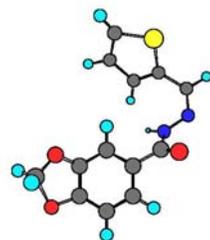


# As Ciências Farmacêuticas e a Inovação



*Eliezer J. Barreiro*

LASSBio

As Ciências Farmacêuticas  
e a Inovação

Farmácia

Universidade Federal do Rio de Janeiro



[www.farmacia.ufrj.br/lassbio](http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio)





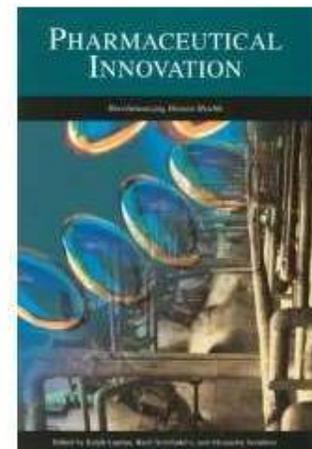
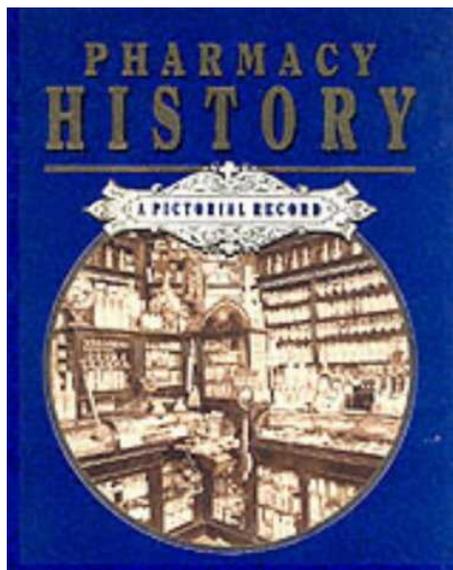
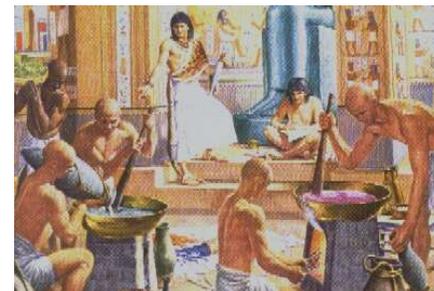
As Ciências Farmacêuticas e a Inovação

# 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...

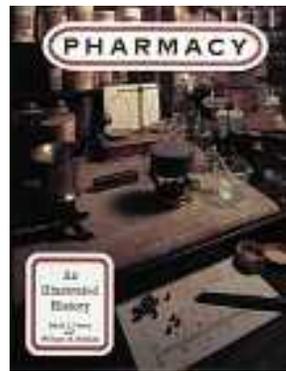


Galeno



Obras de Galeno, 1556

# Botica



# Farmácia

# José de Anchieta



Saint Come et Saint Damien  
Patrons des medecins chirurgiens et pharmaciens  
Litografia de Jean Chisnoe (1935) [Corbis]

# São Cosme & São Damião



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

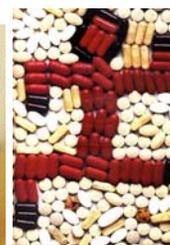


20 de janeiro





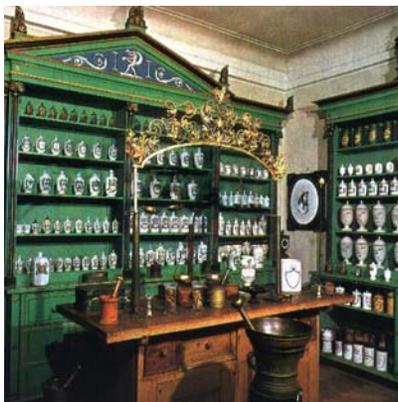
"The Apothecary", A.C. Wootton  
(Chronicles of Pharmacy Vol II 1910)



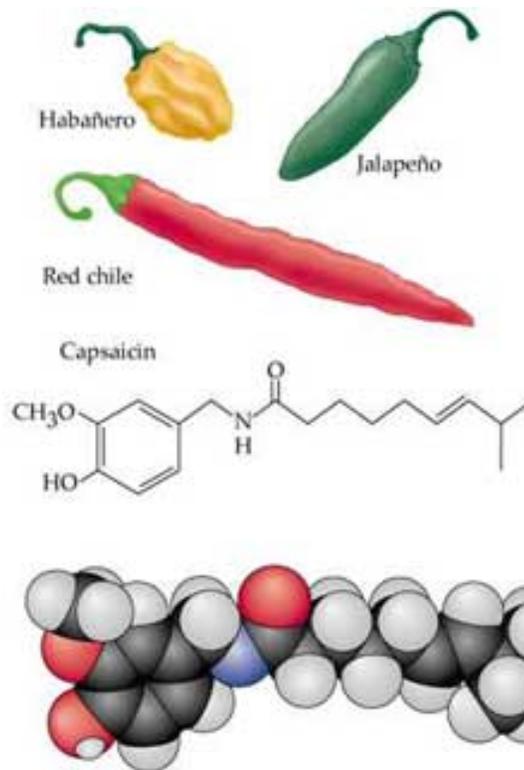
Fármaco

Medicamento

...à Farmácia Moderna.



# A Inovação Farmacêutica



Rato nocaute para receptores da capsaïcina (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.\*;



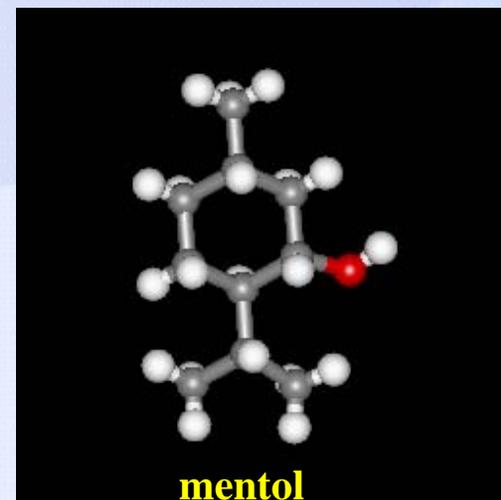
## Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation

*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.*

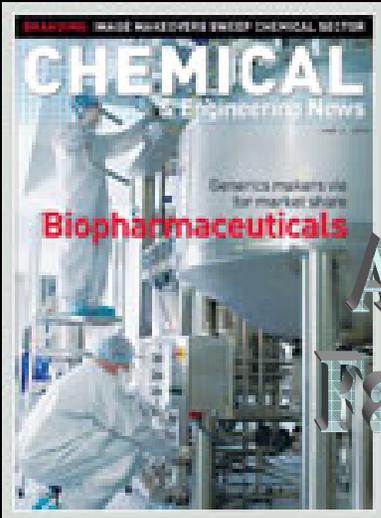


**CMR1 (cold-menthol receptor type 1)**

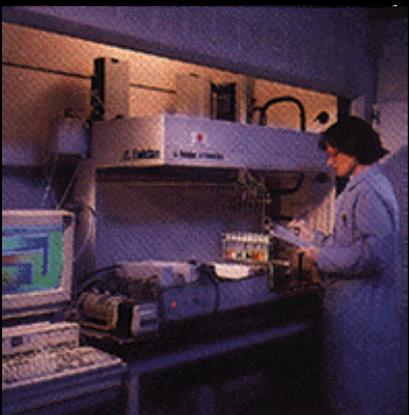
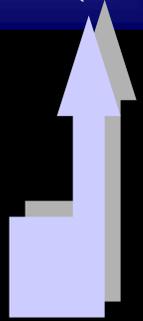
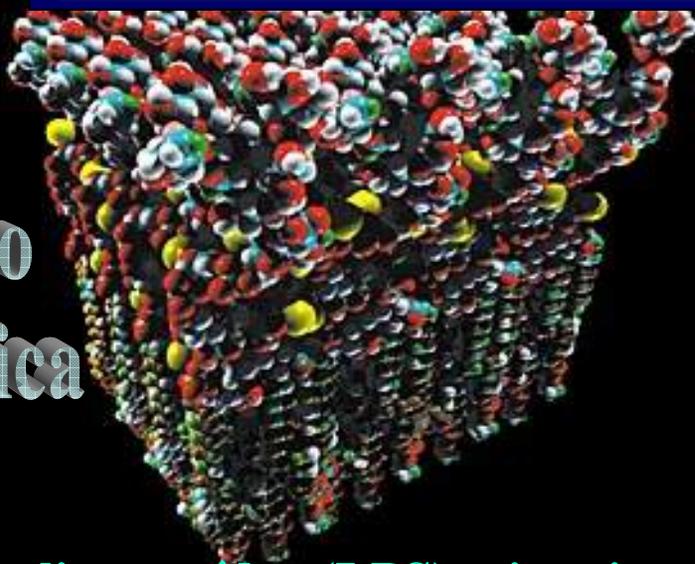




Controle de fatores entrópicos e eletrostáticos permitiu a construção de cápsulas tubulares com estruturas similares àquela da parede celular das bactérias. { *Science*, 288, 2035 (2000) }



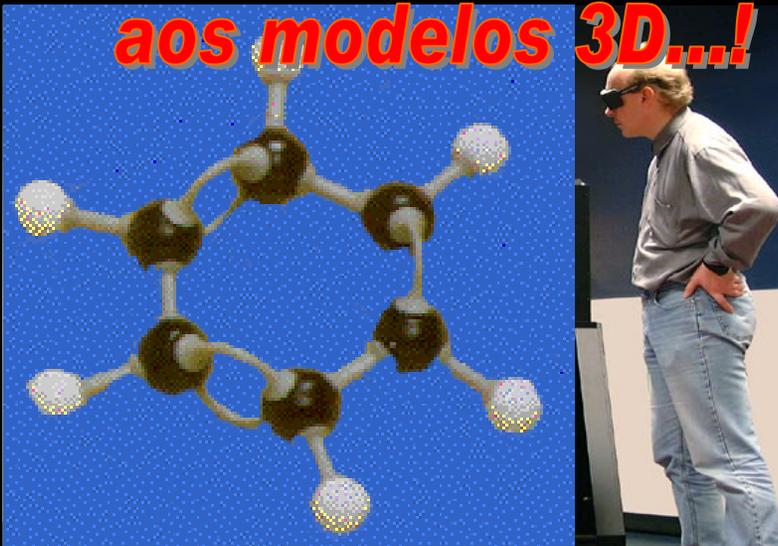
# A Inovação Farmacêutica



**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  $\text{Ca}^{2+}$ . Cálculos de dinâmica molecular demonstraram a afinidade desta membrana sintética no processo de “metal-ion uptake”**

# ...dos modelos moleculares

## aos modelos 3D...!



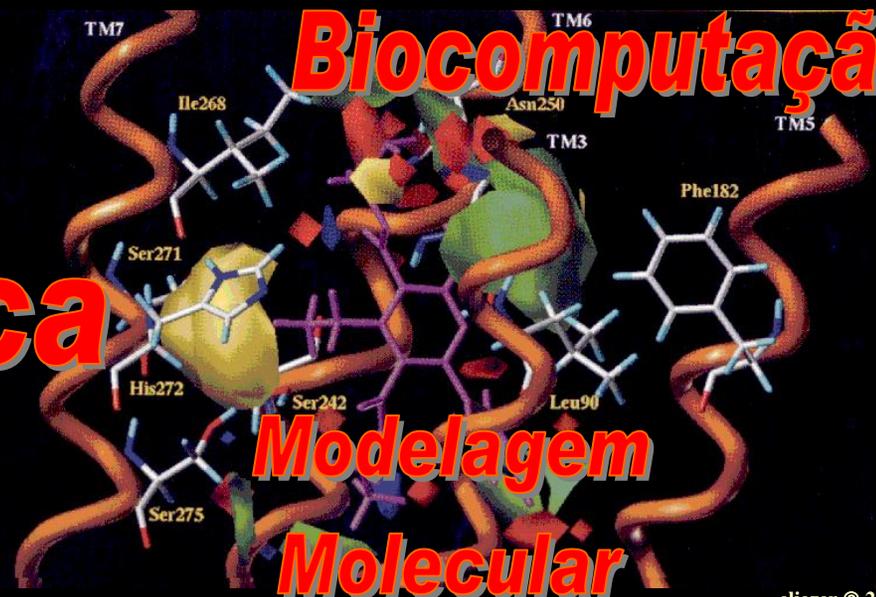
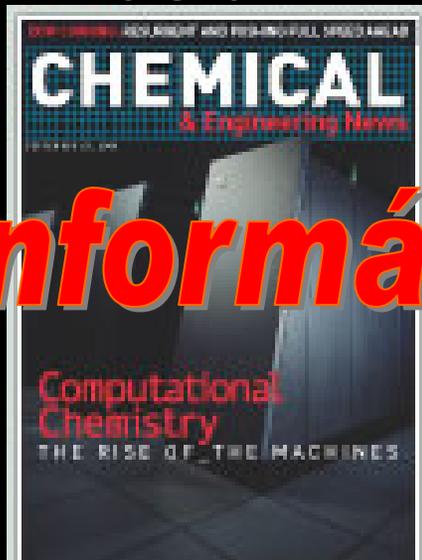
A detecção de ligações-H no sítio ativo de protease-I de *Achromobacter*, envolvendo os resíduos treonina-99 e glicina-102 de uma banda da fita com e tirosina-72 e isoleucina-69, expande a possibilidade de construir-se racionalmente inibidores seletivos.

### A Inovação Farmacêutica

## Biofarmácia

## Biocomputação

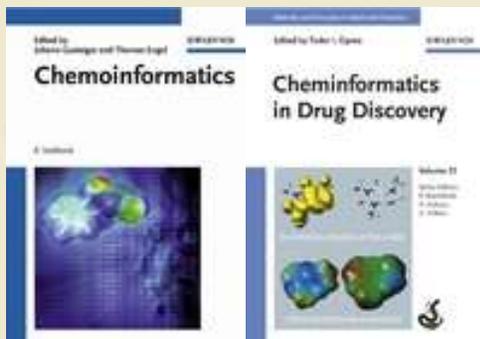
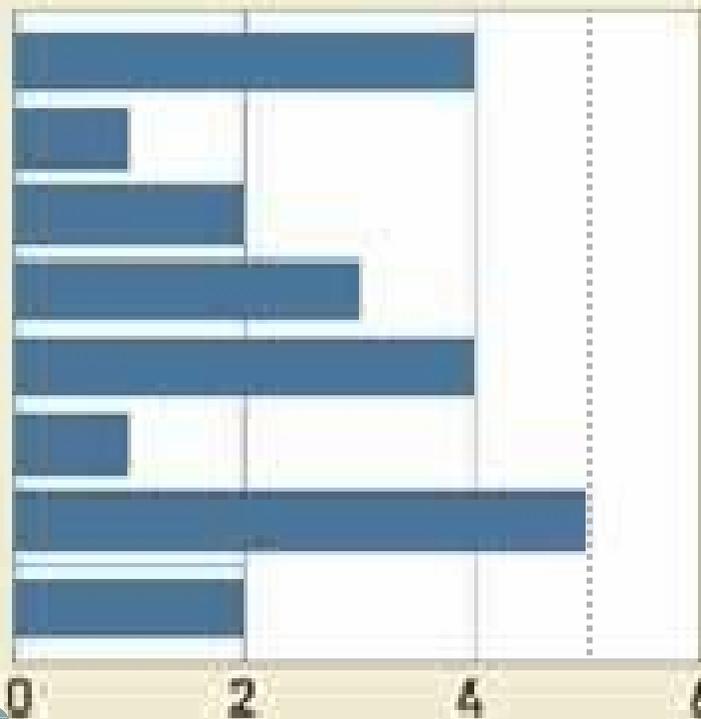
# Bioinformática



## 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



A Inovação  
Farmacêutica

Em % do orçamento total  
(2003)

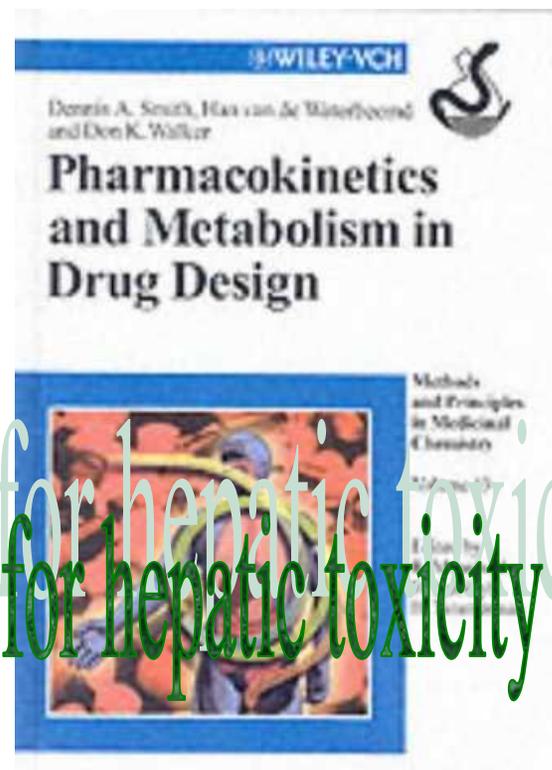


# Fase Farmacocinética

Predicting oral drug absorption

Predicting oral drug absorption

# ADME\*



Assays for hepatic toxicity

\* absorção, distribuição, metabolismo & eliminação

# Rato Transgênico Humanizado

*Humanized mouse model* This mouse is a xeno-sensor

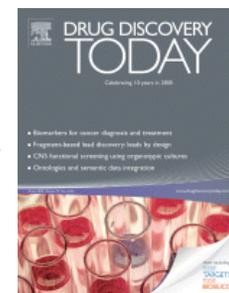
*allows the investigation of drug-drug interactions .*

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



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

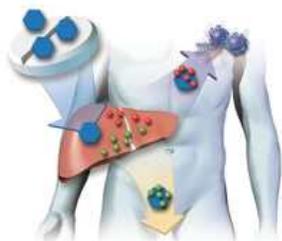
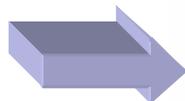
**A Inovação Farmacêutica**



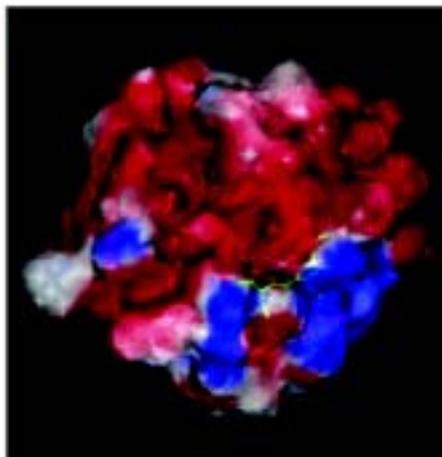
Animal transgênico com mesmo perfil de resposta à ação de fármacos que humanos. Possui **CYP3A isoenzimas** (*xeno-sensor*) que permite o estudo de interações de fármacos, simulando o estudo em humanos.



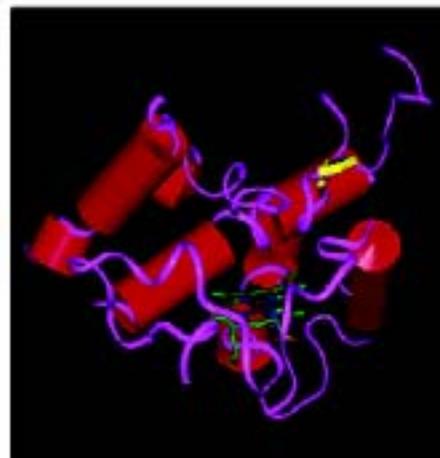
**Modelagem por homologia das isoformas do CYP2D6 humano e do rato e subsequente racionalização computacional das interações com ligantes permitiu esclarecer as especificidades moleculares destas interações.**



a)



b)

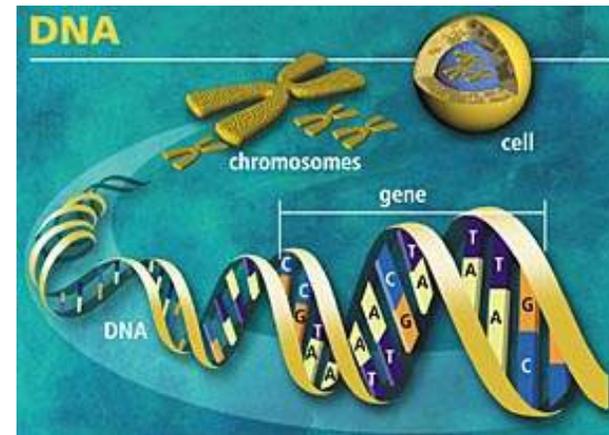
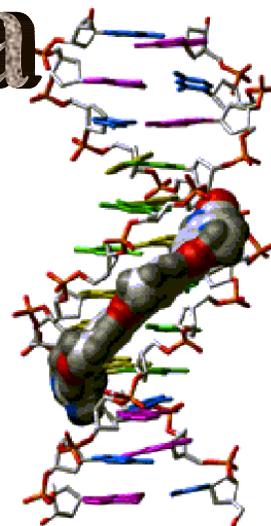


a) Potencial eletrostático no sítio-ativo de CP2D6; b) sítio-ativo, contendo o grupo heme (verde) ao fundo.

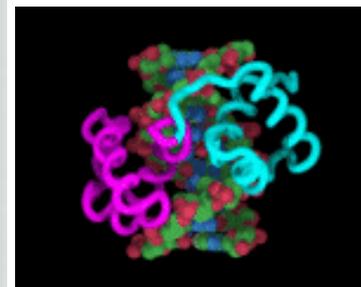
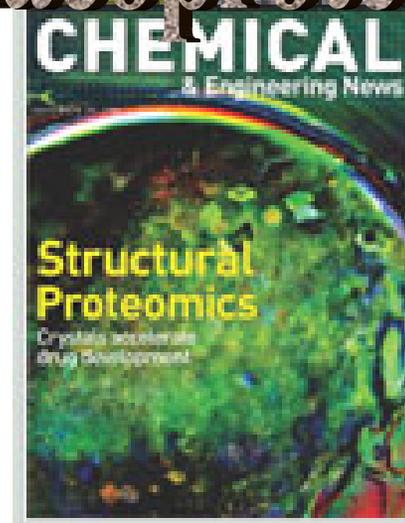
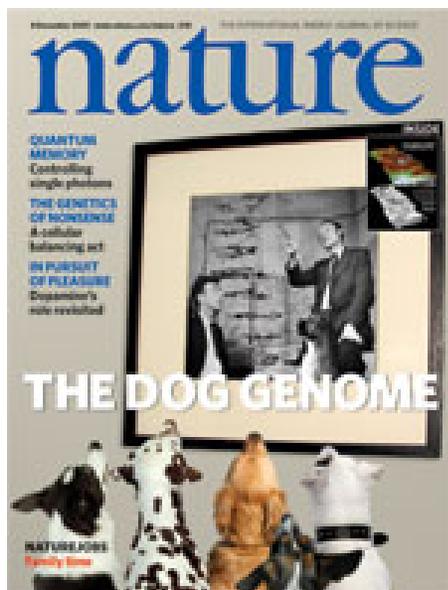
NPE Vermeulen et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 74.



# Farmacogenômica



# Farmacoproteômica

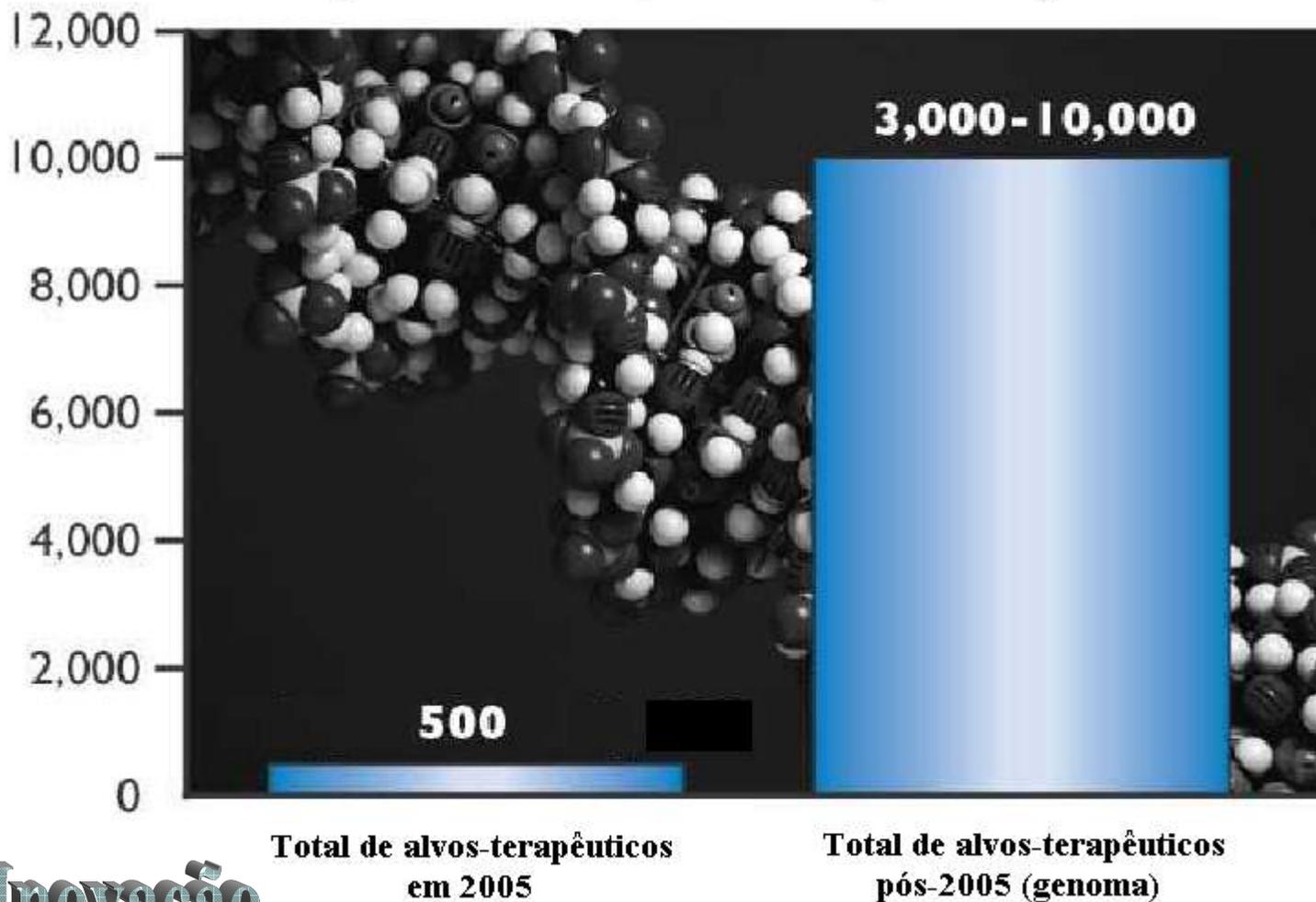


# A Inovação Farmacêutica



# Alvos-terapêuticos possíveis para novos fármacos

## Oportunidades para inovação terapêutica



# A Inovação Farmacêutica

the  
**Pharmaceutical  
Century**



As Ciências Farmacêuticas e a Inovação

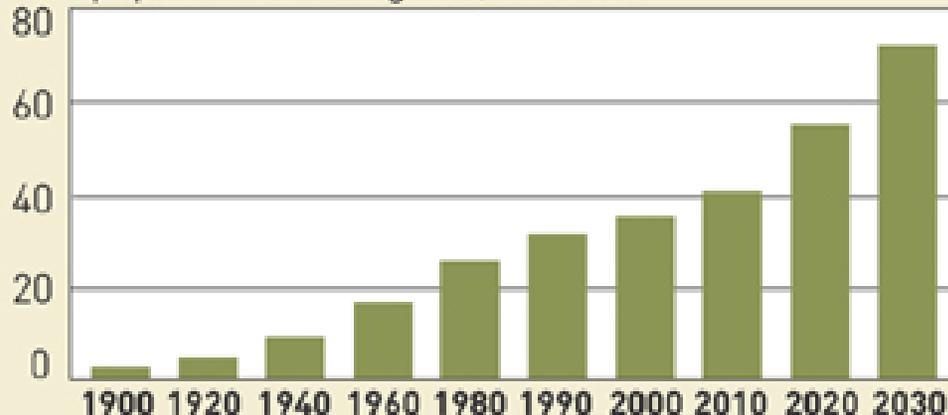


# "New style drugs"

## 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

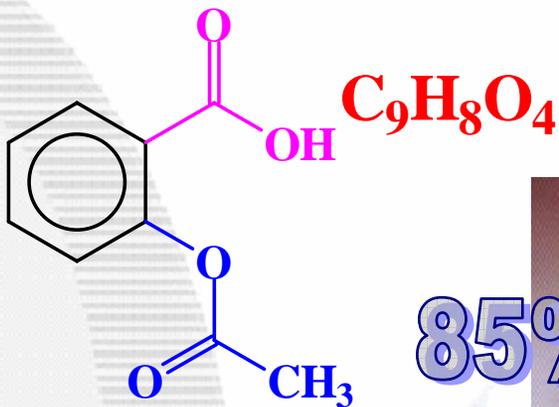


Organic  
Chemistry  
of Drug  
Synthesis  
Volume 1

Daniel Lednicer  
Lester A. Mitscher

*A Inovação Farmacéutica*

# ácido acetil salicílico



## 85% dos fármacos modernos são sintéticos



- oxigênio
- hidrogênio
- carbono

ácido acetil salicílico  
AAS



## A Inovação Farmacêutica

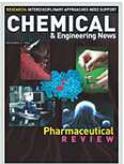
# Características estruturais comuns aos cinco fármacos mais vendidos no mundo em 2004:

- 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;

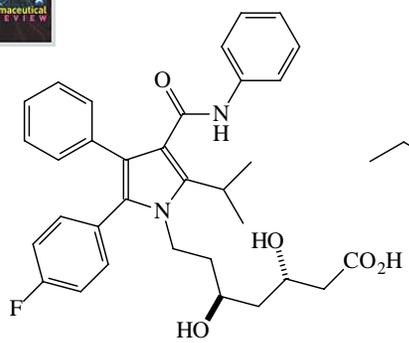
Têm apenas 10 centros estereogênicos;  
70% estão na simvastatina;

Fonte:

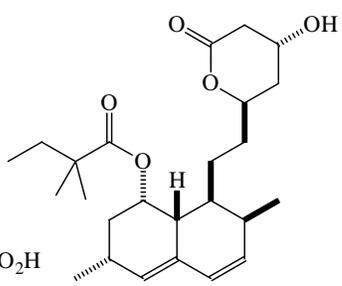


C&EN December 6, 2004  
Volume 82, Number 49  
S. Class pp. 18-29

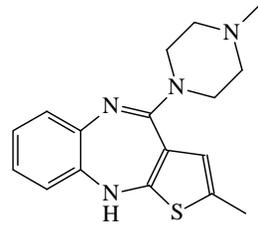
\* em US\$ bilhões, nos últimos 12 meses;  
& estima-se que o mercado mundial, em 2004, tenha sido ca. US\$ 505 bilhões



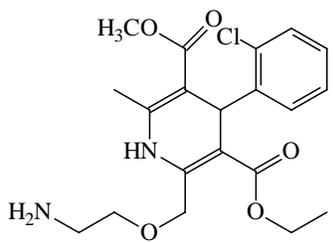
(1)  $C_{33}H_{35}FN_2O_5$



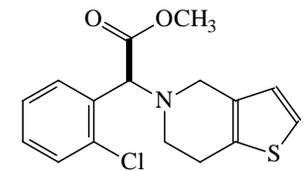
(2)  $C_{25}H_{38}O_5$



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

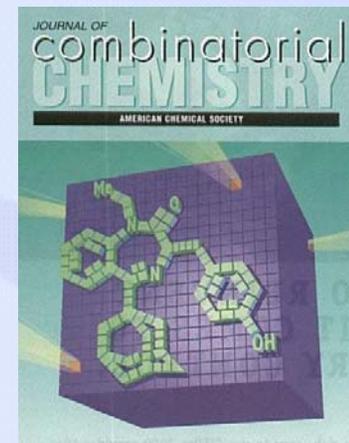


(4)  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$



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

# Biorrobótica



P  
R  
O  
T  
Ó  
T  
I  
P  
O

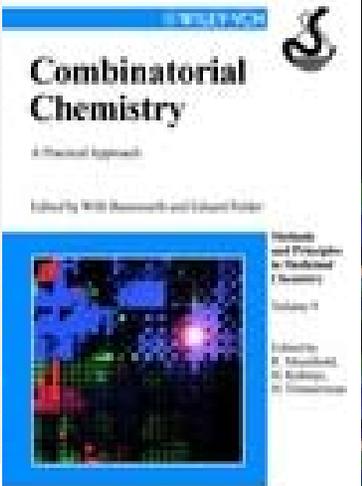
## A Inovação Farmacêutica

High throughput screening (HTS)

hit

hit-to-lead

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

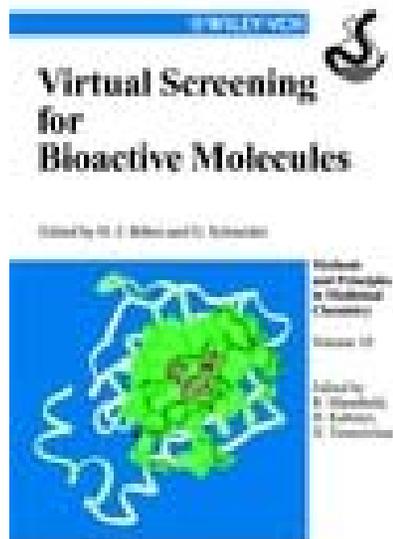


# Novos Hits-Leads identificados por (S)HT-Screening\*

	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

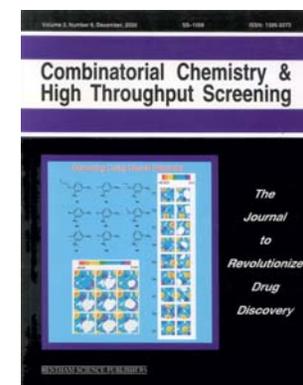
\*Dados da GlaxoSmithKline

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



**Drug Discovery & Molecular diversity**

**A Inovação Farmacêutica**



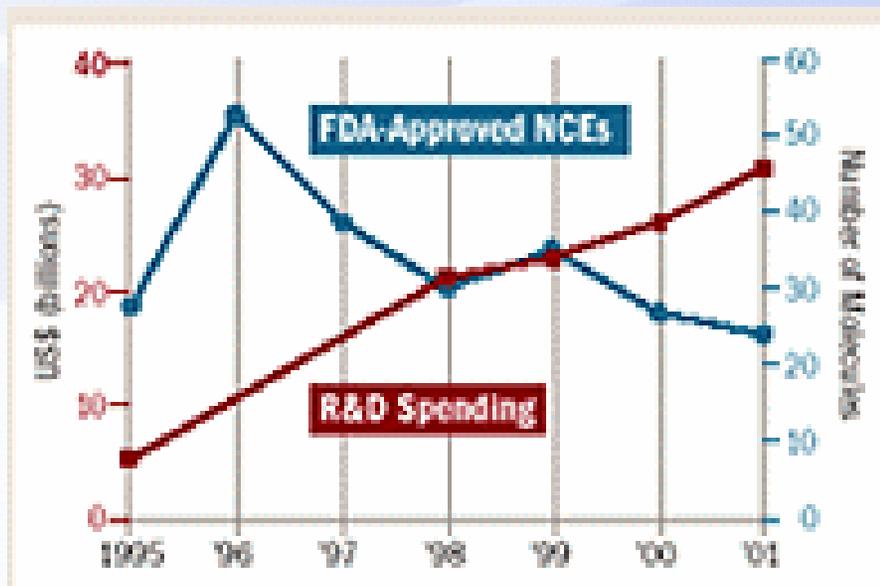
*“...The rate of introduction of new chemical entities has slowed despite the wealth of new technologies ...”.*

*“...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



Source: Drug Discovery Today



## Iron Oxide Nanoparticles for Sustained Delivery of Anticancer Agents

Tapan K. Jain,<sup>†</sup> Marco A. Morales,<sup>‡</sup> Sanjeeb K. Sahoo,<sup>†</sup>  
Diandra L. Leslie-Pelecky,<sup>‡</sup> and Vinod Labhasetwar<sup>†,‡,§</sup>

*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*

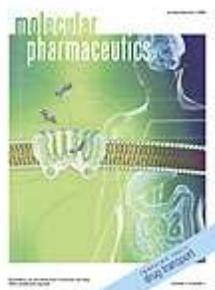
Received January 18, 2005



# A Inovação Farmacêutica

*Iron Oxide Nanoparticles for Drug Delivery*

articles



ACS PUBLICATIONS  
HIGH QUALITY. HIGH IMPACT.

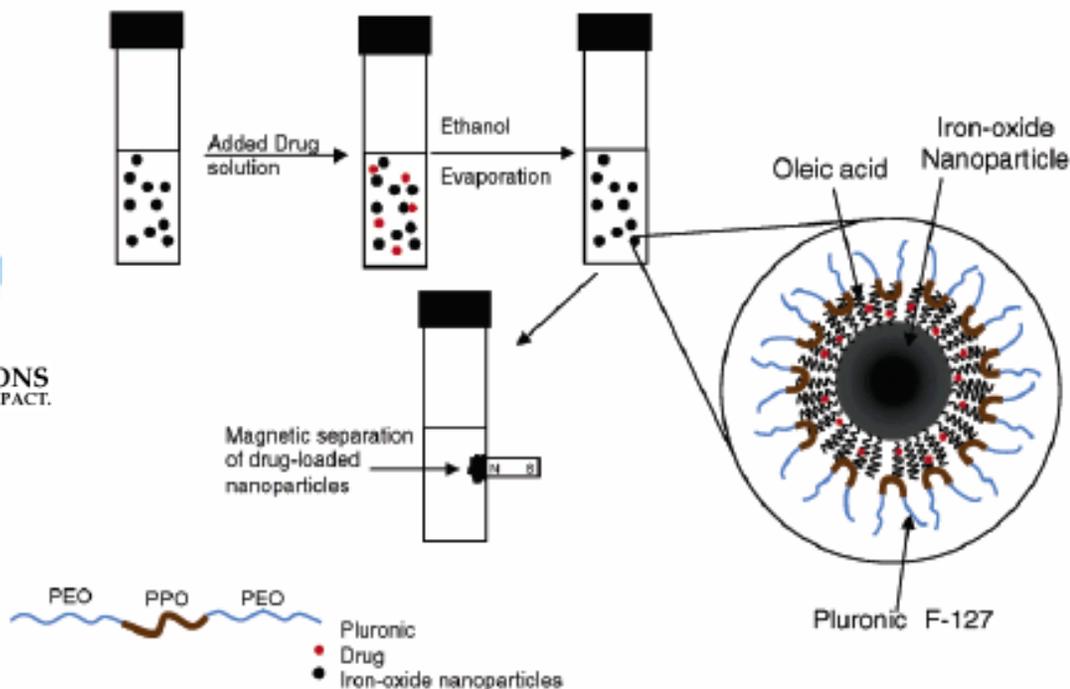
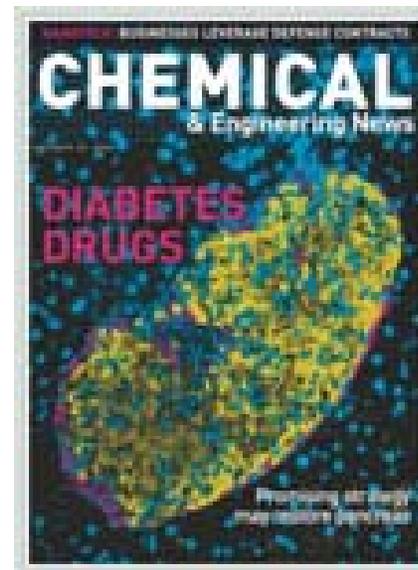
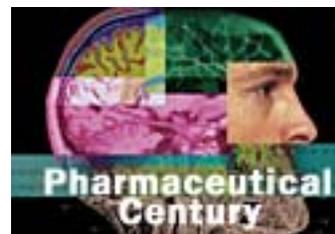


Figure 1. Schematic representing formulation of iron oxide nanoparticles and the process for drug loading.

# Novas formulações

Exubera<sup>®</sup>



Insulina para inalação:

diabetes tipo 1 e 2

## A Inovação Farmacêutica



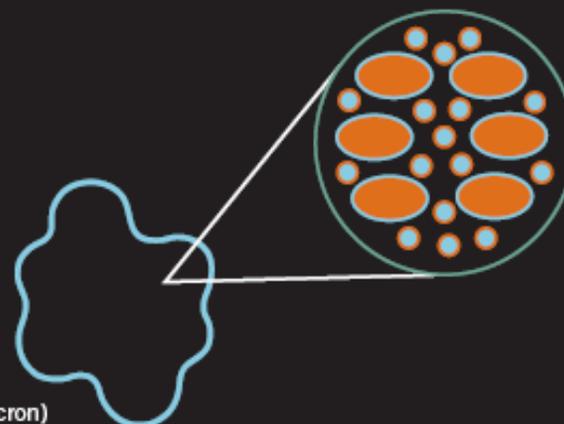
January 2006

### 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

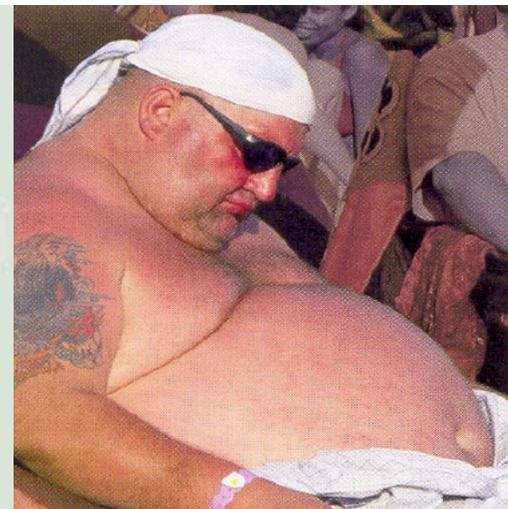


**COMING IN 2006**

Sanofi-Aventis will market this antiobesity drug as Acomplia

Cc1c(C(=O)N2CCCCC2)c3c(Cl)ccc(Cl)c3n1

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 Farmacéutica

... 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>



**im-inofar** Instituto do Milênio  
**Inovação e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos**

*im - inovação e desenvolvimento de fármacos e medicamentos*

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

- PÁGINA PRINCIPAL**
- NOSSA HISTÓRIA**
- NOSSA EQUIPE**
- GRUPOS DE PESQUISA**
- PESQUISADORES**
- ORGANOGRAMA**
- LEGISLAÇÃO**
- LINKS**
- FALE CONOSCO**
- REUNIÕES**
- Acesso Restrito**

**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.](#)



<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!



*Obrigado*