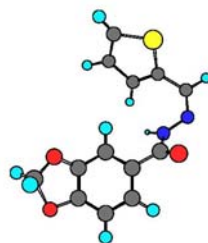


As Ciências Farmacêuticas e a Inovação



As Ciências Farmacêuticas
e a Inovação

Eliezer J. Barreiro
LASSBio

Farmácia

Universidade Federal do Rio de Janeiro



LASSBio[®]
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
www.farmacia.ufrj.br/lassbio





As Ciências Farmacêuticas e a Inovação

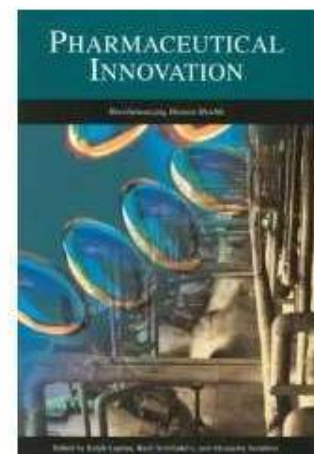
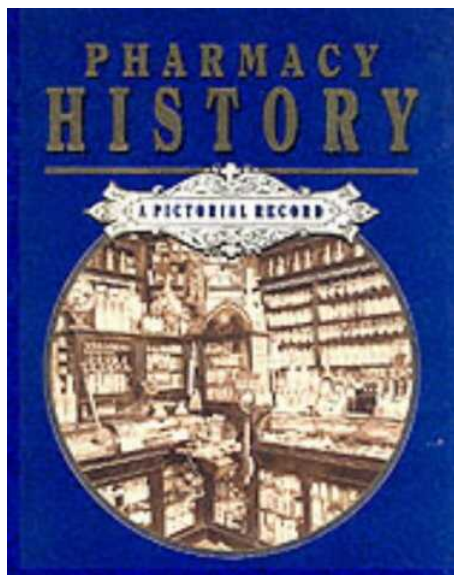
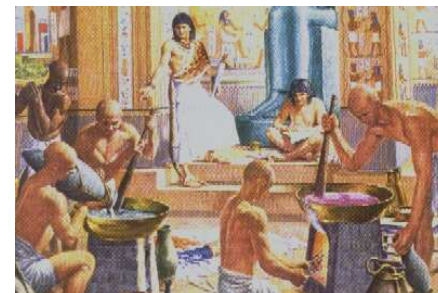


A Inovação Farmacêutica

Dicionário Aurélio

Inovação

ato ou efeito de inovar.



Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health
Basil Achilladelis, Alexander Scriabine, Ralph Lardau, Eds., Chemical Heritage Foundation (December 10, 1999), ISBN: 0941901211.



Dos tempos da botica...

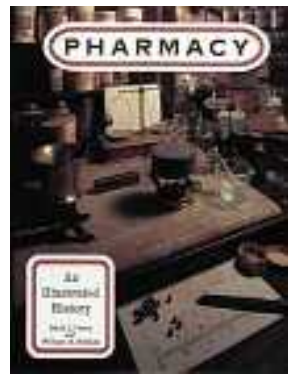


Galeno



Obras de Galeno, 1556

Botica



Saint Come et Saint Damien
Patrons des medecins chirurgiens et pharmaciens

Lithografia de Jean Chéze (1920) [Carbis]

São Cosme &
São Damião



Farmácia

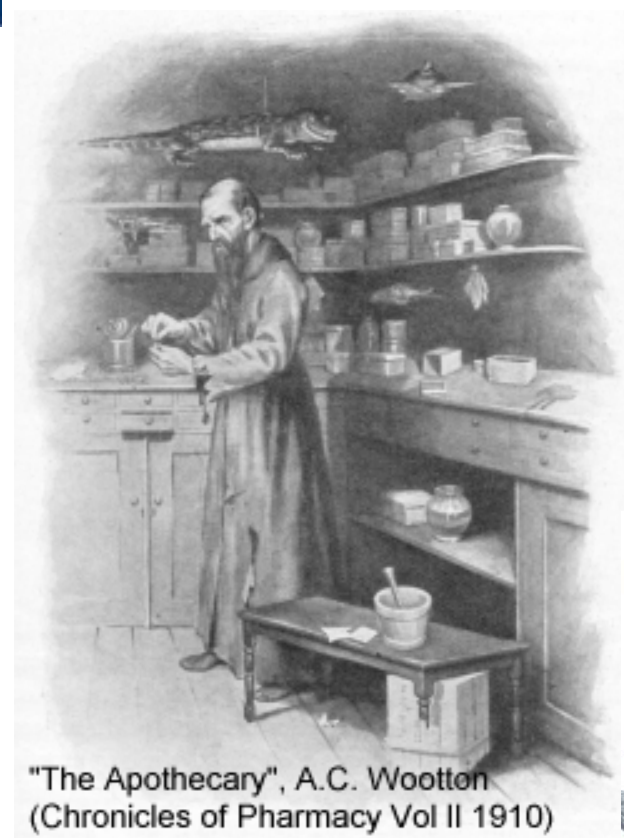
José de Anchieta



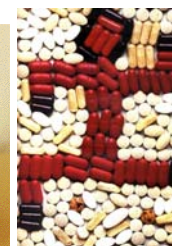
"primeiro farmacêutico do Brasil..."(! ?)

20 de janeiro





"The Apothecary", A.C. Wootton
(Chronicles of Pharmacy Vol II 1910)



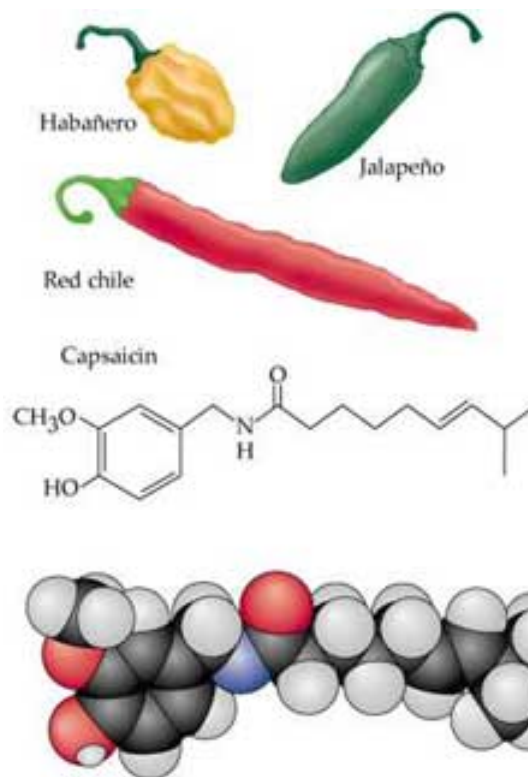
Fármaco

Medicamento

...à Farmácia Moderna.



A Inovação Farmacêutica



Rato nocaute para receptores da capsaicina (TRPV) foi insensível à pimenta e também apresentou mais resistência térmica. Estes resultados evidenciaram o papel de VPRT no estímulo promotor da dor.

MJ Caterina *et al.*, **Science** 2000, **288**, 241.

A Inovação Farmacêutica

McKemy, D.D.; Neuhausser, W.M.; Julius D.*;



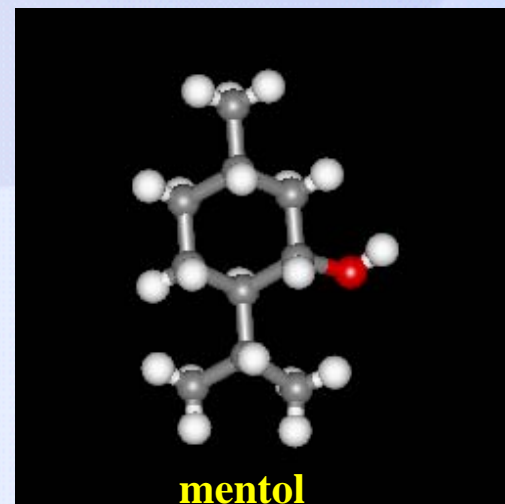
Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation

Estudo de identificação e clonagem do potencial receptor térmico (TRP) revelou o papel do Ca^{++} e de VPRT1 na biosensação térmica promovida pelo mentol.

Nature 2002, 416, 52.



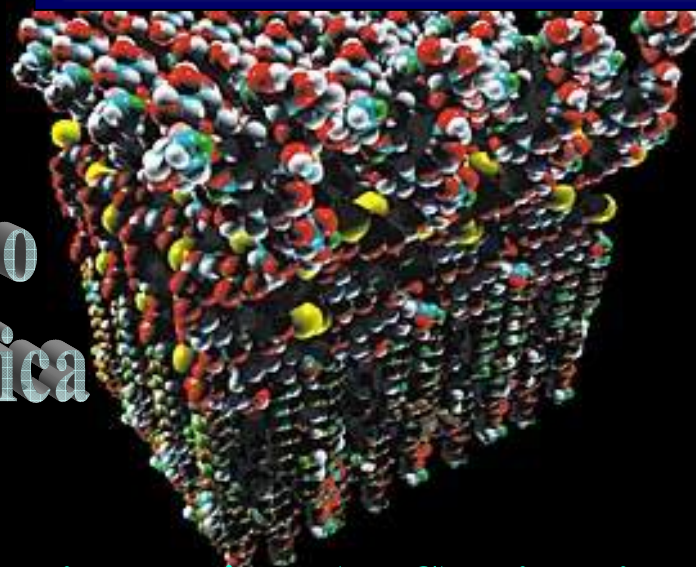
CMR1 (*cold-menthol receptor type 1*)





A Inovação Farmacêutica

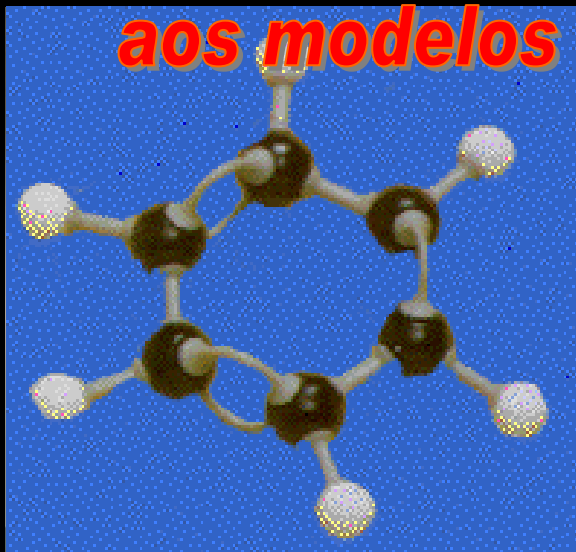
Controle de fatores entrópicos e eletrostáticos permitiu a construção de cápsulas tubulares com estruturas similares àquela da parede celular das bactérias. { *Science*, 288, 2035 (2000) }



Modelo lipopolissacarídeo (LPS) mimetizando a membrana de *Pseudomonas aeruginosa*, constituído de 16 lipopolissacarídeos (em cima) e 48 moléculas de fosfolípídeo-etilamina (em baixo). Este modelo possui 104 contra-ions Ca^{2+} . Cálculos de dinâmica molecular demonstraram a afinidade desta membrana sintética no processo de “metal-ion uptake”

...dos modelos moleculares

aos modelos 3D...!



A detecção de ligações-H no sítio ativo de protease-I de *Achromobacter*, envolvendo os resíduos treonina-99 e glicina-102 de uma banda da fita com e tirosina-72 e isoleucina-69, expande a possibilidade de construir-se racionalmente inibidores seletivos.

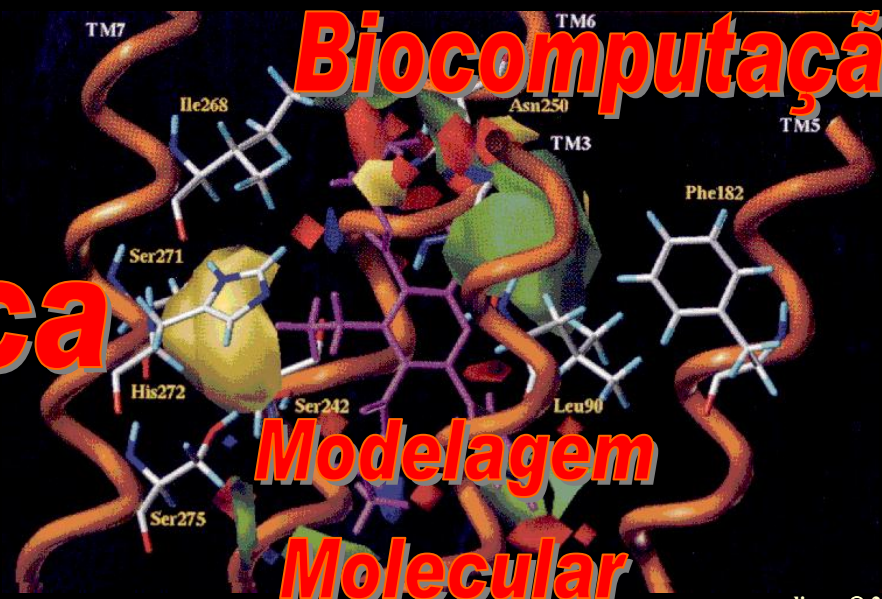
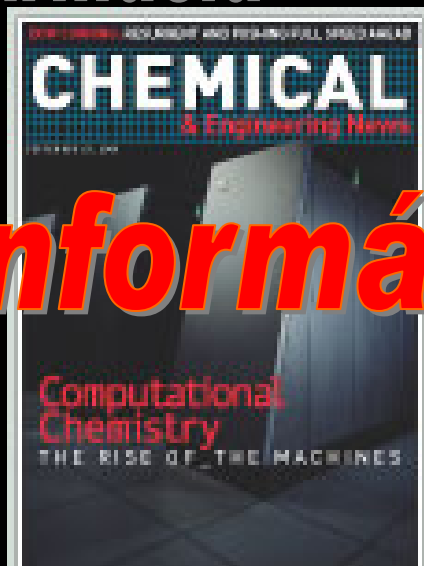
A Inovação
Farmacêutica



Biofarmácia

Biocomputação

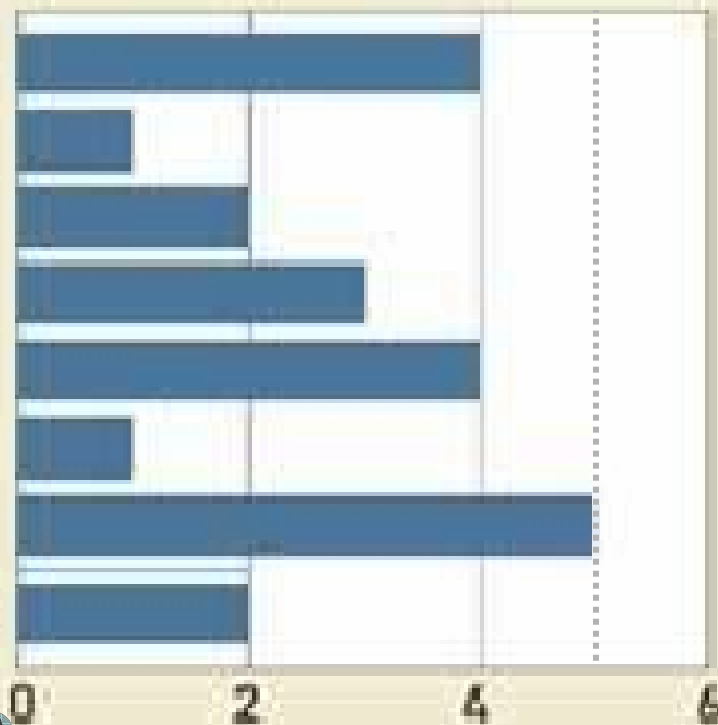
Bioinformática



Modelagem
Molecular

Investimentos da Big-pharma em Bioinformática

- indústria aeroespacial
- indústria automobilística
- indústria química
- setor de embalagens
- computadores e correlatos
- indústria de petróleo
- indústria farmacêutica
- outros



Em % do orçamento total
(2003)



A Inovação Farmacêutica

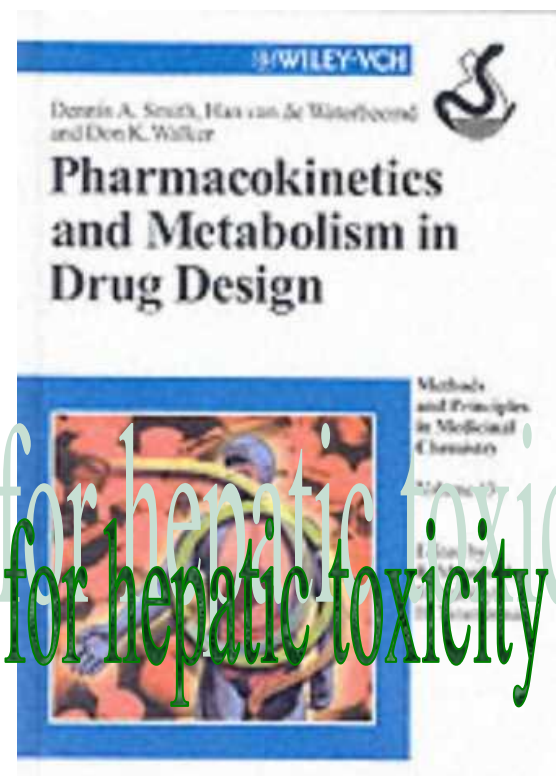
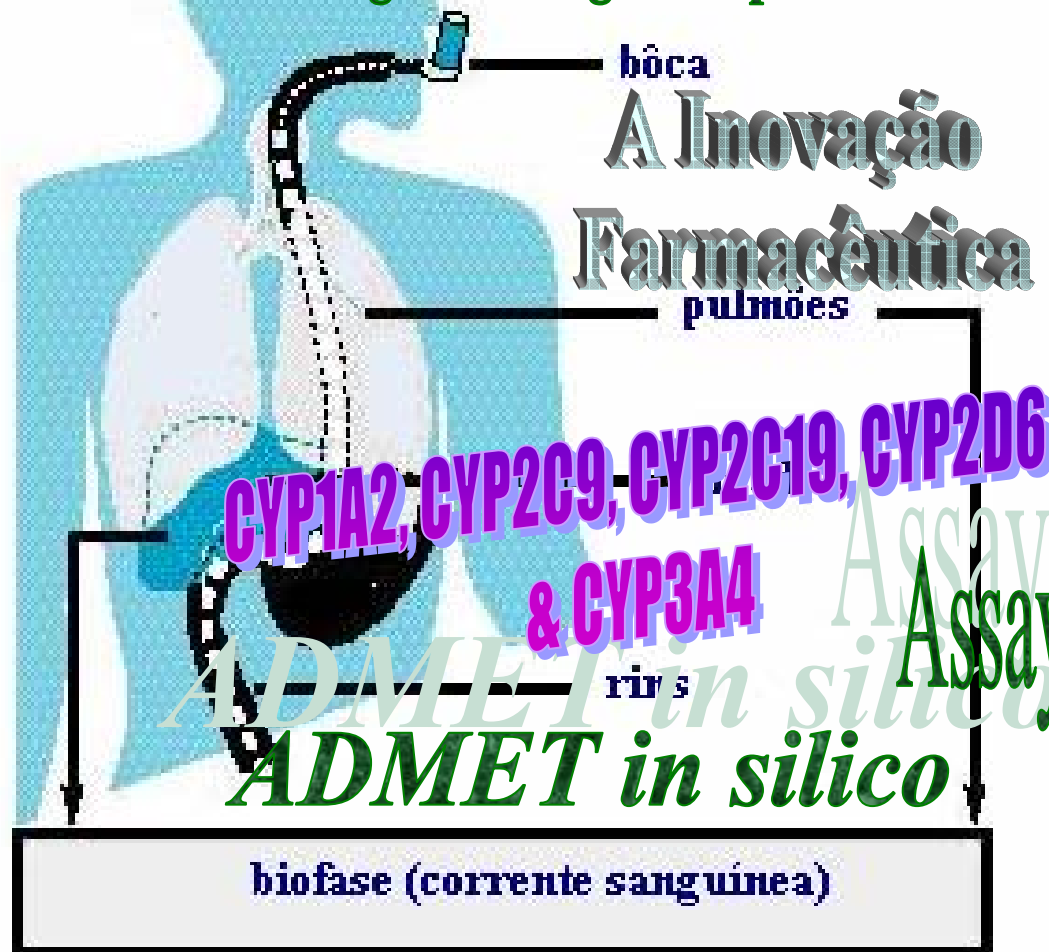


Fase Farmacocinética

Predicting oral drug absorption

Predicting oral drug absorption

ADME*



* absorção, distribuição, metabolismo & eliminação

Rato Transgênico Humanizado

Humanized mouse model

*This mouse is a xeno-sensor
allows the investigation of
drug-drug interactions .*



W. Xie & R. M. Evans, *Drug Discovery Today* 2002, 7, 509-515

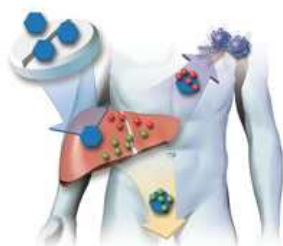
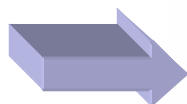
*Este rato é um autêntico sensor xenobiótico
que permite o estudo in vivo
de interações entre fármacos.*



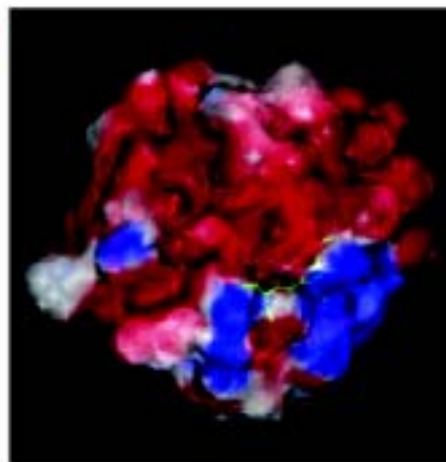
A Inovação Farmacêutica

Animal transgênico com mesmo perfil de resposta à ação de fármacos que humanos. Possui **CYP3A isoenzimas** (*xeno-sensor*) que permite o estudo de interações de fármacos, simulando o estudo em humanos.

Modelagem por homologia das isoformas do CYP2D6 humano e do rato e subsequente racionalização computacional das interações com ligantes permitiu esclarecer as especificidades moleculares destas interações.



a)



b)

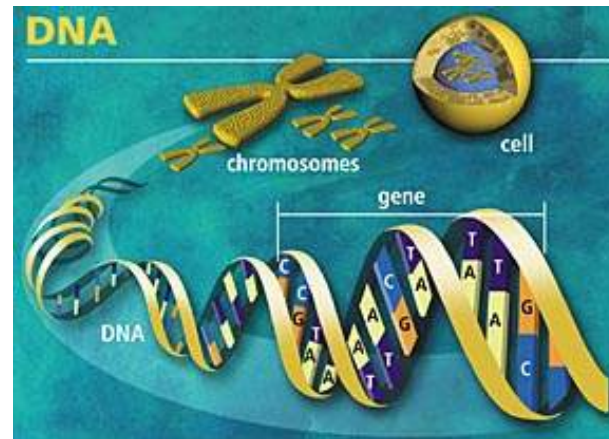
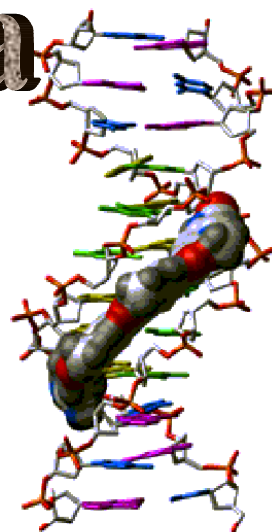


a) Potencial eletrostático no sítio-ativo de CP2D6; b) sítio-ativo, contendo o grupo heme (verde) ao fundo.

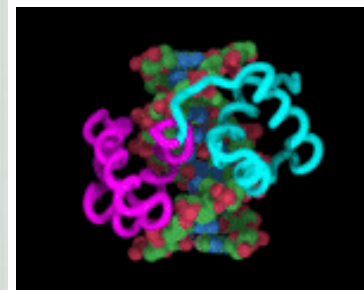
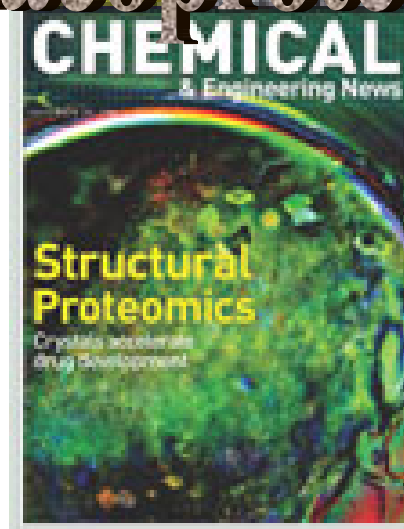
NPE Vermeulen et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 74.



Farmacogenômica



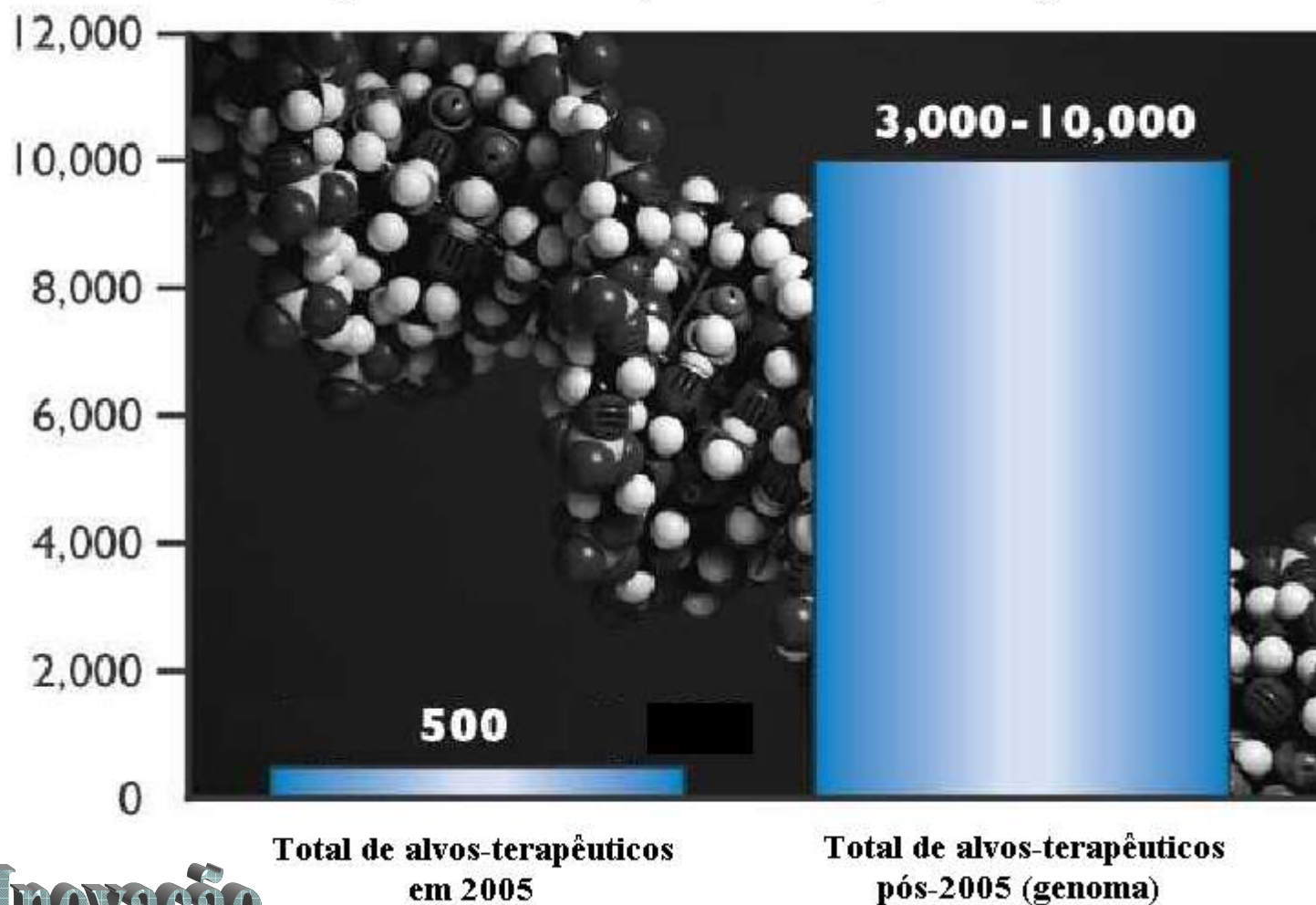
Farmacoproteômica



A Inovação Farmacêutica

Alvos-terapêuticos possíveis para novos fármacos

Oportunidades para inovação terapêutica



**A Inovação
Farmacêutica**

the
**Pharmaceutical
Century**

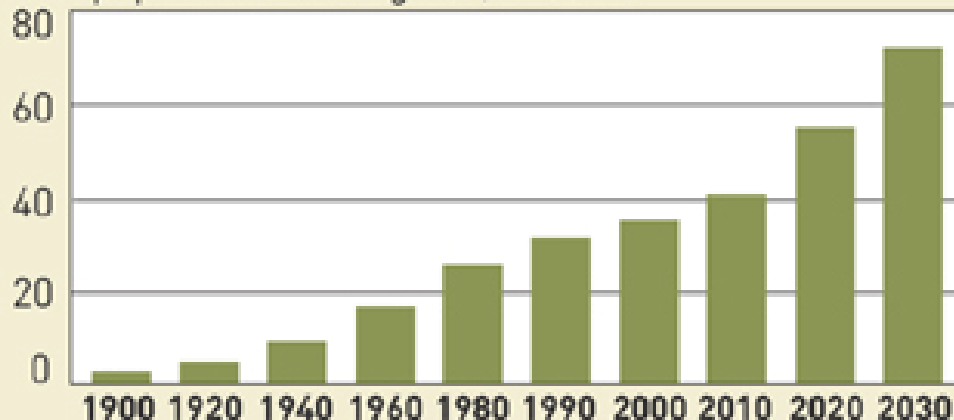


"New style drugs"

ELDER BOOM

Thanks to baby boomers, the U.S. population over 65 will swell between 2010 and 2030

U.S. population over age 65, millions



SOURCE: Census Bureau

A Inovação Farmacêutica



A esquerda rato transgênico "envelhecido" (equivale a 100 anos humanos).

Deficiência de Atenção por Distúrbio de Hiperreatividade

the **Pharmaceutical Century**
TEN DECADES OF DRUG DISCOVERY



Methylphenidate

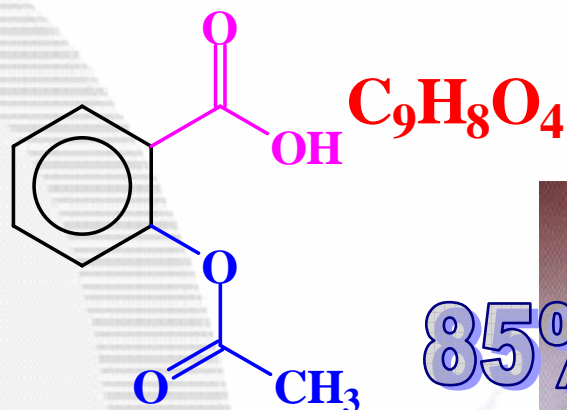
Os Fármacos Sintéticos



Organic
Chemistry
of Drug
Synthesis
Volume 1

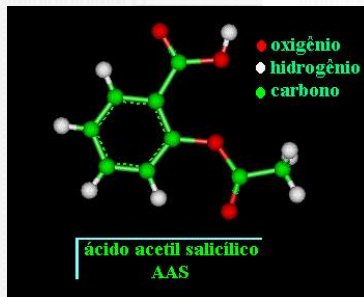
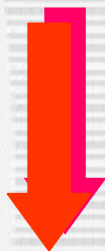
Daniel Lednicer
Lester A. Mitscher

A Inovação Farmacêutica



ácido acetil salicílico

85% dos fármacos modernos
são sintéticos



A Inovação Farmacêutica

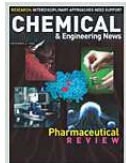
Características estruturais comuns aos cinco fármacos mais vendidos no mundo em 2004:

- Possuem apenas 7 elementos químicos: C,H,O,N,S,F,Cl;
- Todos possuem heteroátomos;
- Todos são multicíclicos (< cinco anéis);
- 80% têm unidades aromáticas e são heterocíclicos;

Totalizam 111 C's;
1 C = US\$ 280 mi;

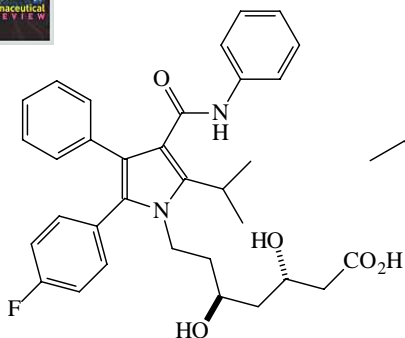
Têm apenas 10 centros
estereogênicos;
70% estão na simvastatina;

Fonte:

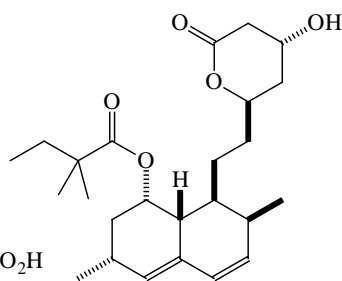


C&EN December 6, 2004
Volume 82, Number 49
S. Class pp. 18-29

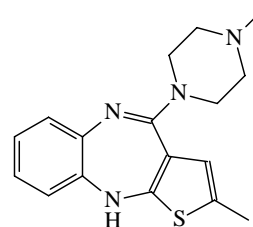
* em US\$ bilhões, nos últimos 12 meses;
& estima-se que o mercado mundial, em 2004, tenha sido ca. US\$ 505 bilhões



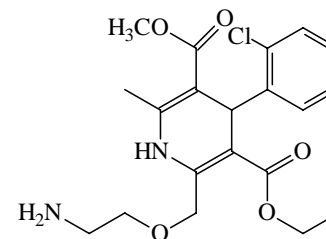
(1) $C_{33}H_{35}FN_2O_5$



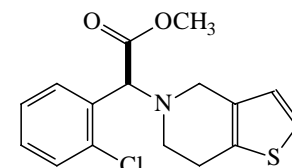
(2) $C_{25}H_{38}O_5$



(3) $C_{17}H_{20}N_4S$

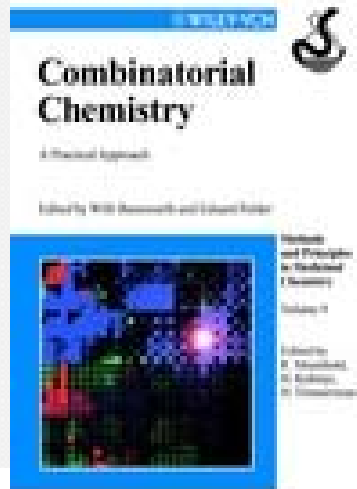
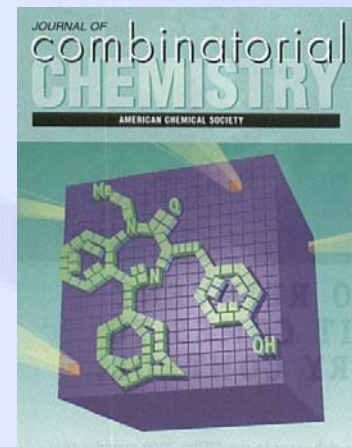


(4) $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$



(5) $C_{16}H_{16}ClNO_2S$

Biorrobótica



P
R
O
T
Ó
T
I
P
O

A Inovação Farmacêutica

High throughput screening (HTS)

hit

hit-to-lead

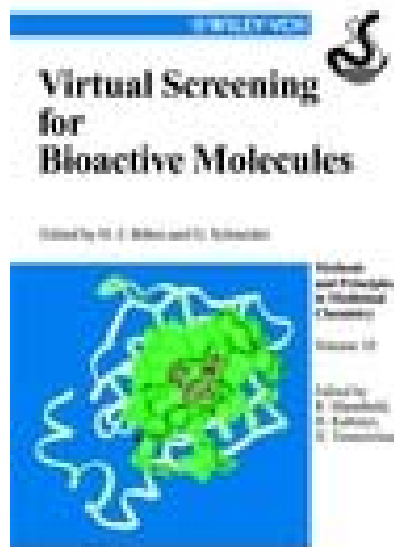
potência do hit
seletividade
originalidade estrutural
acessibilidade sintética
propriedades físico-químicas (ADME)
permeabilidade, pKa, solubilidade

Novos Hits-Leads identificados por (S)HT-Screening

	1996	1999	2003	2004
Compostos bioensaiados	100000	430000	615000	1050000
Média da potência (nM)	3000	400	10	10
Média de sucesso	20%	50%	58%	65%
Protótipos identificados por alvo-ensaiado	1,0	1,7	1,9	2,0

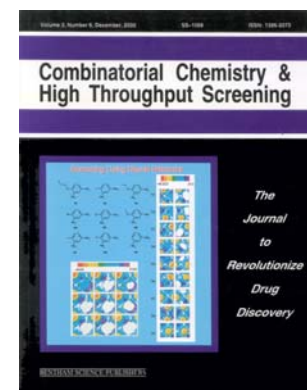
*Dados da GlaxoSmithKline

R. Mullin, C&EN 2004, 82 (#30, 26 de julho) 23.



Drug Discovery & Molecular diversity

A Inovação Farmacêutica



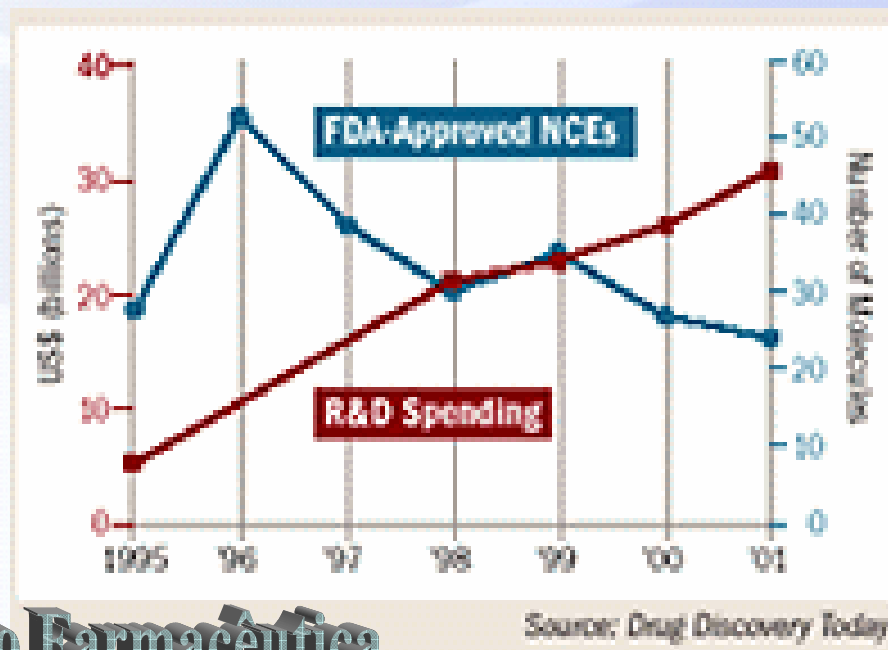
“...The rate of introduction of new chemical entities has slowed despite the wealth of new technologies ...”.

“...A velocidade de introdução de novas entidades químicas tem diminuído a despeito das novas tecnologias disponíveis...”

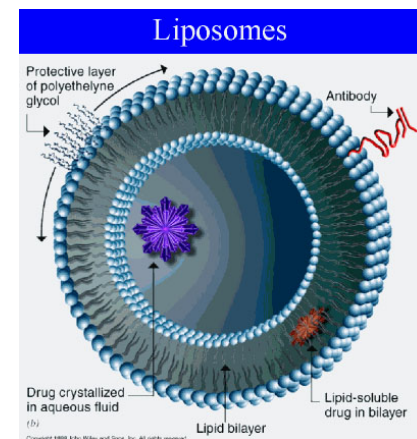
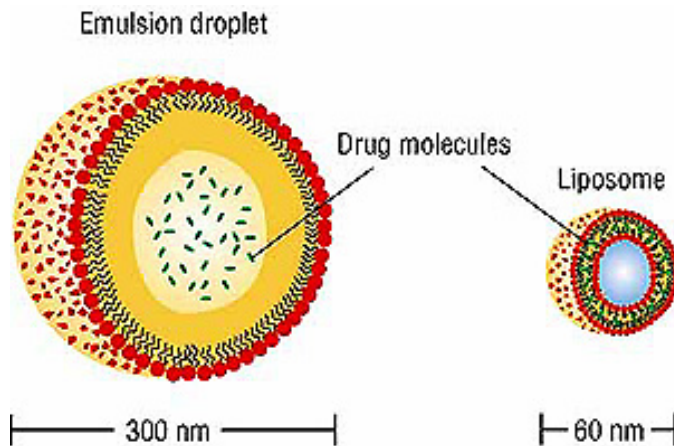
Donald Kennedy, *Editor-in-Chief*

Drug Discovery – Editorial

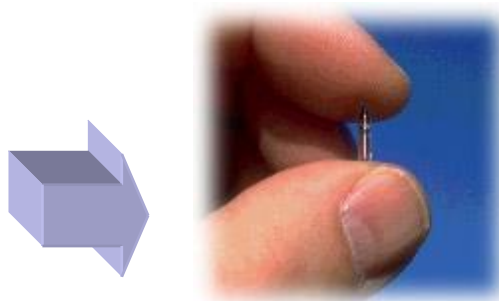
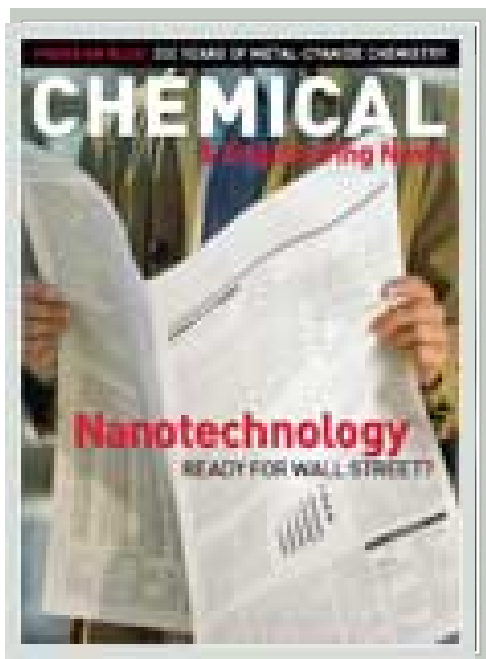
Science **2004**, 303, 1717



A Inovação Farmacêutica



A Inovação Farmacêutica



Iron Oxide Nanoparticles for Sustained Delivery of Anticancer Agents

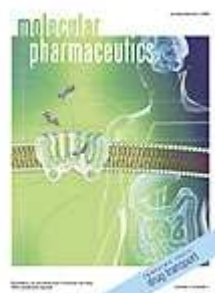
Tapan K. Jain,[†] Marco A. Morales,[‡] Sanjeeb K. Sahoo,[†]
Diandra L. Leslie-Pelecky,[‡] and Vinod Labhasetwar^{*,†,§}

Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska 68198-6025, Department of Physics & Astronomy and Center for Materials Research & Analysis, University of Nebraska—Lincoln, Lincoln, Nebraska 68588-0111, and Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska 68198-4525

Received January 18, 2005

Iron Oxide Nanoparticles for Drug Delivery

articles



ACS PUBLICATIONS
HIGH QUALITY. HIGH IMPACT.

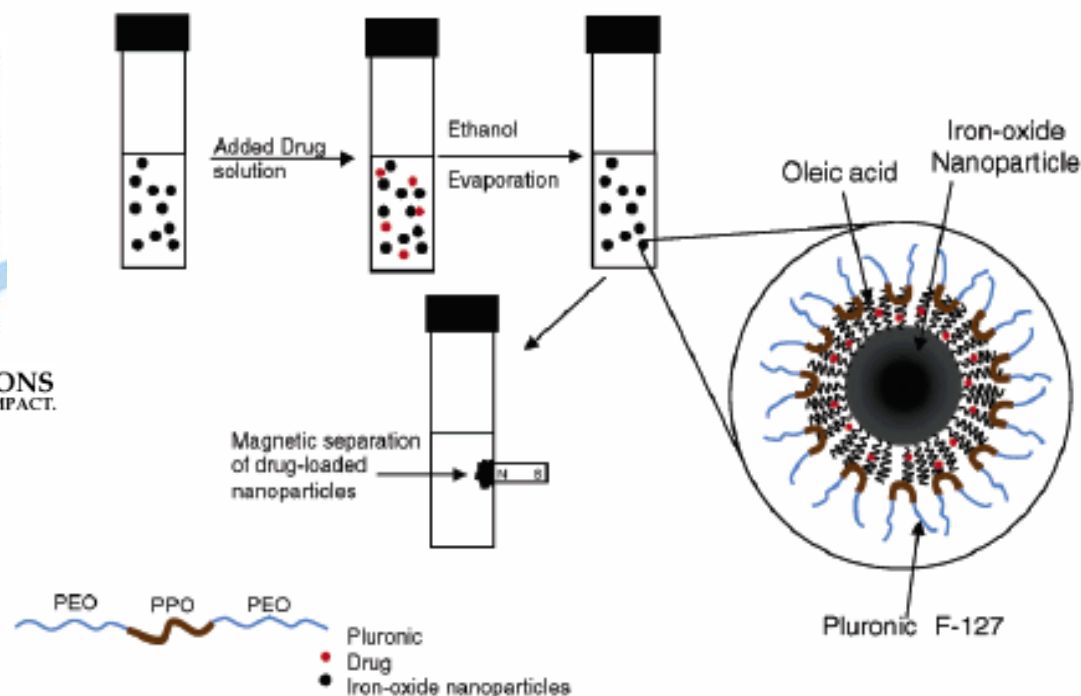
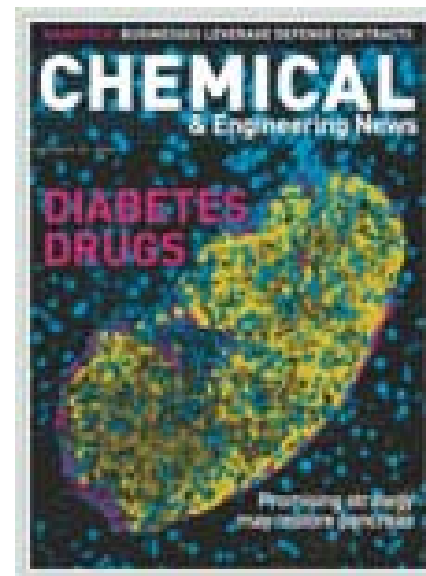


Figure 1. Schematic representing formulation of iron oxide nanoparticles and the process for drug loading.

Novas formulações

Exubera^R



Insulina para inalação:

diabetes tipo 1 e 2

A Inovação
Farmacêutica



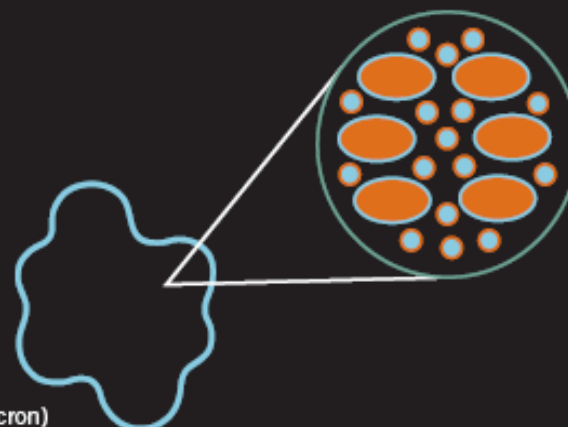
January 2006

Nektar Pulmonary Particle Technology

- Insulin molecule
- Glass stabilizer

One aerosol insulin particle contains approximately 300 million insulin molecules stabilized with glass formers.

Aerosol particle (diameter: 1 micron)





Artrite reumatóide

disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)



synthetic protein produced

by recombinant DNA technology

abatacept

synthetic protein produced

by recombinant DNA technology

U.S. Food and Drug Administration

DEZEMBRO 2005

A Inovação Farmacêutica



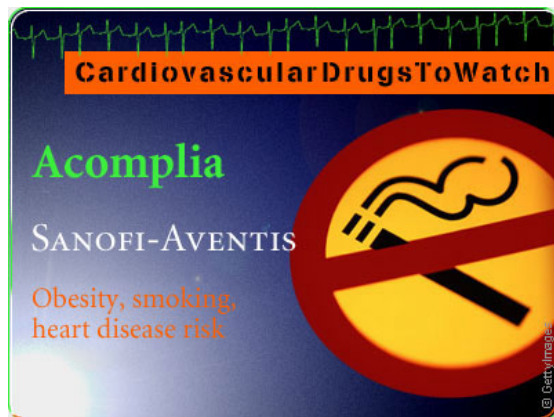
J. S. Smolen & G. Steiner, "Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis",
Nature Rev. Drug Discov. 2003, **2**, 473–488.

Cardiovascular Drugs To Watch

Acomplia

SANOFI-AVENTIS

Obesity, smoking, heart disease risk

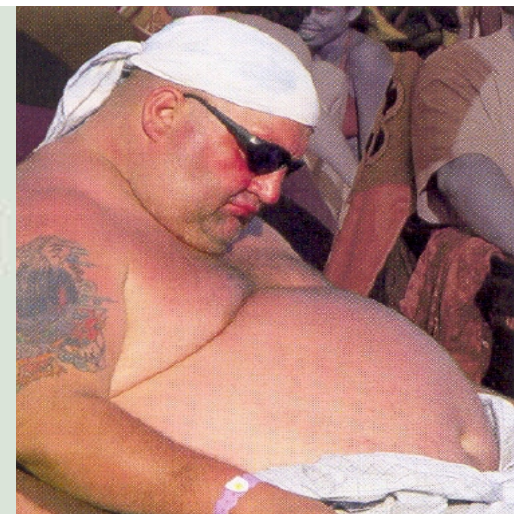


COMING IN 2006

Sanofi-Aventis will market this antiobesity drug as Acomplia



Rimonabant



A Inovação Farmacêutica



sanofi aventis

Obesity WEEK

Your Independent Source of News & Information on The Obesity Crisis

[click here](#)

Animal transgênico com obesidade induzida, representa o primeiro modelo para estudo de novos fármacos anti-obesidade.

A Inovação Farmacêutica

... It will be important **to integrate** new scientific advances into an environment that builds on traditional skills, fosters multidisciplinary **interactions between teams and individuals**, and is primed to exploit Pasteur Dictum that ‘chance favours the prepared mind’ ...”



Simon F. Campbell

Pfizer Central Research

Sandwich, Kent

Inglaterra

Clinical Science 2000, **99**, 255

<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>



Instituto do Milênio
**Inovação e Desenvolvimento
de Fármacos e Medicamentos**



PÁGINA PRINCIPAL

NOSSA HISTÓRIA

NOSSA EQUIPE

GRUPOS DE PESQUISA

PESQUISADORES

ORGANOGRAMA

LEGISLAÇÃO

LINKS

FALE CONOSCO

REUNIÕES

Acesso Restrito

im - inovação e desenvolvimento de fármacos e medicamentos

<http://www.farmacia.ufrj.br/im-inofar>

 **INFORMES**

- [Avaliação do I Workshop](#)
- [Conheça nossos Grupos de Pesquisa](#)
- [Acesse a Lei de Inovação](#)
- O Instituto do Milênio - Inovação Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos é um Projeto apoiado pelo CNPq e coordenado pelo Prof. Eliezer J. Barreiro.
- [O Im-Inofar disponibilizou alguns link interessantes na área de fármacos e medicamentos.](#)



XIII ESCOLA DE VERÃO
em Química Farmacêutica & Medicinal

<http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>

05 a 09 de fevereiro de 2007
Inscrições a partir de agosto

A Inovação Farmacêutica



As Ciências Farmacêuticas
e a Inovação



Parabéns!

The background of the slide is a scenic view of Rio de Janeiro, Brazil, during a hazy or sunset period. The Christ the Redeemer statue is prominently visible on the right, perched on a rocky peak. In the center, the iconic Sugarloaf Mountain (Pão de Açúcar) rises from the water. The overall atmosphere is warm and golden. The word 'Obrigado' is written in a large, elegant, light blue script across the middle of the image.

Obrigado