

Novas oportunidades para inovação em fármacos



Eliezer J. Barreiro

UFRJ

Professor Titular



Coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos

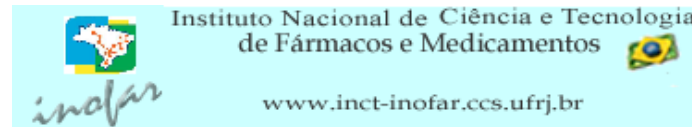


Sumário

da

apresentação

- Preâmbulo Introdutório:
 - Pesquisa científica contemporânea
 - Distribuição dos pesquisadores ativos
 - O perfil da indústria farmacêutica
 - Cadeia de inovação em fármaco



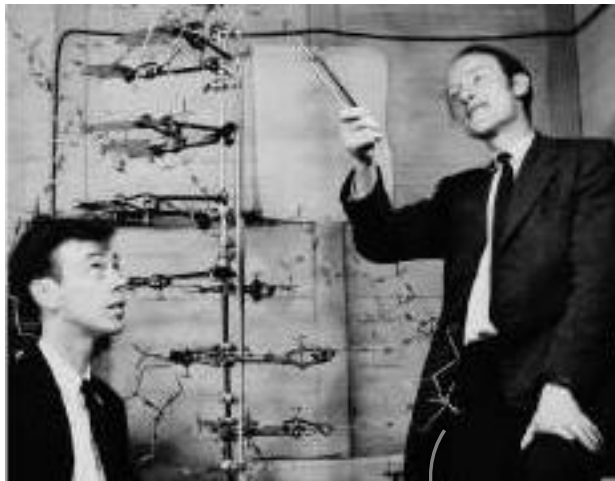
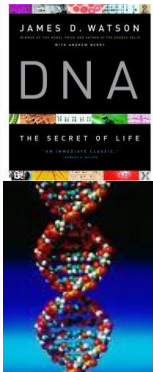
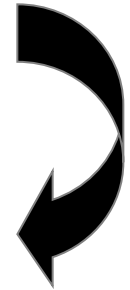
- INCT-INOVAR: missão & organização
- Oportunidades na inovação:
 - radical & incremental
- Atuação & Resultados
- Considerações finais & Agradecimentos

Preâmbulo Introdutório

Evolução da Pesquisa Científica



Galileo, Newton, Darwin, & Einstein



O físico Crick & e o biólogo Watson



A equipe do genoma humano.

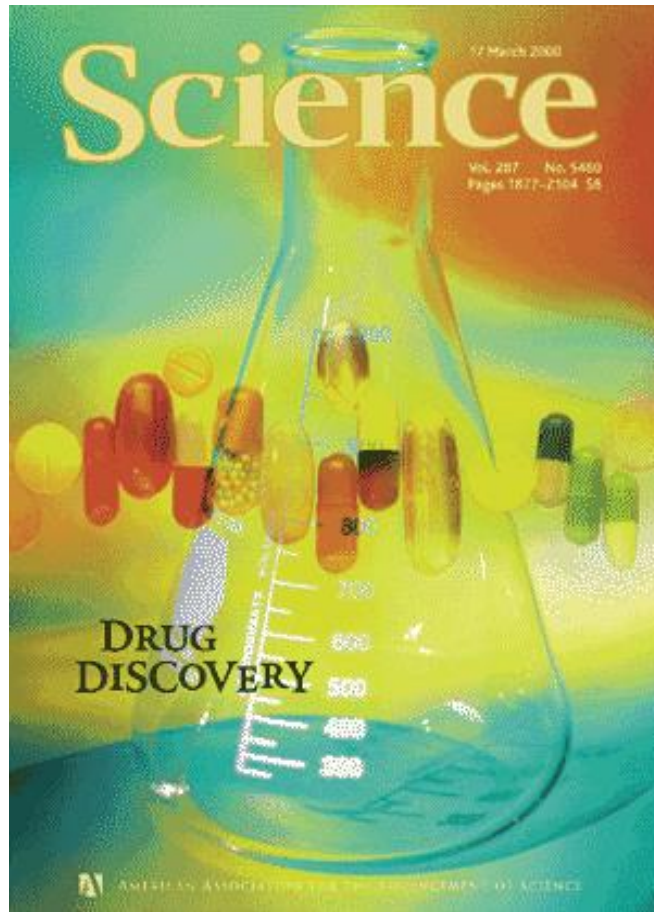


The Sequence of the Human Genome

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 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, 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



O processo de descoberta de fármacos...



2000

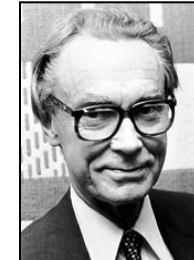
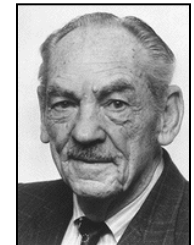
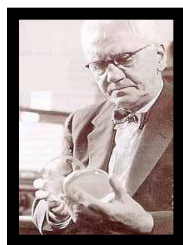


2004

...depende do conhecimento científico.



Os fármacos e o prêmio Nobel



Penicilina

AAS

Propranolol

Aciclovir

Cimetidina

Captopril

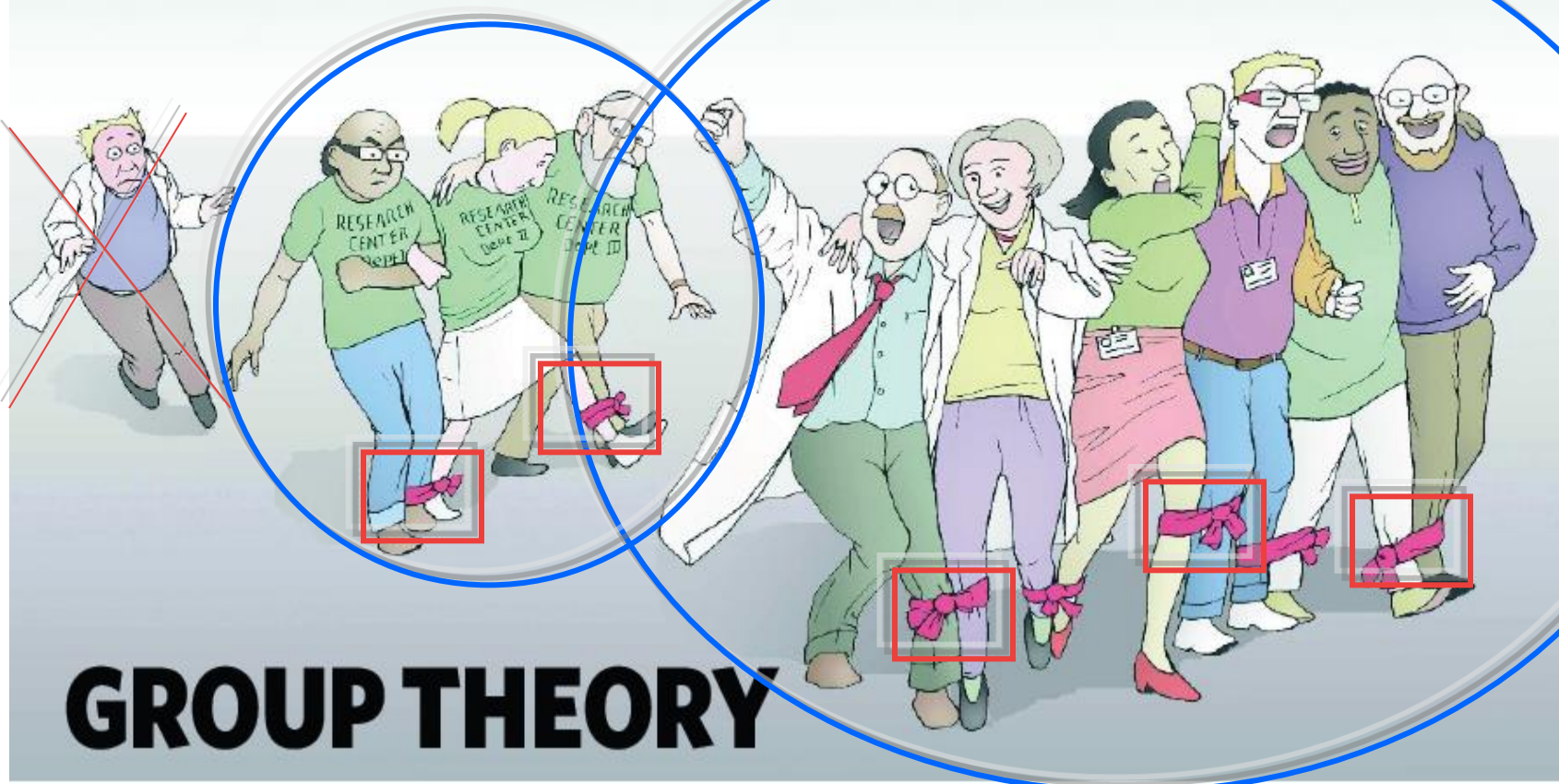


J. Whitfield, *Nature* **2008**, 455, 720

NEWS FEATURE

NATURE | Vol 455 | 9 October 2008

What makes a successful research team?



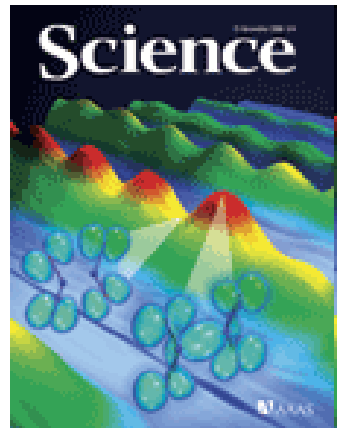
GROUP THEORY

What makes a successful team? **John Whitfield** looks at research that uses massive online databases and network analysis to come up with some rules of thumb for productive collaborations.



Multi-University Research Teams: Shifting Impact, Geography, and Stratification in Science

Benjamin F. Jones,^{1,2*} Stefan Wuchty,^{3*} Brian Uzzi^{1,3,4*}



SCIENCE VOL 322 21 NOVEMBER 2008 1259

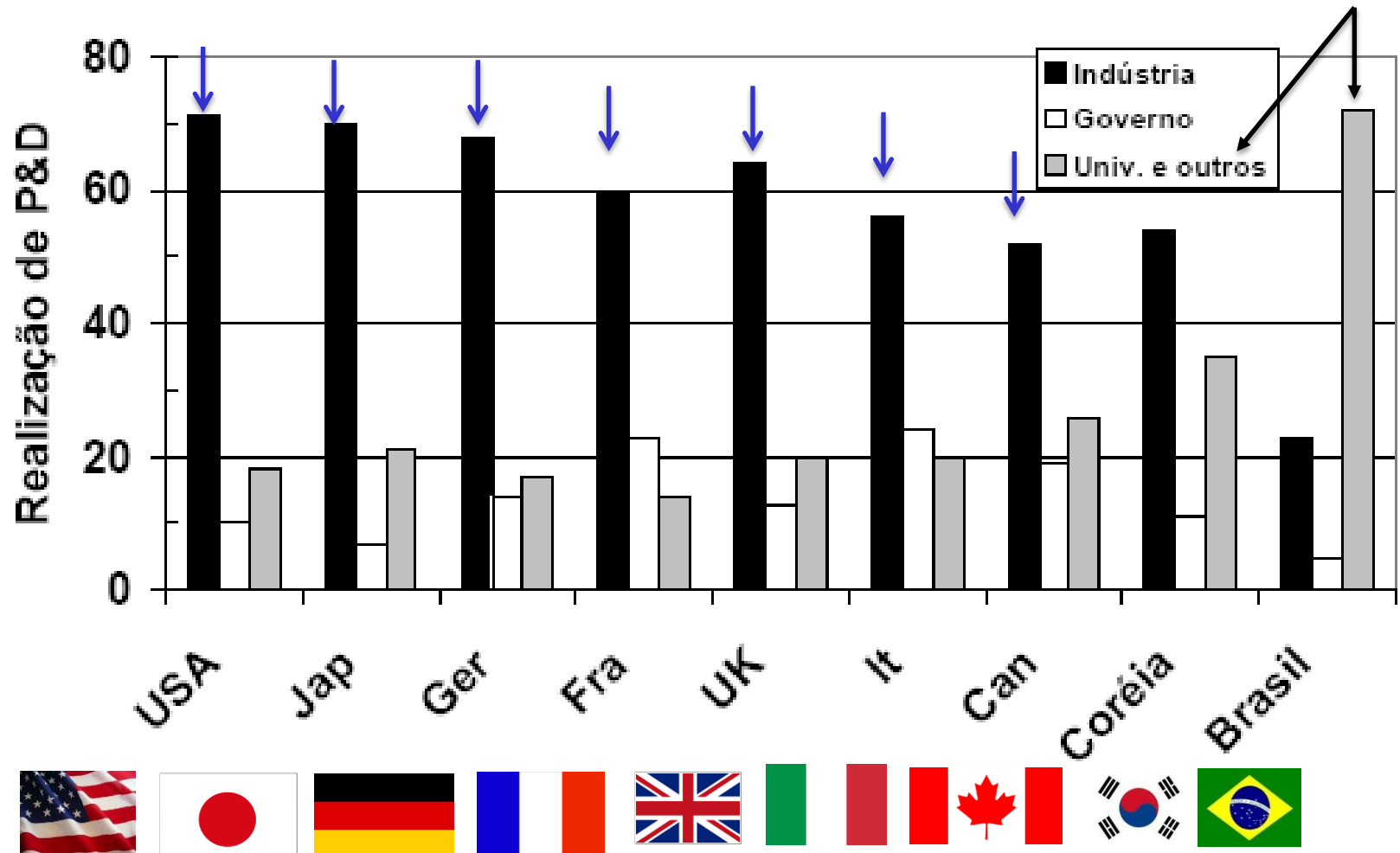
¹Kellogg School of Management, Northwestern University, Evanston, IL 60208, USA. ²National Bureau of Economic Research, Cambridge, MA 02138, USA. ³Northwestern Institute on Complexity (NICO), Northwestern University, Evanston, IL 60208, USA. ⁴Haas School of Business, University of California at Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA.



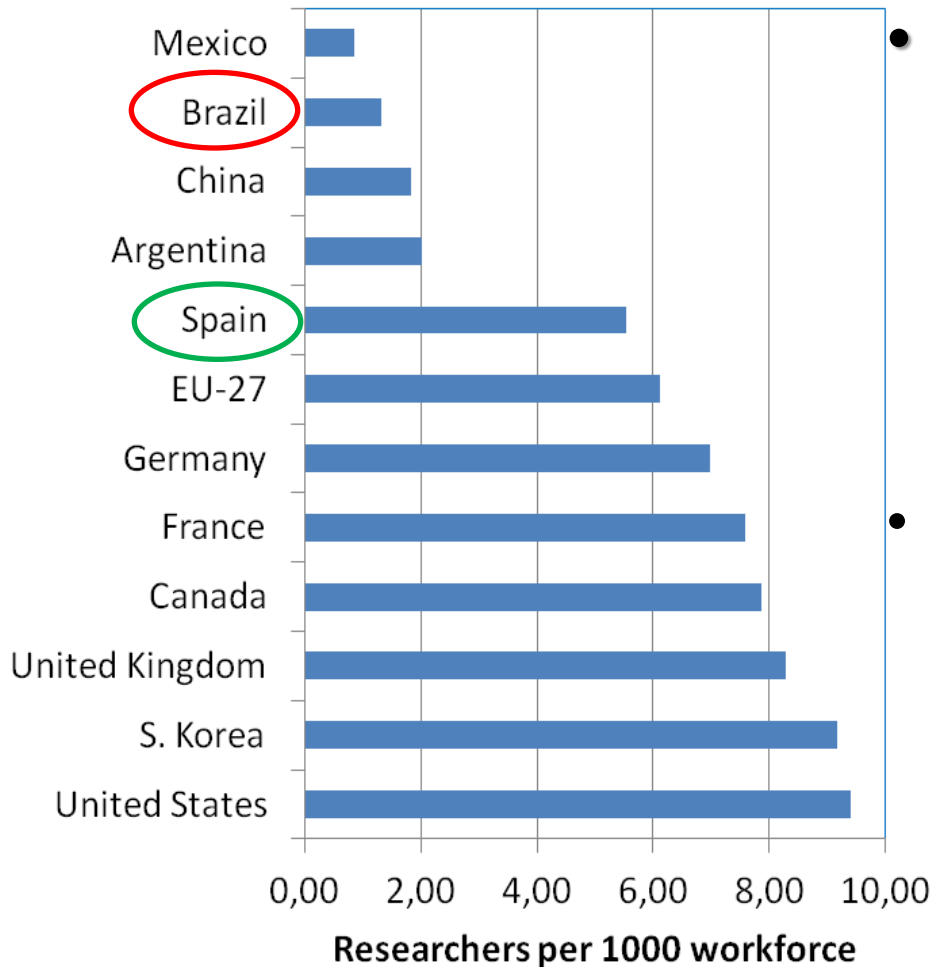
Os autores demonstram que a pesquisa científica em equipes interdisciplinares, tem impacto sobre a qualidade do trabalho, aumentando a capacidade de produção de novos conhecimentos realmente inovadores!



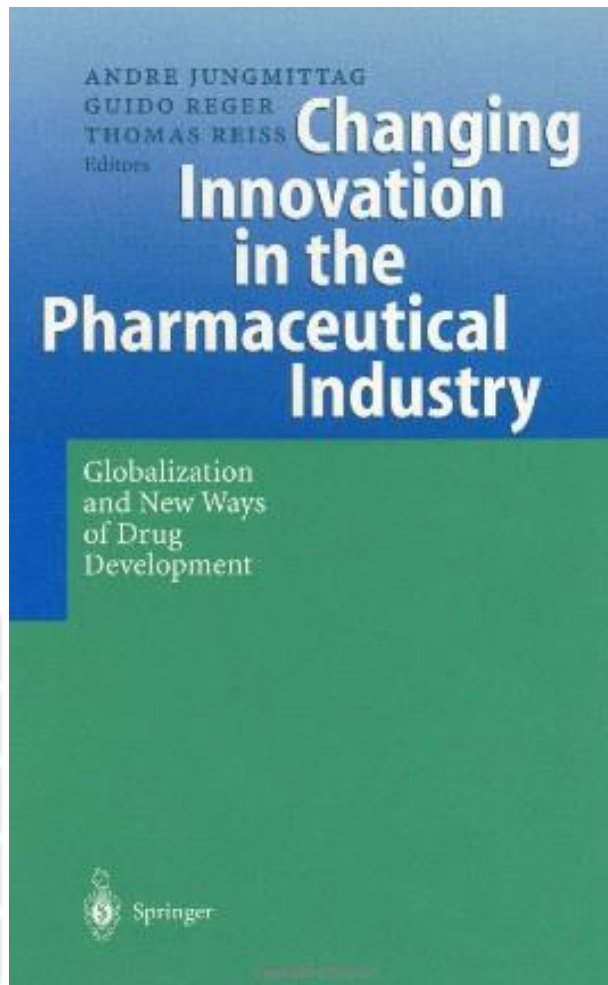
Distribuição dos pesquisadores ativos



Densidade de pesquisadores no Brasil



- **133 mil pesquisadores**
 - 57% em universidades
 - 37% em empresas
 - PINTEC 2010 mostra diminuição do número de pesquisadores em empresas
- **Pesquisadores ativos**
 - O Brasil tem
 - 1/3 da Espanha;
 - menos de 1/4 da Coréia



A inovação tecnológica é o processo mais dinâmico da atividade industrial. Este dinamismo é acentuado no setor da inovação farmacêutica que, mais do que qualquer outro, depende da interação eficaz e produtiva entre Ciência e Tecnologia.

Perfil da Indústria Farmacêutica

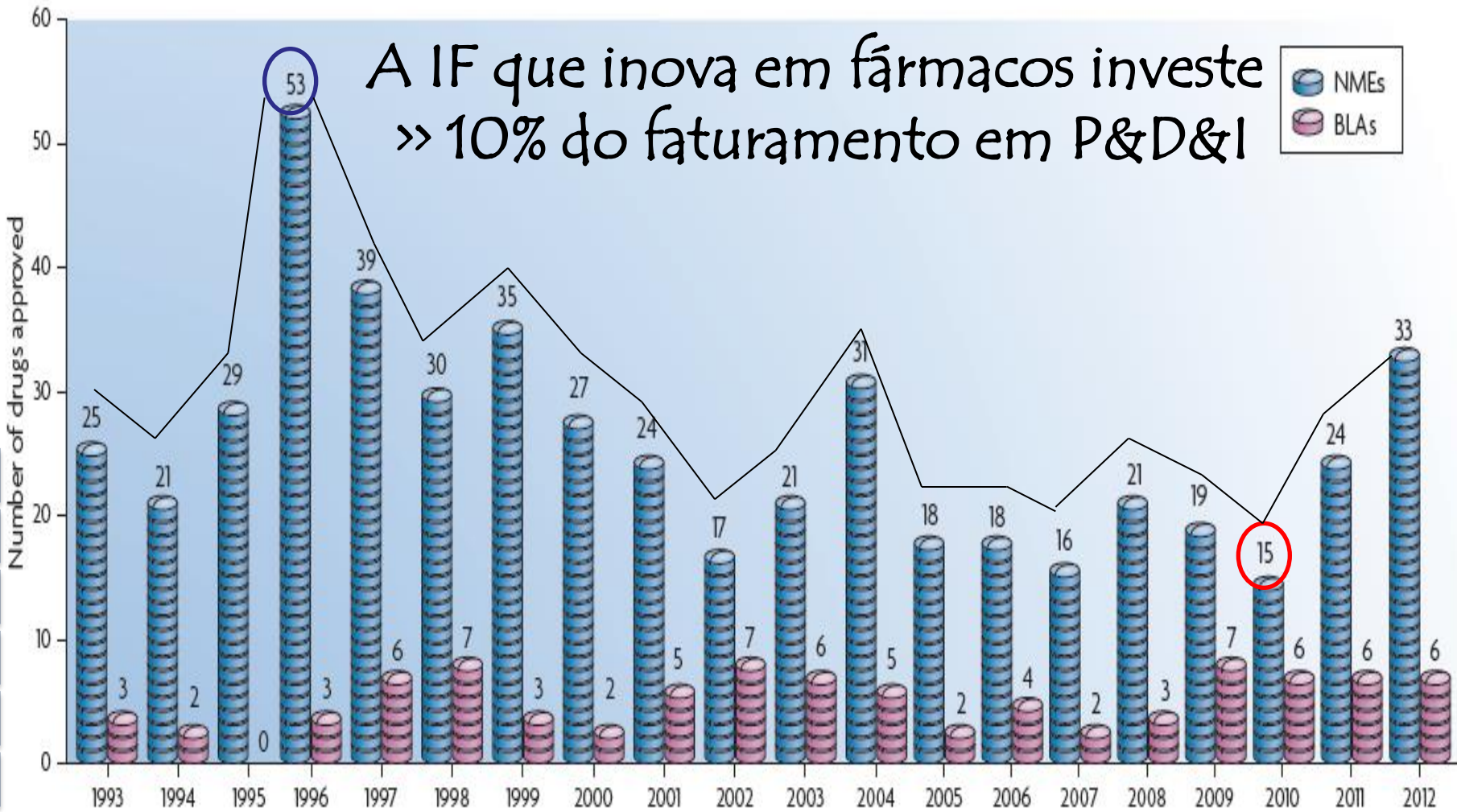
- a indústria farmacêutica é *intensiva* em pesquisa → inteligência estratégica;
- força de trabalho → **postos qualificados**;
- padrão de **competição** = **novos fármacos**;
- **inovação tecnológica** → *investimentos* em pesquisa e **desenvolvimento** (~ 8-10%);
- intensa atividade de *propriedade intelectual*;
- faturamento **em 2012**, estimado em US\$ 895 bilhões.

The *Big-Pharma* ...

A síndrome do blockbuster...

JW Scannell *et al.*, Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency, *Nature Rev. Drug Discov.* **2012**, 11, 191; F Pammolli *et al.*, The productivity crisis in pharmaceutical R&D, *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 428; S M Paul *et al.* How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge, *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 203; KI Kaitin, Deconstructing the Drug Development Process: *The New Face of Innovation*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **2010**, 87, 356; B Hughes, Harnessing open innovation, *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 344; B Munos, Lessons for 60 years of pharmaceutical innovation, *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 959; AM Edwards, C Bountra, DJ Kerr, TM Willson, *Open access* chemical and clinical probes to support drug discovery, *Nature Chemical Biology* **2009**, 5, 436;

Novas entidades moleculares...sintéticas!



O mercado farmacêutico
mundial atingiu



US\$ 895 bilhões

em 2012

= US\$ 89,5 bilhões (2013)

- ✓ Tendência à estagnação em mercados maduros e dinamismo nos emergentes (BR)
- ✓ Expiração de patentes (\Rightarrow US\$ 89 bilhões em vendas até 2015) e esvaziamento de pipelines
- ✓ Grandes empresas buscando novas plataformas tecnológicas e mercados emergentes (open innovation)
- ✓ Aumento dos custos de P&D e recente redução do número de lançamentos de novos medicamentos provenientes de síntese – Innovation Gap.

Ano	Tecnologia	
	Química	Biotechnologia
2008	24	0
2009	19	6
2010	15	6

- ✓ Mudança epidemiológica: maior incidência de doenças crônico-degenerativas (câncer, Alzheimer)
- ✓  expectativa de vida,  qualidade de vida



PHARMACEUTICALS

Traditional drug-discovery model ripe for reform

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

BY DANIEL CRESSEY

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

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

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



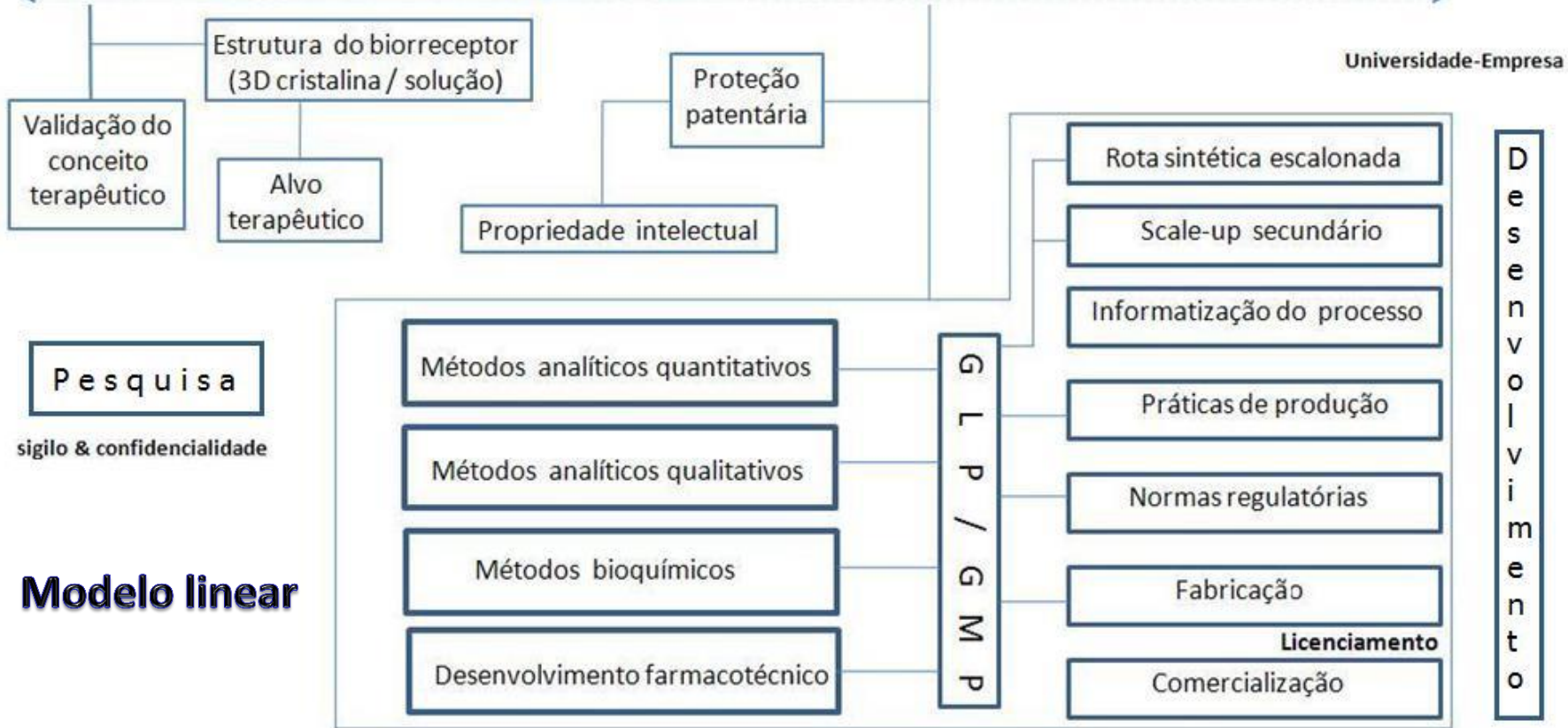
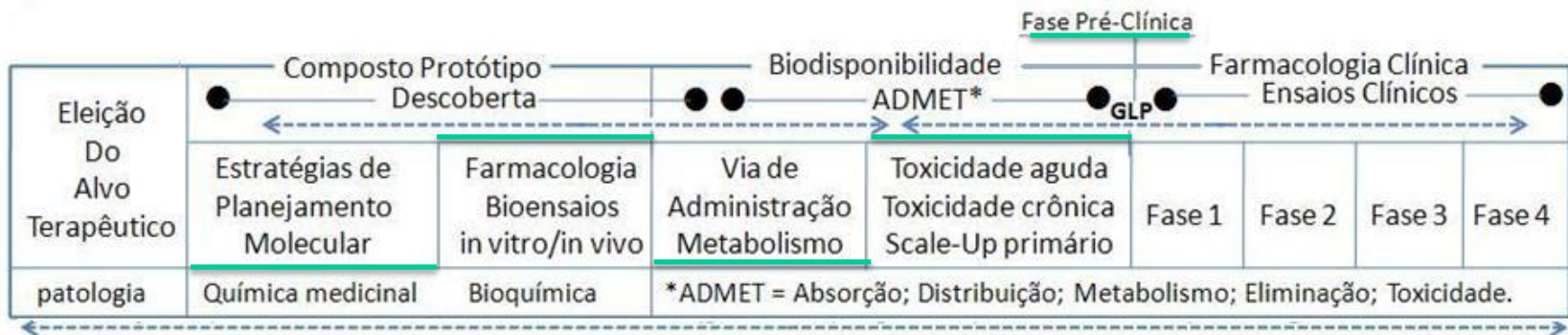
HULTON-DE UTTSCHY/ORBIS

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



2011

O processo de inovação em fármacos





• Estudos de Fase Clínica



- Fase 1: segurança
- Fase 2: Eficácia
- Fase 3: Registro

Visão atual da cadeia de Inovação em fármacos

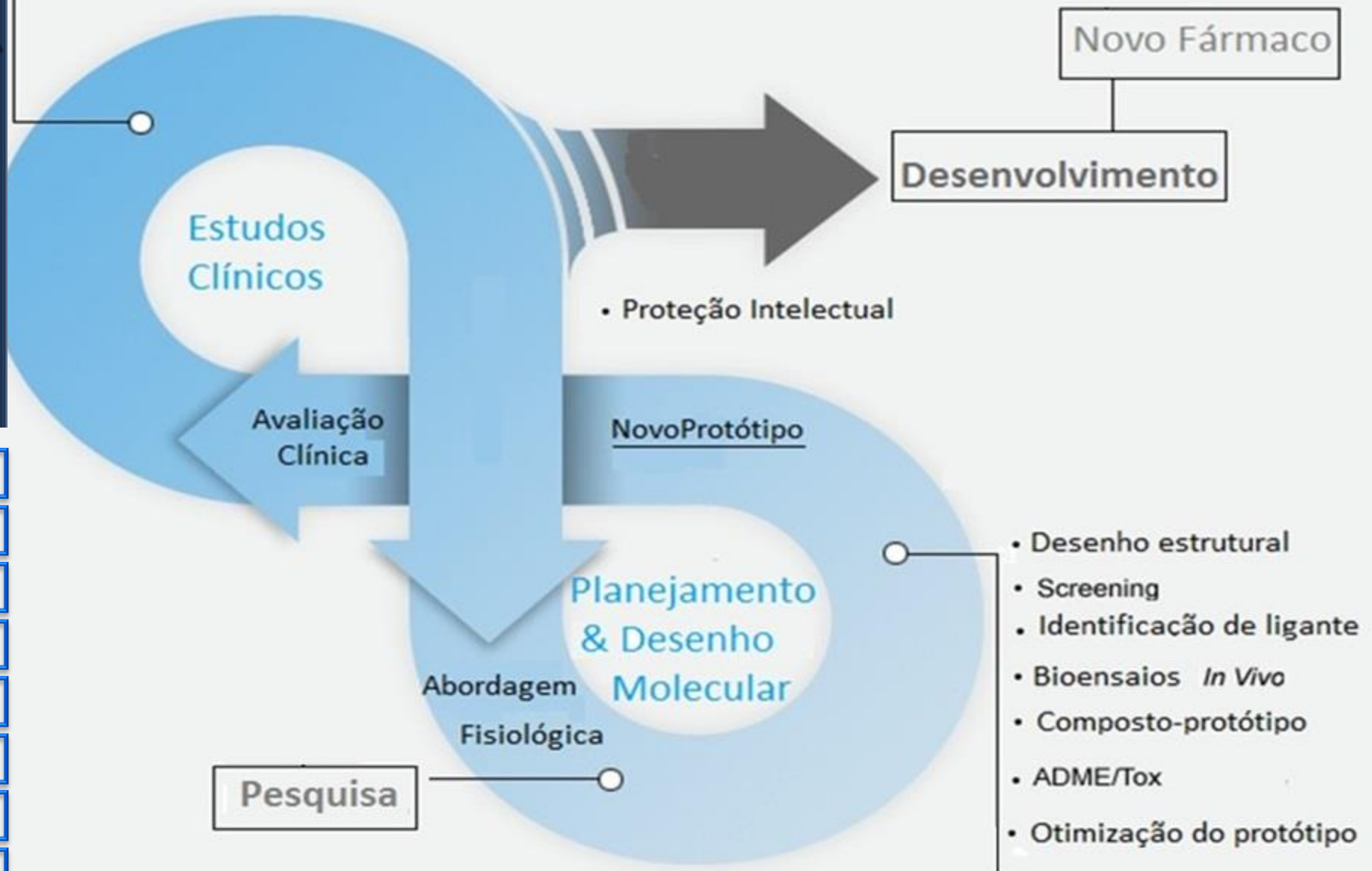
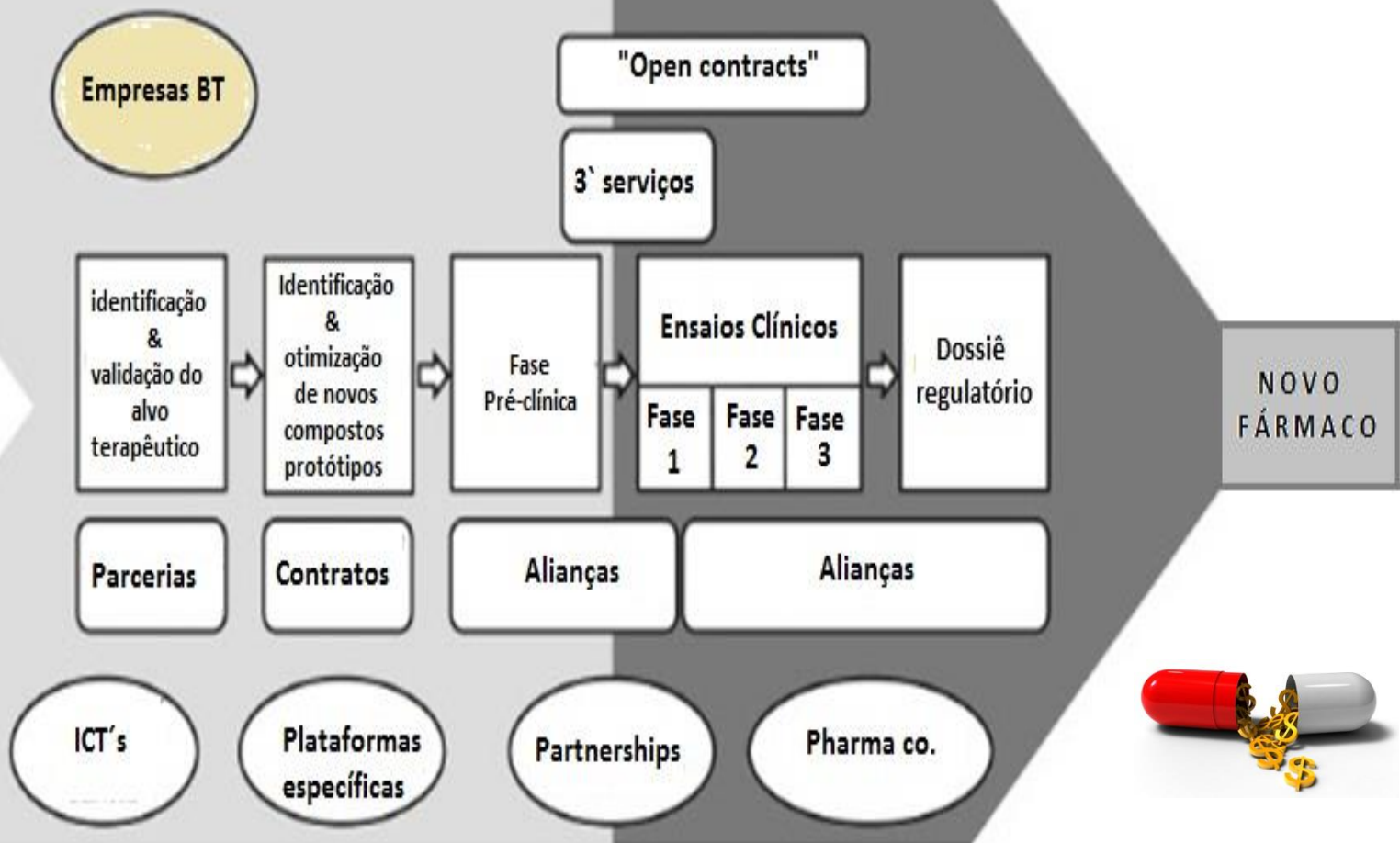


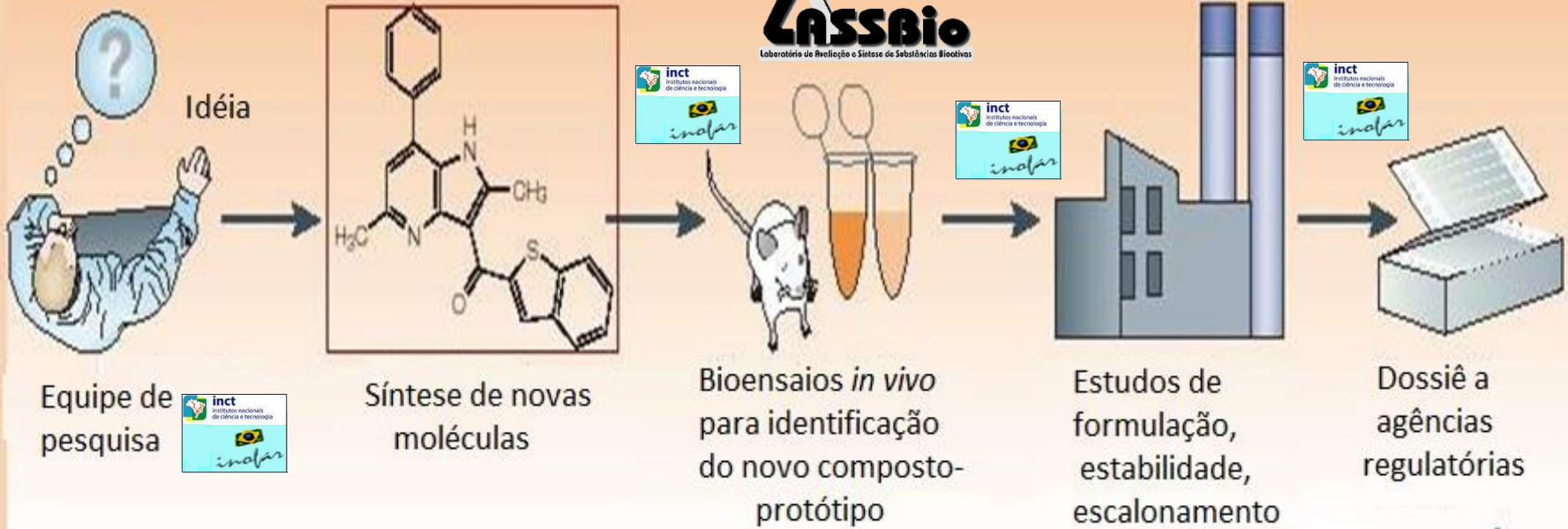
Figura adaptada do Website da Eli Lilly Co.

A inovação aberta na cadeia de fármacos



S Ekins, AM Clark, AJ Williams, Open drug discovery teams: a chemistry mobile app for collaboration, *Mol. Inf.* **2012**, 31, 585; MA Armstrong, GM Murphy Jr, Inventorship and ownership considerations and pitfalls with collaborative research, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 349.

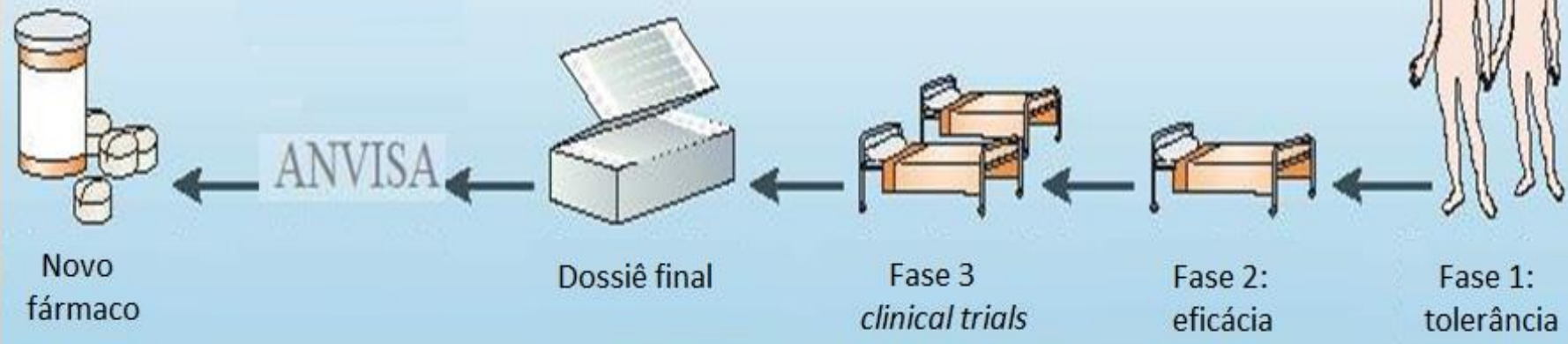
Fase pré-clínica



Estudos clínicos



O processo da descoberta de novos fármacos é complexo...





Home

INCT-INOVAR

Team

Scientific adviser board (SAB)

Research groups

Research people

Useful articles

Publications

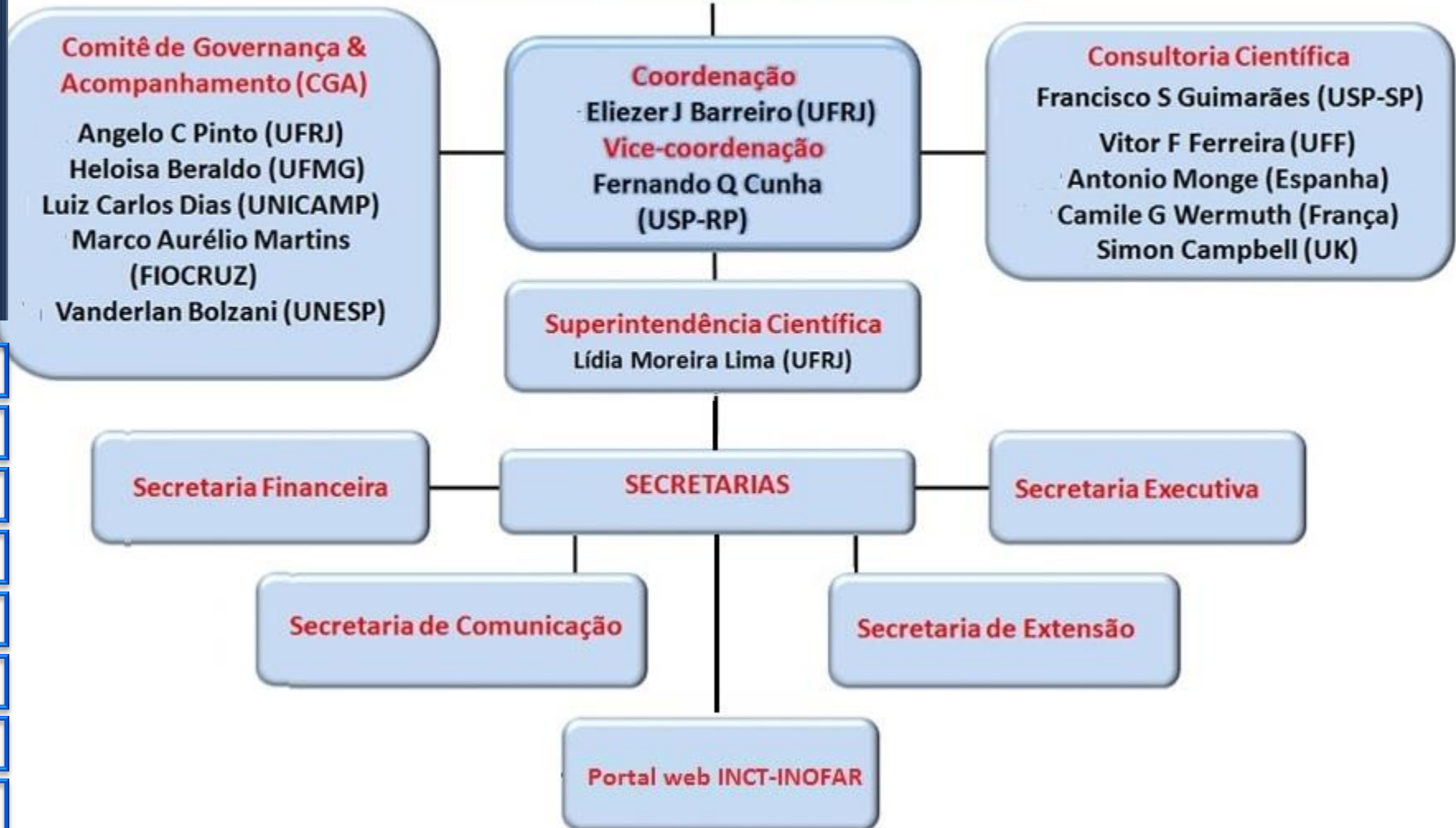
Meetings

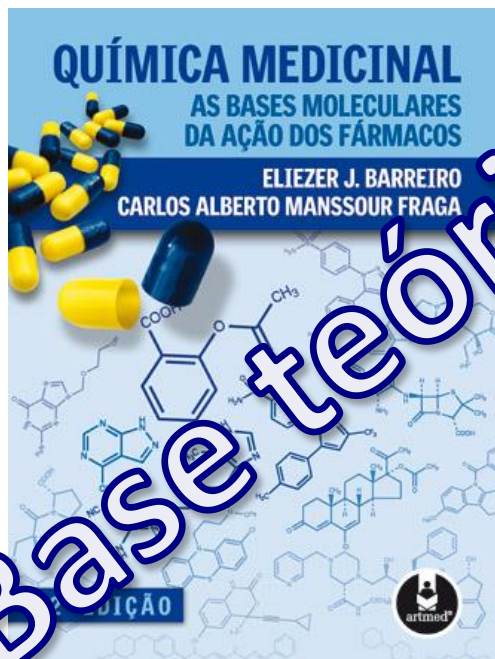
Videos

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;

Comitê de Governança e Acompanhamento





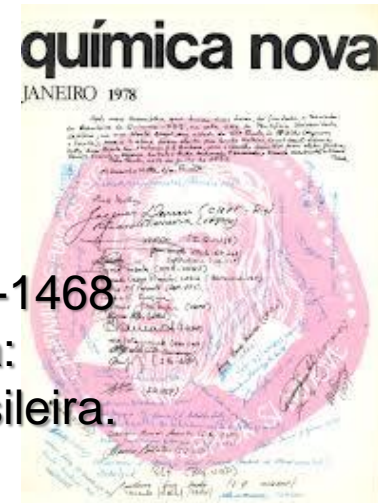
Base teórica

Química medicinal

LM Lima

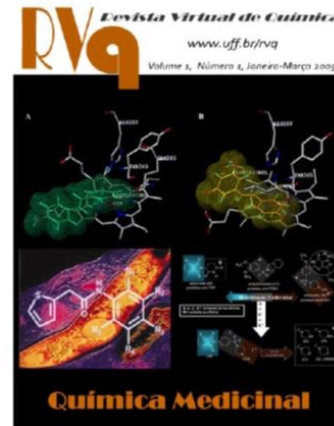
Quim. Nova 2007, 30, 1456-1468

Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira.



RS Bastos, BV Silva, AC Pinto,
Rev. Virtual Quim., 2009, 1, 67-86.

A química medicinal brasileira de 1998 a 2008 nos periódicos *Journal of Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* & *European Journal of Medicinal Chemistry*.





From left to right: Professor Angelo da Cunha Pinto (Institute of Chemistry, UFRJ) , Professor Fernando Queiroz Cunha (Vice-Coordinator), Faculty of Medicine, USP-RP), Professor Luis Carlos Dias (Institute of Chemistry, UNICAMP), Professor Eliezer J. Barreiro (Coordinator, LASSBio, UFRJ), Professor Vanderlan da S. Bolzani (Institute of Chemistry, UNESP), Professor Lidia M. Lima (LASSBio, UFRJ), Dr Simon Campbell (External Advisor), Professor Heloisa O Beraldo (Institute of Chemistry, UFMG), Professor Marco Aurélio Martins (FIOCRUZ-RJ) (Rio de Janeiro, abril de 2012)





Parcerias Estratégicas para Inovar



Fase Pré-clínica



Interação com o setor produtivo



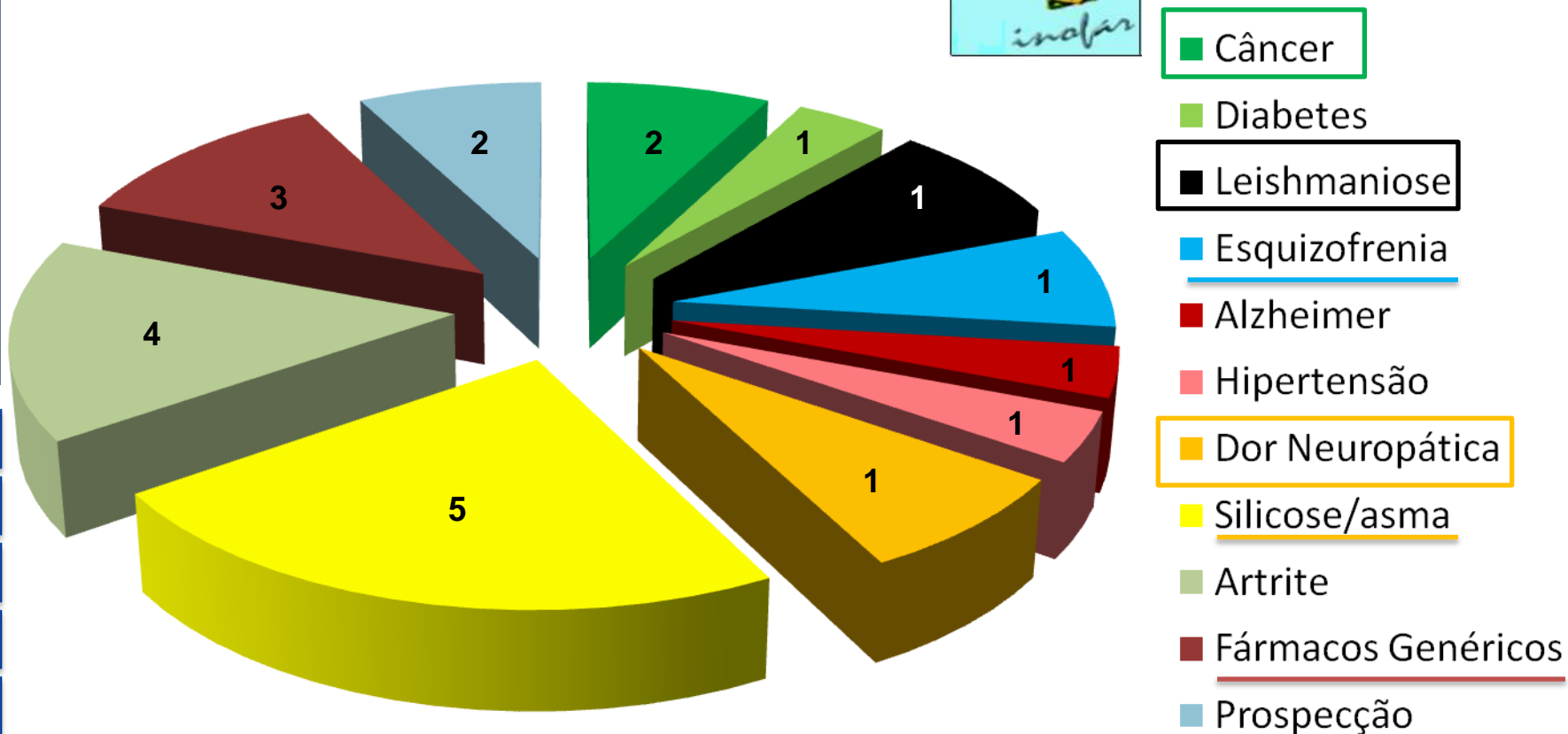
- Diversos tipos de colaboração em diferentes etapas da cadeia de inovação em F&M:
- Bioensaios celulares;
- Bioensaios de toxicidade;
- Estudos de PK;
- Escalonamento;
- Formulações galênicas;
- Transferência de tecnologia;

R Kneller, The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 867; J Hunter & S Stephens, Is open-innovation the way forward for big-pharma? *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 87; MR Barnes *et al.*, Lowering industry firewalls: pre-competitive informatics initiatives in drug discovery, *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 701; PG Wyatt, The emerging academic drug-discovery sector. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 1013.



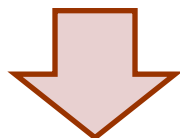
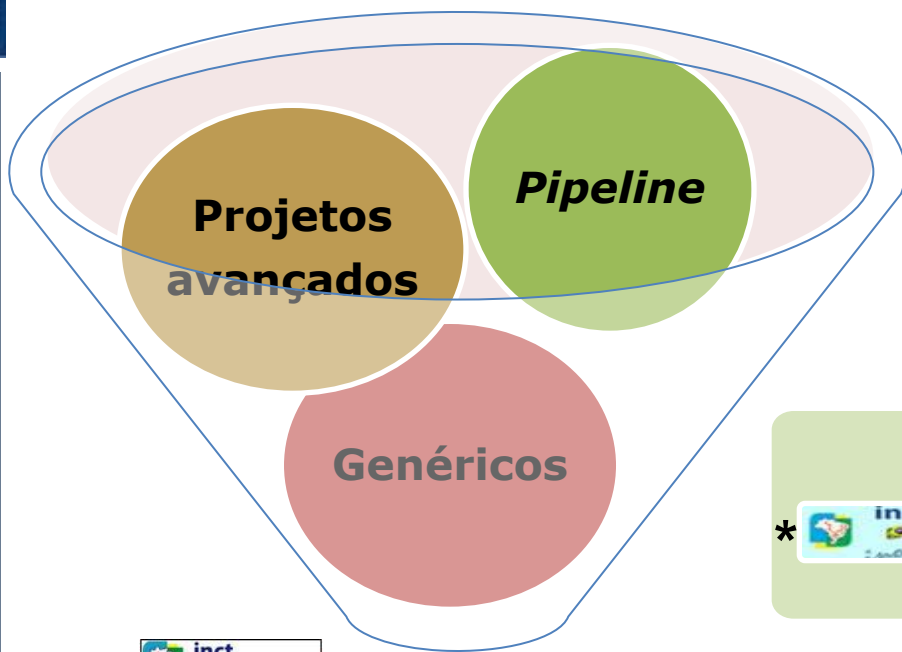
Áreas de estudo*

Sub-projetos



* Doenças negligenciadas e crônicas não-transmissíveis

* Em destaque os subprojetos classificados como **prioritários** e pipeline



Inovação radical



Determinação da atividade leishmanicida de novos compostos *N*-acilidrazônicos e isósteros

(INPI BR102012 0190958)



Avaliação farmacológica e toxicológica de novos compostos para prevenção e tratamento de miocardiopatias e neuropatias diabéticas

(INPI BR102013 0126462)



Descoberta de novos análogos anticâncer da combretastatina A4

(PCT/BR2013/000095)

03 sub-projetos em estágio avançado*

03 sub-projetos em reserva (pipeline)

03 fármacos genéricos sintetizados;

02 novos genéricos em estudo;

02 sub-projetos descartados → toxicidade;

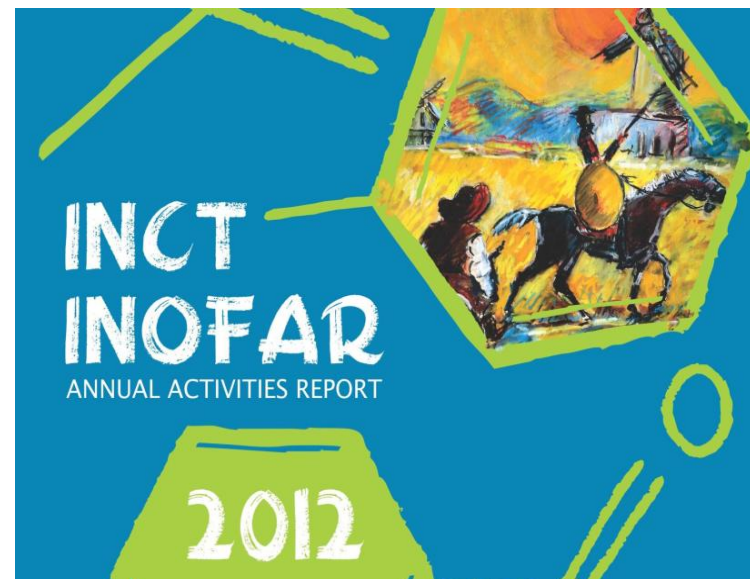
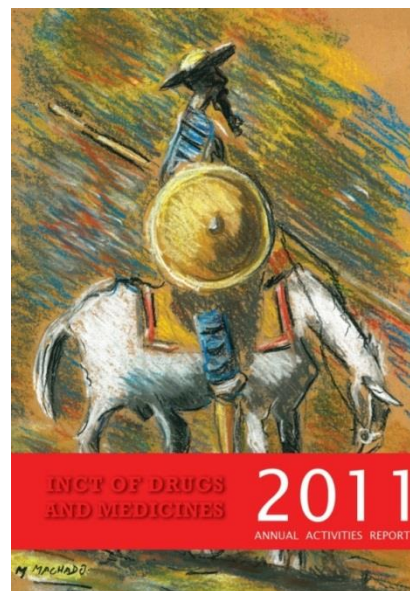
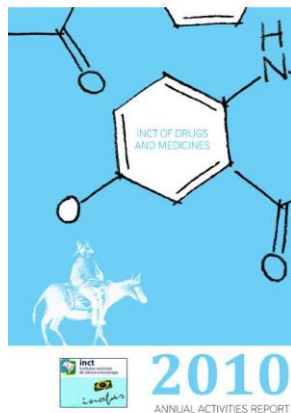
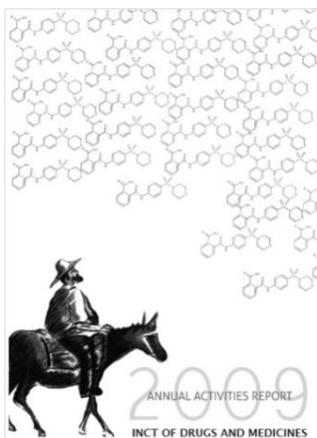
03 sub-projetos acadêmicos concluídos



Resultados

Annual Activities Report

(Relatórios públicos)



www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2009.pdf

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2010.pdf

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2011.pdf

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



Drug Discovery in an Academic Setting: Playing to the Strengths

Donna M. Huryn*

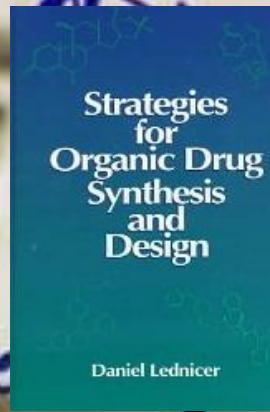
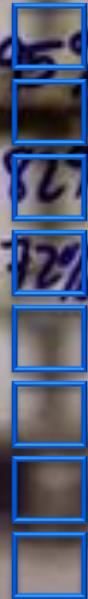
Department of Pharmaceutical Sciences, University of Pittsburgh, 712 Salk Hall, 3501 Terrace Street, Pittsburgh, Pennsylvania 15261, United States



“ 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”

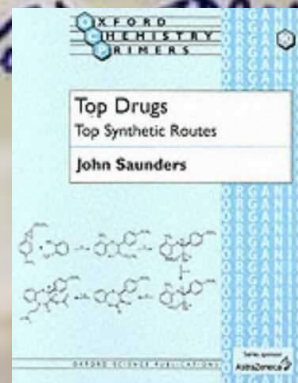
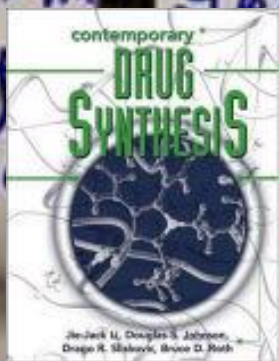
ACS Med. Chem. Lett. **2013**, 4, 313





>> 85% do arsenal terapêutico

São fármacos sintéticos



Inovação Incremental

Lei nº 9787/99



No ambiente da inovação incremental, o INCT-INOVAR estudou a síntese de distintos fármacos genéricos utilizados pelo SUS com importante impacto nas importações, sem produção no País, assim como as rotas possíveis para futuros genéricos, em via de completarem seus prazos de proteção patentária e que representem futuras oportunidades de negócios para o setor farmacêutico brasileiro. 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).

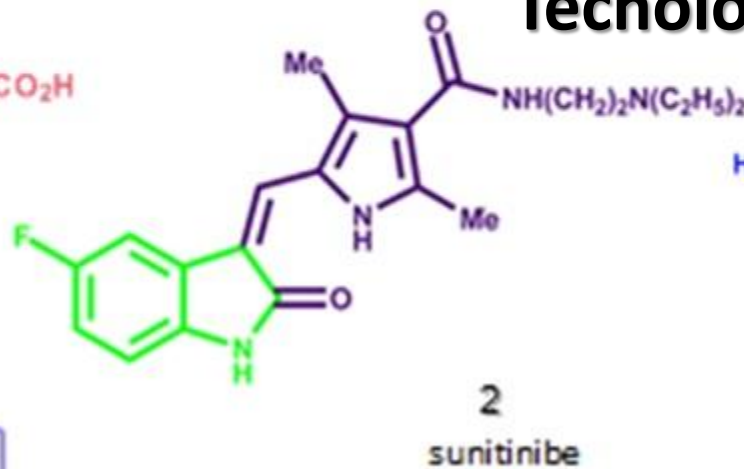
Tecnologias desenvolvidas



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

Prof Luis Carlos Dias & Dr Adriano S Vieira

INPI Protocolo de depósito 018110015039

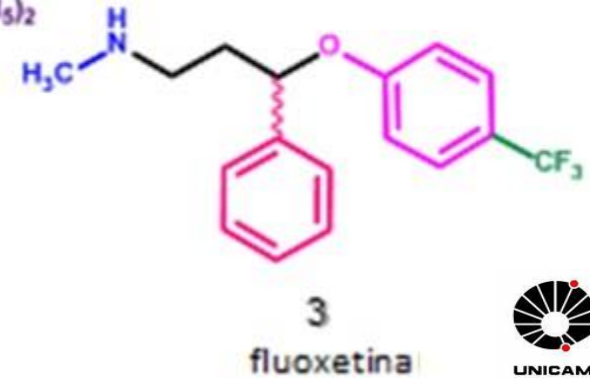


Síntese linear em 6 etapas.
Rendimento global: 35%

Prof Angelo da Cunha Pinto
Dr Bárbara Vasconcelos da Silva



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



Síntese linear em 4 etapas
Rendimento global: 51%

Importações	2009	2010
R\$	1.603K	2.289K

O mercado de genéricos
no Brasil em 2011
= ca. US\$ 18 bi

Popularização e divulgação das Ciências dos FÁRMACOS e Medicamentos

Portal dos FÁRMACOS

Portal dos FÁRMACOS

www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/

contato

Editorial | Missão | Perfis Históricos | 'Operários' das Ciências Farmacêuticas | Resenhas | Você Sabia?

Tribuna do Especialista | Atualidades | Entrevistas | Equipe | Página Inicial

ervatório do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos

Quarta-feira, 26 de Junho de 2013

Parceiros:

LASSBIO

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

Video: **Uso correto dos antibióticos**

AGENDA

7º ENIFarMed

7º ENIFarMed

ENCONTRO NACIONAL DE INOVAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS

20 e 21 de agosto

São Paulo - SP

Rumos e Desafios para a década

Saiba mais

Em Destaque

INCT-INOFAR incentiva divulgação da Ciência em Roraima

Projeto está sendo desenvolvido em parceria com braço da Sociedade Brasileira de Química na região

ATUALIDADES

36ª RASBQ

Apresentações de participantes membros do INCT-INOFAR

O INCT-INOFAR, marcou presença com seus membros participando de diversas atividades do evento

INCT-INOVAR NAS ESCOLAS DO ENSINO FUNDAMENTAL

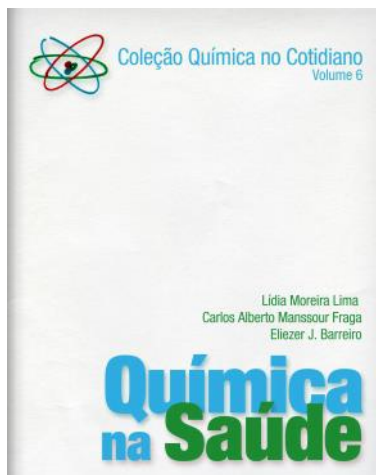
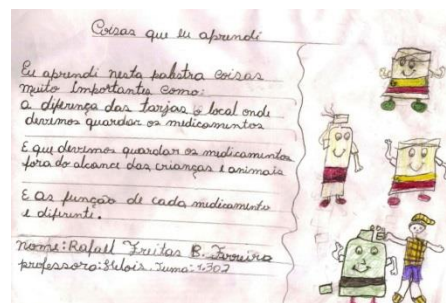
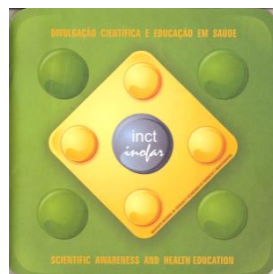


Ilustração: Natália Medeiros de Lima



Transferência de conhecimento para a sociedade

Obrigado

ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br



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



INCT DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS
INCT-INOFAR



<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.

sábado, 6 de julho de 2013

As estruturas químicas e os recursos para desenhá-las



*Relendo um artigo de divulgação científica publicado este ano, me deparei com alguns argumentos centrais do autor, sobre o avanço tecnológico que se observou na difusão da informação, com inúmeros novos recursos, além das redes sociais, capazes de distribuí-la eficiente e rapidamente. Não sei bem porque, fiz um link com a evolução que acompanhei no desenho das estruturas químicas de compostos orgânicos desde aquelas dos triterpenos tetracíclicos do tipo damarano de minha dissertação de mestrado, concluída em 1973, até as últimas, representadas em recente publicação oriunda do **LASSBio**. Achei que poderia ser interessante como leitura, o registro da evolução dos recursos para o desenho das estruturas químicas dos compostos orgânicos, que testemunhei, daquela época até hoje.*

Total de visualizações de página

27,632

www.ejb-eliezer.blogspot.com