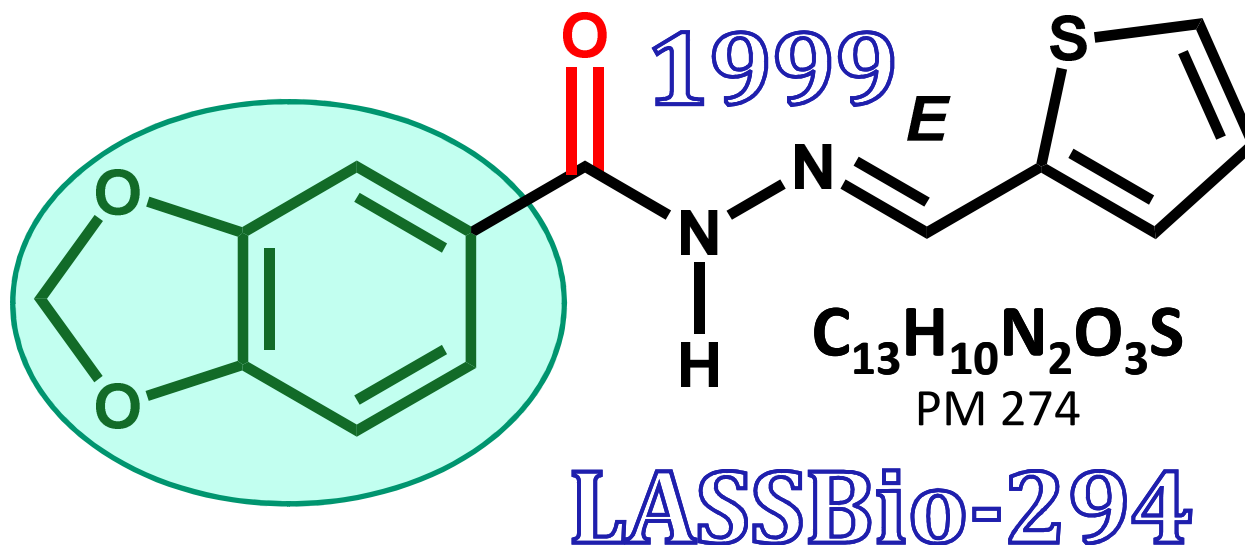
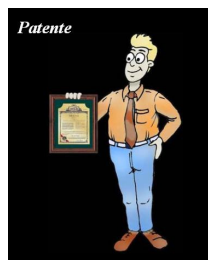
- 187 publicações (1994-2013; Scopus); índice $h = 26$
- > 100 dissertações e teses concluídas; 17 depósitos de patentes; 1 patente concedida;
- Química = 1854 compostos bioativos originais!



Novo protótipo de fármaco cardioativo*



Química
med
Medicinal
chem



Thienylhydrazone with digitalis-like properties (positive inotropic effects)

***US Patent US7091238-15/08/2006**

***European Patent EP1532140; WO-0078754**

- ✓ Estruturalmente simples, com rota de síntese com >55% de rendimento global, na escala de 5 kg (18,2 M), empregando matéria-prima acessível;
 - ✓ Potentes propriedades inotrópicas positivas, vasodilatadoras e neuroprotetoras, administrado por via oral com boa biodisponibilidade e estabilidade metabólica;
 - ✓ Novo mecanismo farmacológico de ação: ligante dual de receptores;
 - ✓ Sem citotoxicidade, genotoxicidade, nem toxicidade sistêmica (aguda e sub-aguda) em duas vias de administração (*p.o.* e *i.p.**) nas doses **1000 $\mu M/kg$** e **73 $\mu M/kg$** , respectivamente; Objeto de *ca.* 18 publicações, várias teses & dissertações;
- * *i.p.* = 2 vezes ao dia, durante 15 dias seguidos: ~**100 vezes ED_{50} *in vivo***.





1. Costa DG, da Silva JS, Kummerle AE, et al., LASSBio-294, A Compound With Inotropic and Lusitropic Activity, Decreases Cardiac Remodeling and Improves Ca²⁺ Influx Into Sarcoplasmic Reticulum After Myocardial Infarction, AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, 23, 1220-1227 2010
2. Brito FCF, Kummerle AE, Lugnier C, et al Novel thienylacylhydrazone derivatives inhibit platelet aggregation through cyclic nucleotides modulation and thromboxane A(2) synthesis inhibition, EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 638, 5-12, 2010
3. Carneiro EO, Andrade CH, Braga RC, et al., Structure-based prediction and biosynthesis of the major mammalian metabolite of the cardioactive prototype LASSBio-294, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 20, 3734-3736 2010
4. Pol-Fachin L, Fraga CAM, Barreiro EJ, et al., Characterization of the conformational ensemble from bioactive N-acylhydrazone derivatives, JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS & MODELLING, 28, 446-454 2010
5. Zapata-Sudo G, Pereira SL, Beiral HJV, et al., Pharmacological Characterization of (3-Thienylidene)-3,4-Methylenedioxybenzoylhydrazide: A Novel Muscarinic Agonist With Antihypertensive Profile, AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION, 23, 135-141 2010
6. Kummerle AE, Raimundo JM, Leal CM, et al., Studies towards the identification of putative bioactive conformation of potent vasodilator arylidene N-acylhydrazone derivatives, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 44, 4004-4009 2009 (Times Cited: 6)
7. Silva AG, Zapata-Sudo G, Kummerle AE, et al., Synthesis and vasodilatory activity of new N-acylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 13, 3431-3437 2005 (Times Cited: 24)
8. Gonzalez-Serratos H, Pereira EFR, Chang RZ, et al., The thienylhydrazone, (2'-thienylidene)3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine (LASSBio-294), develops fatigue resistance and has a positive inotropic effect in mammalian skeletal muscle, BIOPHYSICAL JOURNAL, 86, 225A-225A Suppl. S 2004
9. Zapata-Sudo G, Sudo RT, Maronas PA, et al., Thienylhydrazone derivative increases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in mammalian skeletal muscle, EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 470, 79-85 2003 (Times Cited: 3)
10. Barreiro EJ, Strategy of molecular simplification in rational drug design: The discovery of a new cardioactive agent, QUIMICA NOVA, 25, 1172-1180 2002 (Times Cited: 12)
11. Silva CLM, Noel F, Barreiro EJ, Cyclic GMP-dependent vasodilatory properties of LASSBio 294 in rat aorta, BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 135 293-298 2002 (Times Cited: 10)
12. Gonzalez-Serratos H, Chang RZ, Pereira EFR, et al., A novel thienylhydrazone, (2-thienylidene)3,4-methylenedioxybenzoylhydrazine, increases inotropism and decreases fatigue of skeletal muscle, JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 299, 558-566 2001 (Times Cited: 9)
13. Sudo RT, Zapata-Sudo G, Barreiro EJ, The new compound, LASSBio 294, increases the contractility of intact and saponin-skinned cardiac muscle from Wistar rats, BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 134, 603-613 2001 (Times Cited: 10)

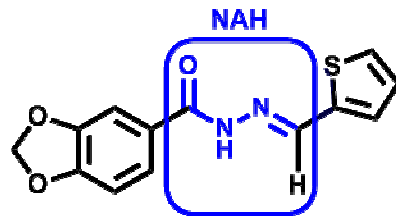


*Candidato a novo fármaco
cardioativo; vasodilatador,
com efeitos inotrópicos
positivos; sem toxicidade
crônica; com propriedades
PK adequadas; ativo po;
estável ao metabolismo;
rota de síntese escalonável;
novo mecanismo
farmacológico de ação
dual, útil no tratamento de
doenças crônicas
multifatoriais.*

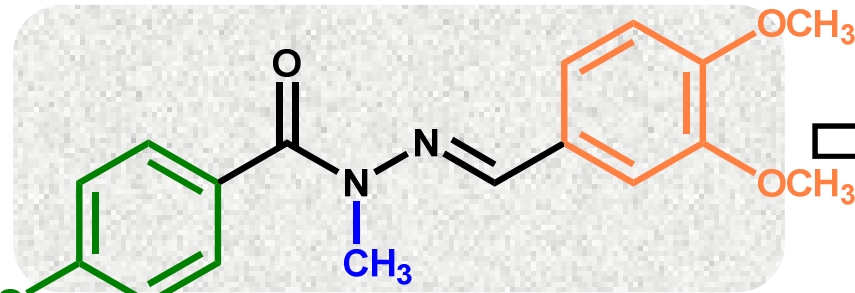
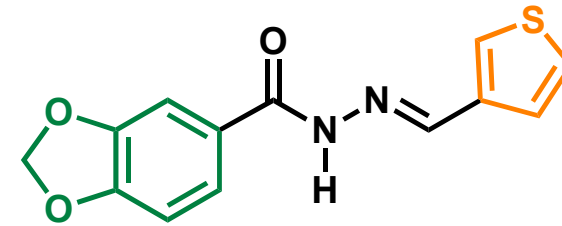
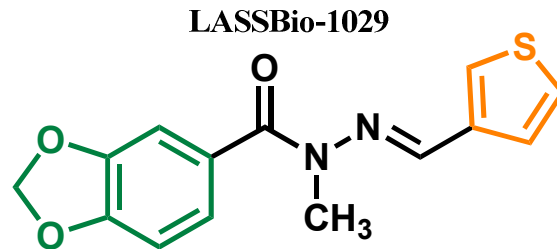
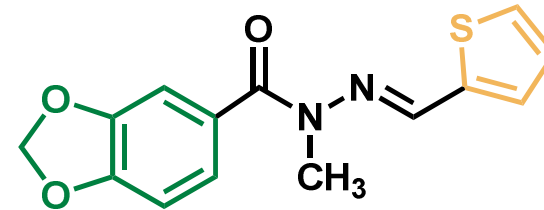
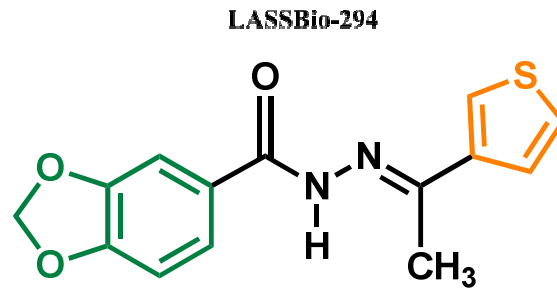
Patente (USPTO)# 7.091.238 (15/08/2006)



Segunda geração de agentes cardioativos



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



Hipertensão pulmonar



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.



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



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



instituto nacional de ciência e tecnologia de Fármacos e Medicamentos

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br



Project CNPq 573.564/2008-6

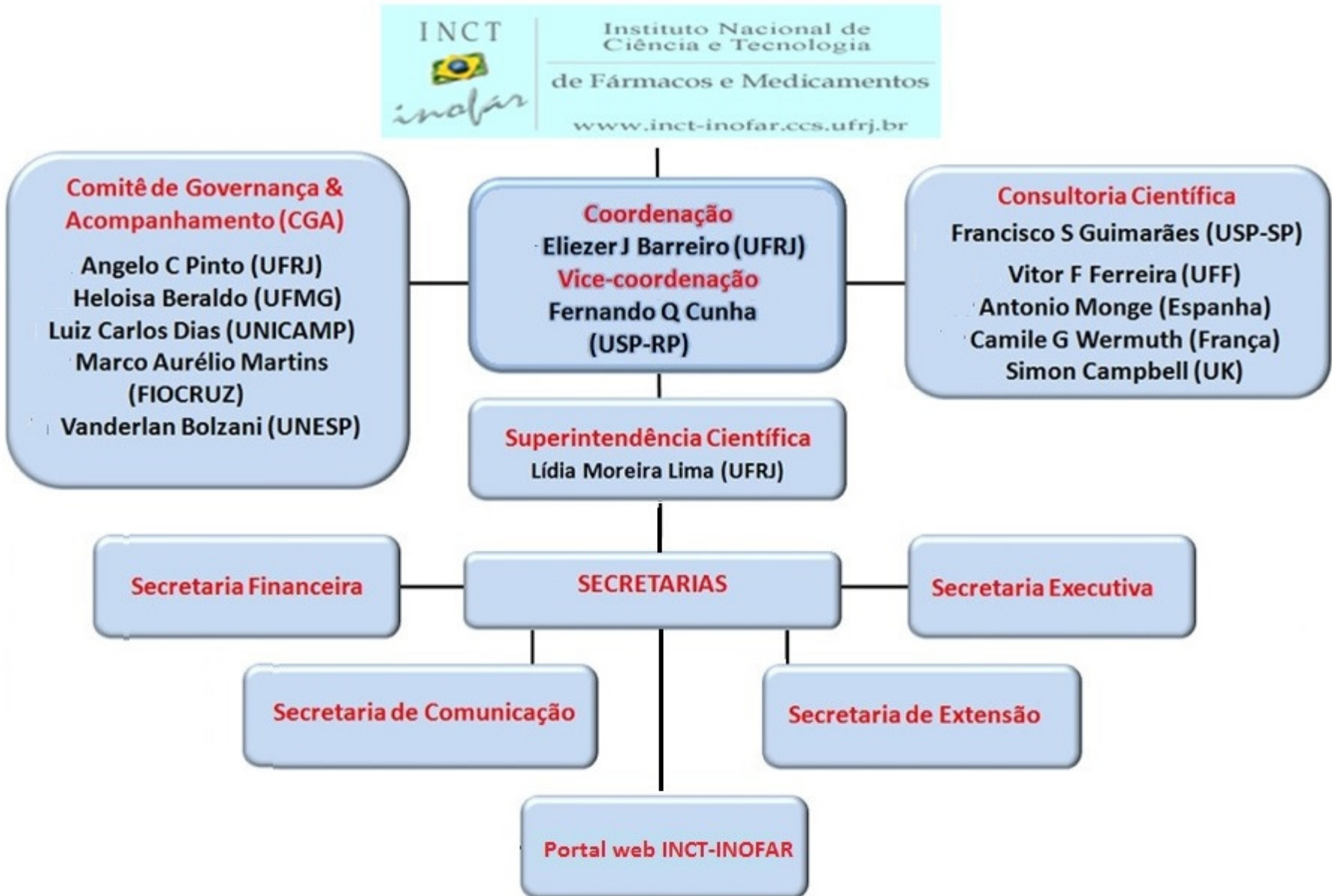
A missão do INCT-INOVAR

- 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;





Estrutura organizacional





INTERNATIONAL ACTIVITIES



<http://www.icepha.de/>

INCT-INO FAR established, on November 18, 2011, a cooperation agreement with the Interdisciplinary Center of Pharmacogenomics and Pharmaceutical Research (ICEPHA) of the University of Tübingen, Germany. Through this deal, we broaden the international scope of INCT-INO FAR and the bases for scientific exchange and the development of innovative research projects in new pharmaceuticals. On the other hand, the agreement establishes the organization of scientific and academic activities, like courses, conferences, seminars, symposiums, or lectures, and the exchange of researchers and/or students, as well as the exchange of materials and publications of mutual interest.



At the end of 2011, INCT-INO FAR through the Dean of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ) signed a cooperation agreement with the Interdisciplinary Center for Pharmacogenomics and Pharmaceutical Research (ICEPHA) of the University of Tübingen, Germany, directed by Professor Stefan Laufer.



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.



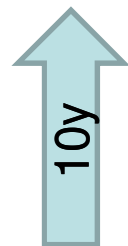
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Inovação Incremental



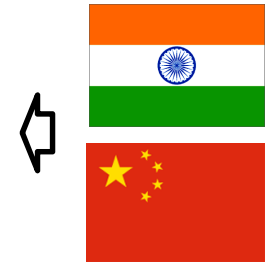
Fármacos genéricos
(Lei nº 9787 de 10/02/1999)



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).



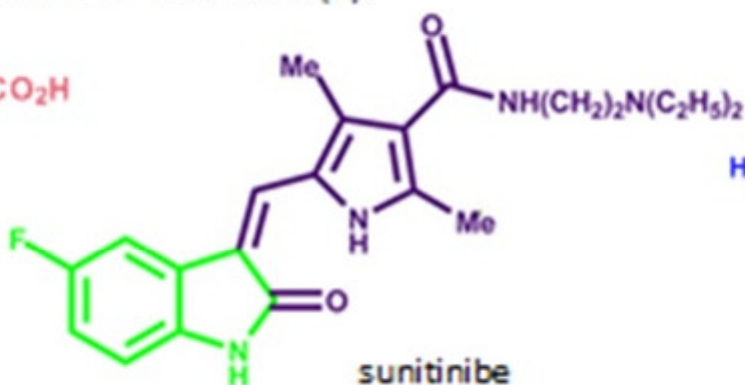
Agência UFRJ de Inovação
Tecnologias desenvolvidas em transferência



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

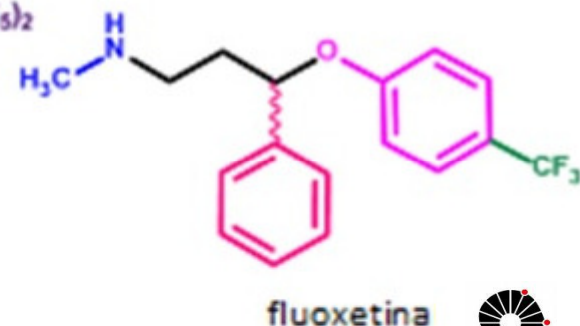


Síntese linear em 6 etapas.
Rendimento global: 35%

Prof Angelo da Cunha Pinto
Dr Bárbara Vasconcelos da Silva



Total de vendas dos tinitibes:
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%



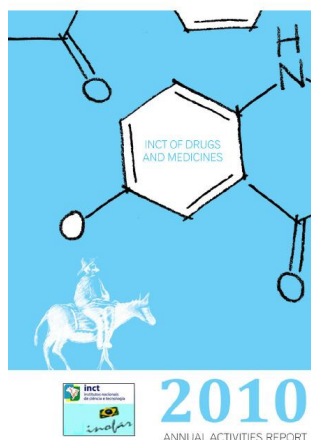
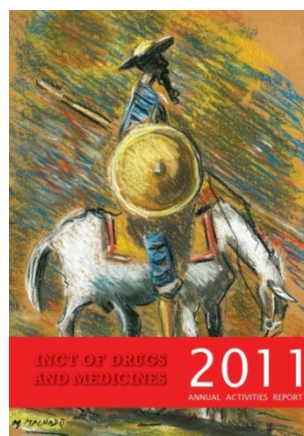
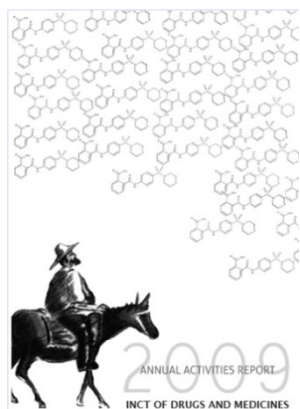
Universidade Federal do Rio de Janeiro



Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR)



Relatório Anual de Atividades (Annual Activities Report)



Coordinator:
Eliezer J. Barreiro

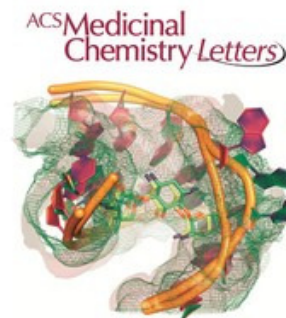
www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2012.pdf



Considerações Finais

ACS Medicinal
Chemistry Letters

medicinal chemistry



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

Inter-alia: S Laufer, U Holzgrabe, D Steinhilber, Drug Discovery: A modern decathlon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4072; DM Hurin, Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths, *ACS Med Chem Lett* **2013**, *4*, 313, 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



O exercício da interdisciplinaridade exige novos arranjos institucionais & temporais para qualificação profissional adequada !



A cadeia de inovação em fármacos é complexa e interdisciplinar!



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



Walter Oswaldo Cruz
(1910-1967)



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

**Pelo convite,
Pela presença,
Pela atenção.**



Prof Carlos A. M. Fraga



Prof Lídia M. Lima

Cristo Redentor, uma das sete maravilhas do mundo moderno

