

O processo da descoberta racional de fármacos

Simpósio “Tópicos no desenvolvimento de medicamentos”

Coordenador: Daniel Giannella Neto (Mantecorp),

XIII Reunião Anual FESBE, Águas de Lindóia, SP, 22 de agosto de 2008



Eliezer J. Barreiro

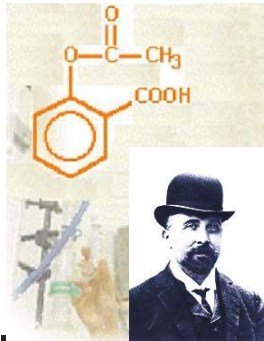


Universidade Federal do Rio de Janeiro

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas



Cronologia da descoberta de fármacos



Mercado mundial
de fármacos em 2007:
US\$ >700 bilhões

AAS *	1889
barbitúricos	1923
cloroquina	1934
sulfonamidas	1935
penicilina	1942
nitrofurano	1952
progesterona	1953
talidomida	1954
haloperidol	1958
verapamil	1962
indometacina	1963
propranolol	1964
salbutamol	1968
prostaglandinas	1970
oxamniquina	1970
cimetidina nifedipina	1975
atenolol	1976
captopril	1977
tamoxifeno	1978
praziquantel	1979
oxicams	1980
ranitidina aciclovir	1981
mefloquina misoprostol	1985



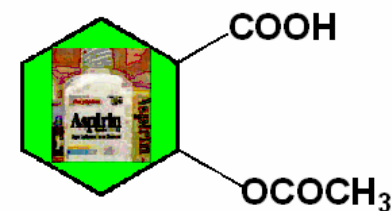
1986	ciprofloxacina fluoxetina
1987	zidovudina lovastatina
1988	cetirizina, enalapril
1989	ozagrel mifepristona
1990	salmeterol, amlodipina
1991	alpidem, paroxetina
1992	paclitaxel
1993	tacrina, fanciclovir
1994	irinotecan, pimobendano
1995	indinavir, losartano
1996	docetaxel, atorvastatina
1996	zileuton, olanzapina
1997	zafirlukast, montelukast
1998	infliximabe sildenafil efavirenz
1999	celecoxibe orlistate oseltamivir
2000	galantamina rofecoxibe
2001	imatinibe <i>rosiglitazona</i>
2002	voriconazola, etoricoxibe
2003	gefitinibide, aripiprazola
2004	rosuvastatina, rofecoxibe
2005	pregabalina, Caduet ^R
2006	risperidona, erlotinibe
2007	maraviroc*, ambrisentan
2008	etravirine



Letairis
ambrisentan
5 mg and 10 mg Tablets

O início....

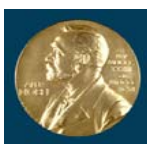
Química
Medicinal



AAS



O
n
F
H
a
n
o
n
a
n
o
b
o
n
1
1

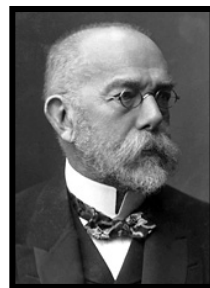


“for their discoveries of important principles for drug treatment”

<http://nobelprize.org>



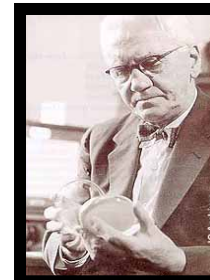
1902– EH Fisher



1905–R Koch



1908- P Ehrlich



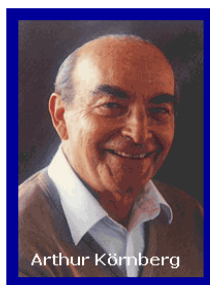
1945– A Fleming



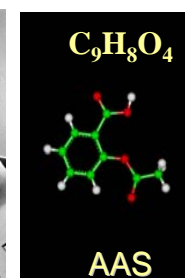
EB Chain



HW Florey



1959- A.Koenberg 1982 –SB Bergström BI Samuelsson JR Vane



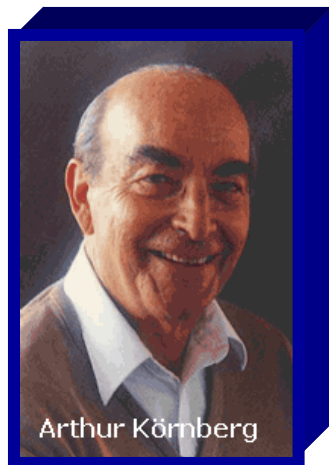
Inter-alia:
AAS
Prostaglandinas
Misoprostol

Inter-alia:
Propranolol
Cimetidina
Aciclovir



1988 - J.W. Black G.B. Elion G.H. Hitchings

● **189 pesquisadores**
ganharam o Prêmio
Nobel de Medicina
desde 1901

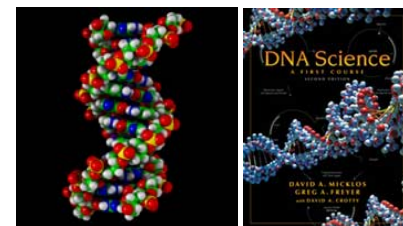


Arthur Kornberg



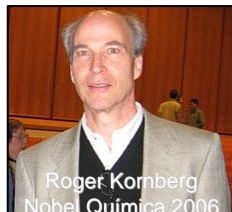
Nobel Prize, 1959

“for their discovery of the mechanisms in the biological synthesis of RNA and DNA”

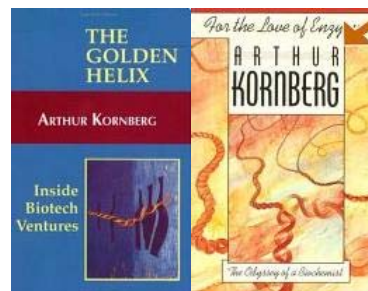


*“We have the paradox of the two cultures,
chemistry and biology,
growing further apart even as they
discover more common ground. For the chemists,
the chemistry of biological systems is either too
mundane or too complex...”*

Química Medicinal



Roger Kornberg
Nobel Química 2006



Arthur Kornberg
Annual Meeting of AAAS, 1987

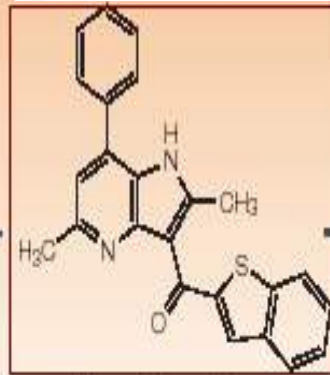


Preclinical studies

Química Medicinal

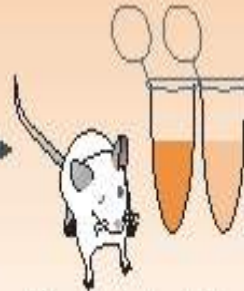


Research team formed
and objectives set

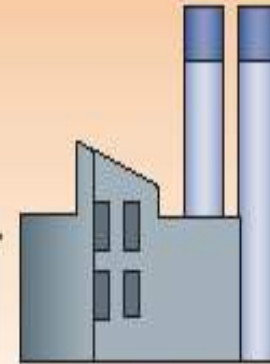


Novel chemicals
synthesized

Lead compound
Composto-protótipo



Chemicals tested for
efficacy and safety in
test tubes and animals.
Results used to choose
drug candidate.



Formulation, stability
scale-up synthesis,
chronic safety in animals



Company files
Investigational New
Drug (IND) application
with FDA

Clinical studies



O processo da descoberta de novos fármacos



Drug is approved
for marketing

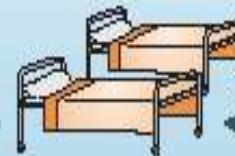
ANVISA

FDA

FDA reviews NDA



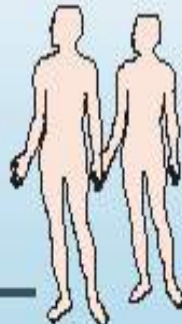
Company files New
Drug Application (NDA)



Phase III: large clinical
trials in many patients



Phase II: studies
in patients (efficacy)



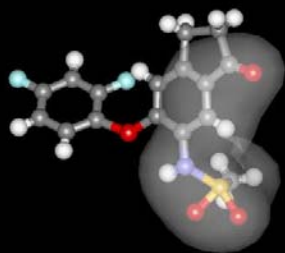
Phase I: studies
in healthy humans
(toleration)



JA Lombardino & JA Lowe III, Nature Rev. Drug Disc. 2004, 3, 853



Atualmente, os **novos**
fármacos, capazes de
atuarem em **qualquer**
alvo-terapêutico, são
descobertos/inventados
por **planejamento**
(racional).



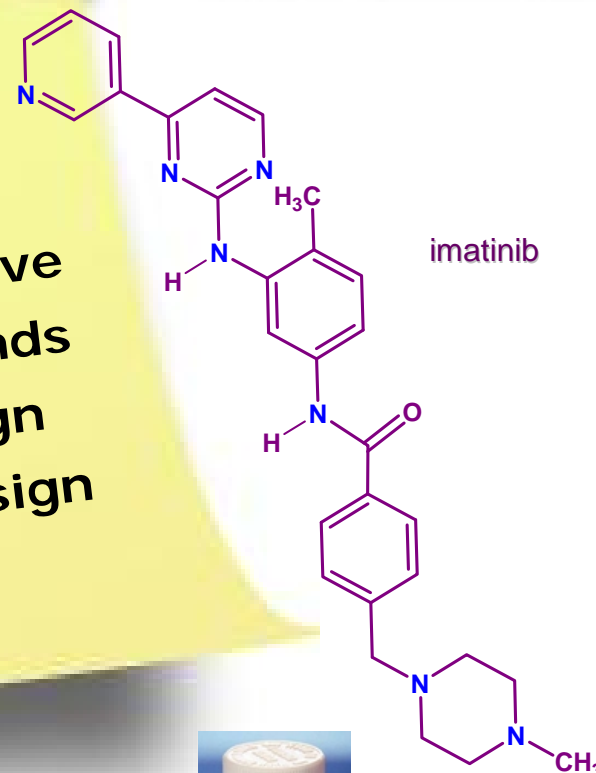
Química Medicinal

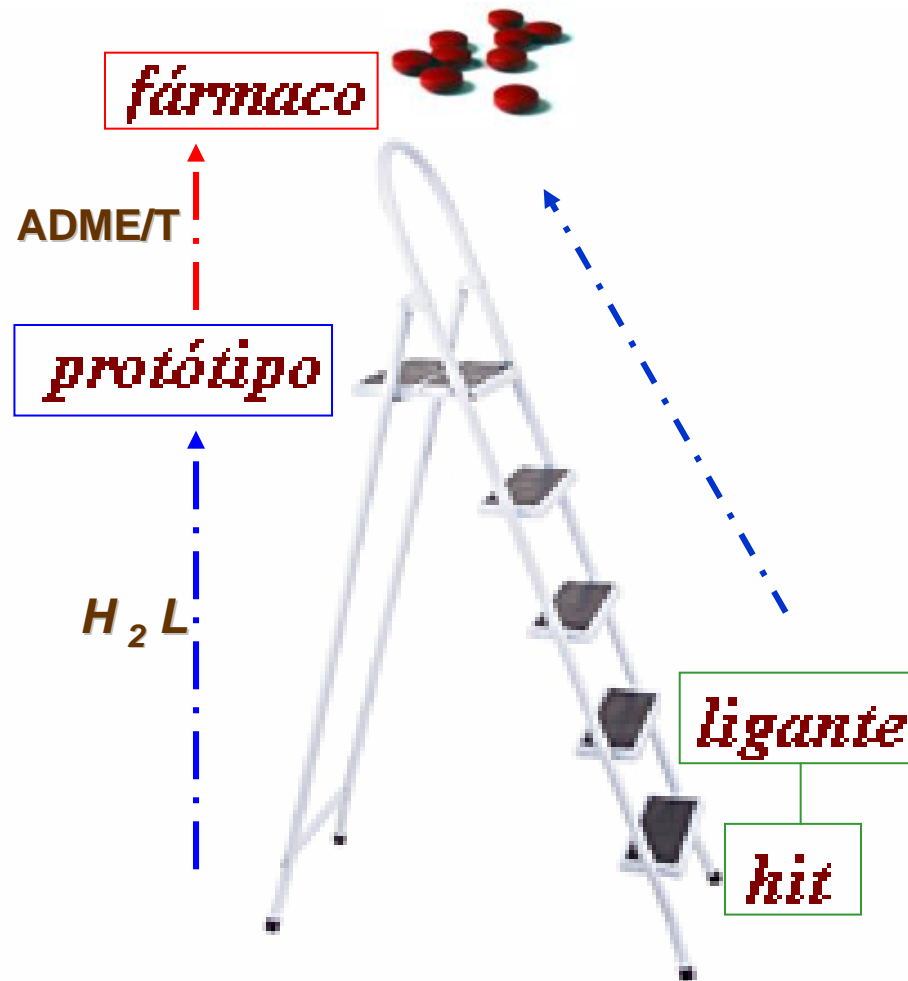
Estratégias racionais de planejamento molecular da Química Medicinal:

Indústrias farmacêuticas
rational approach to selective ligands

structure-based drug design
fragment-based ligand design
chemoinformatics
(HTS; S-HTS)

Química Medicinal





Um *hit* não é um composto-protótipo, é apenas um ligante!



James Black: drug hunter

“Durante os últimos 40 anos tenho visto o tremendo sucesso alcançado pela IF, empregando como estratégia moléculas de ocorrência natural, hormônios e substratos etc. Estas moléculas nativas eram os protótipos.”



“...A falta de seletividade pode não ser detectada até o estágio de desenvolvimento que envolve o uso de animais intactos...”

During the last forty years I have seen the tremendous success that the pharmaceutical industry has achieved by basing its drug strategy around the naturally occurring molecules, hormone and substrates, etc. These native molecules were the leads. Close analogues and derivatives were then designed around these leads. Classical bioassays and biochemistry were able to select-in those compounds that competed with the native molecule for the same active site. Compounds with a high degree of selectivity were regularly produced. The new strategy (ie, combinatorial chemistry and HTS) may not be so lucky. Proteins are inherently ‘sticky’ molecules. There may well be a danger that the binding reactions used in the high-throughput screening that is used in conjunction with combinatorial chemistry will select-in nonspecific molecules. Non-selectivity may not become visible until the development stage involving intact animals is reached. Too much combinatorial chemistry might well come to be seen as a risk factor to the corporate health²²¹².

“...Compostos de alta seletividade foram regularmente produzidos. A nova estratégia (ie. química combinatória e HTS) pode não ser tão eficaz.”



J. Black, Future perspectives in pharmaceutical research.
Pharm. Policy Law. 1, 85–92 (1999).



THE ROLE OF THE MEDICINAL CHEMIST IN DRUG DISCOVERY THEN AND NOW



Joseph G. Lombardino and John A. Lowe III†*

LEAD COMPOUND

STRUCTURE-ACTIVITY
RELATIONSHIP

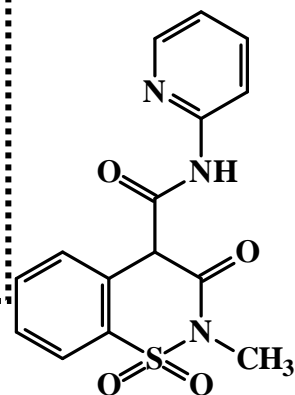
COMBINATORIAL TECHNOLOGY

NEW MOLECULAR ENTITY

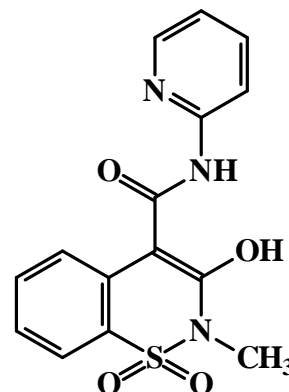
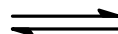
HIT

PHARMACOKINETICS

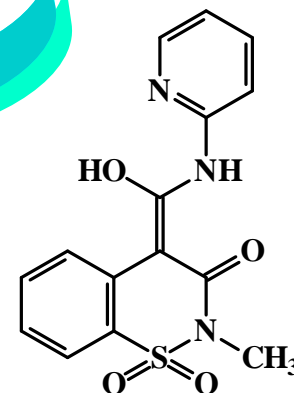
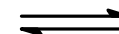
The role of the medicinal chemist



piroxicam



tautomêro I



tautomêro II



piroxicam (1979)
ziprasidona (2001)



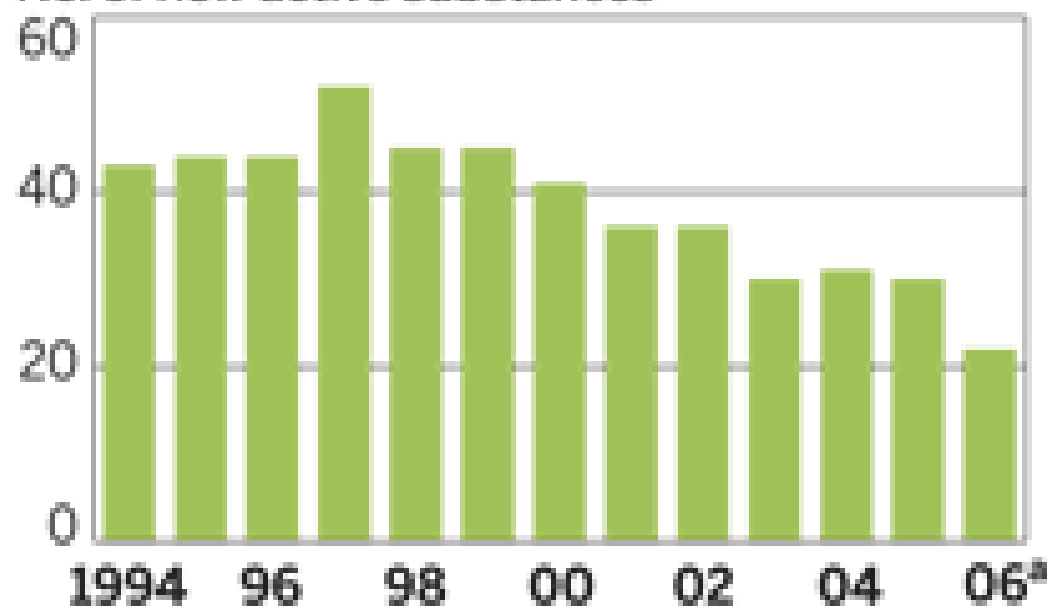
“... Making millions of new chemicals robotically does not, apparently, lead to more new drugs.”



J. Grimley (IMS), C&EN 2006, Dec. 04, **84**, 49
<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/84/8449.html>

PLATEAU Number of new substances approved as drugs has leveled off

No. of new active substances



NOTE: Includes new chemical entities and biotechnology products. ^a January through August.

SOURCE: IMS Lifecycle New Product Focus

Estratégias racionais de planejamento molecular da Química Medicinal:

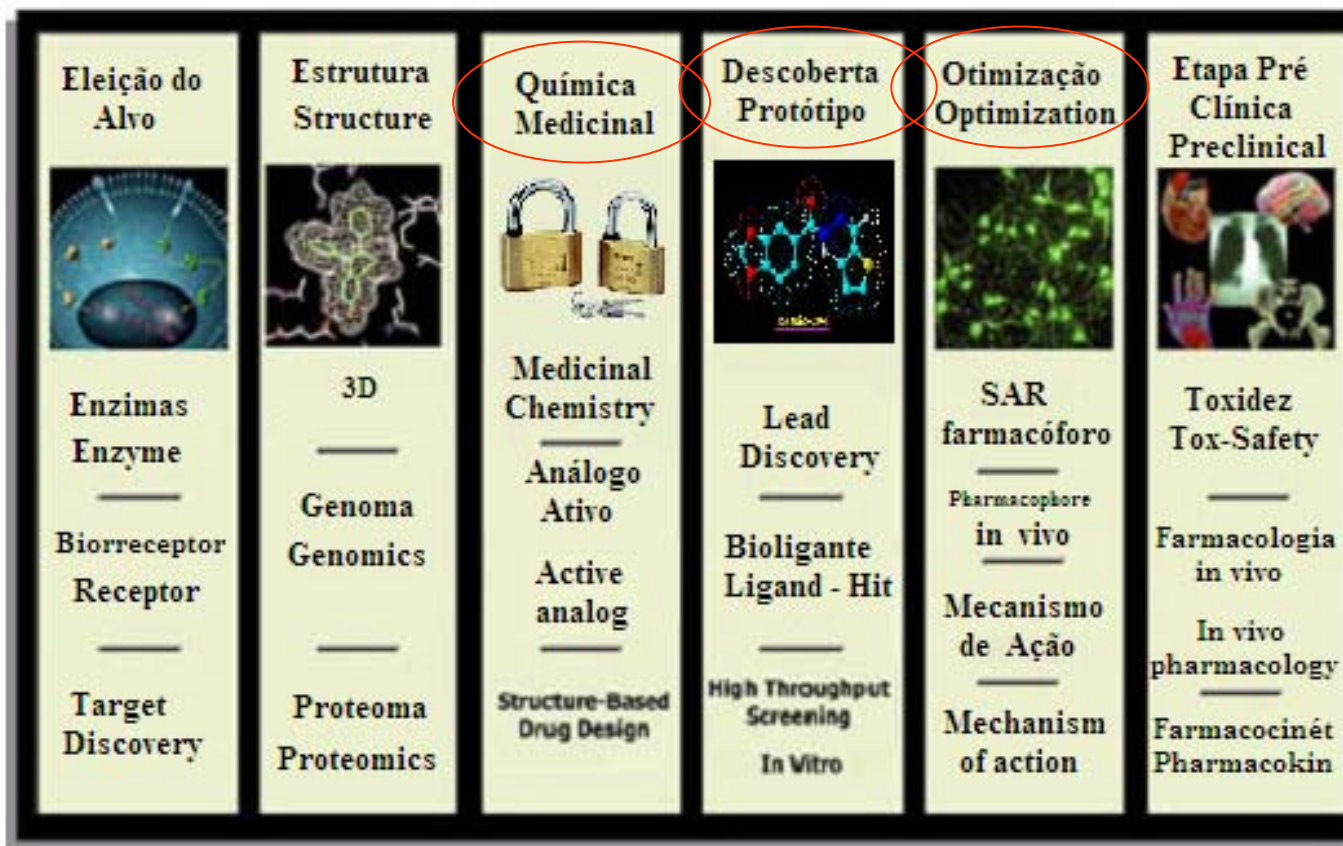
Academia

abordagem fisiológica
paradigma do composto-protótipo
(moléculas pequenas e inteligentes)
intuição química & criatividade



Physiologic approach A abordagem fisiológica

Química Medicinal



NOVO FÁRMACO

↓
O paradigma do composto-protótipo

Estratégias racionais de planejamento molecular da Química Medicinal:

Academia

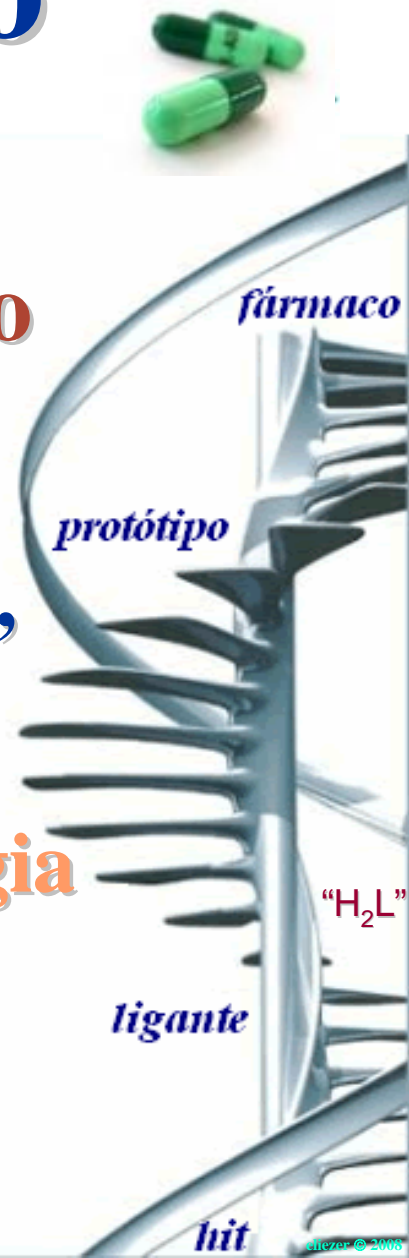
abordagem fisiológica
paradigma do composto-protótipo
(moléculas pequenas e inteligentes)
intuição química & criatividade

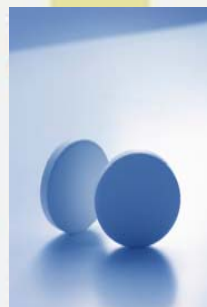
Composto-protótipo

Principal paradigma da Química Medicinal atual

“ O composto-protótipo é o primeiro derivado puro, identificado em uma série congênere de novas substâncias, bioensaiadas em modelos animais padronizados, relacionados à patologia a ser tratada ”

Otimização
do
Protótipo





A etapa de otimização do protótipo

**Paramêtros
otimizáveis
nos compostos
protótipos
descobertos**



Estratégias racionais de planejamento molecular da Química Medicinal:

Academia

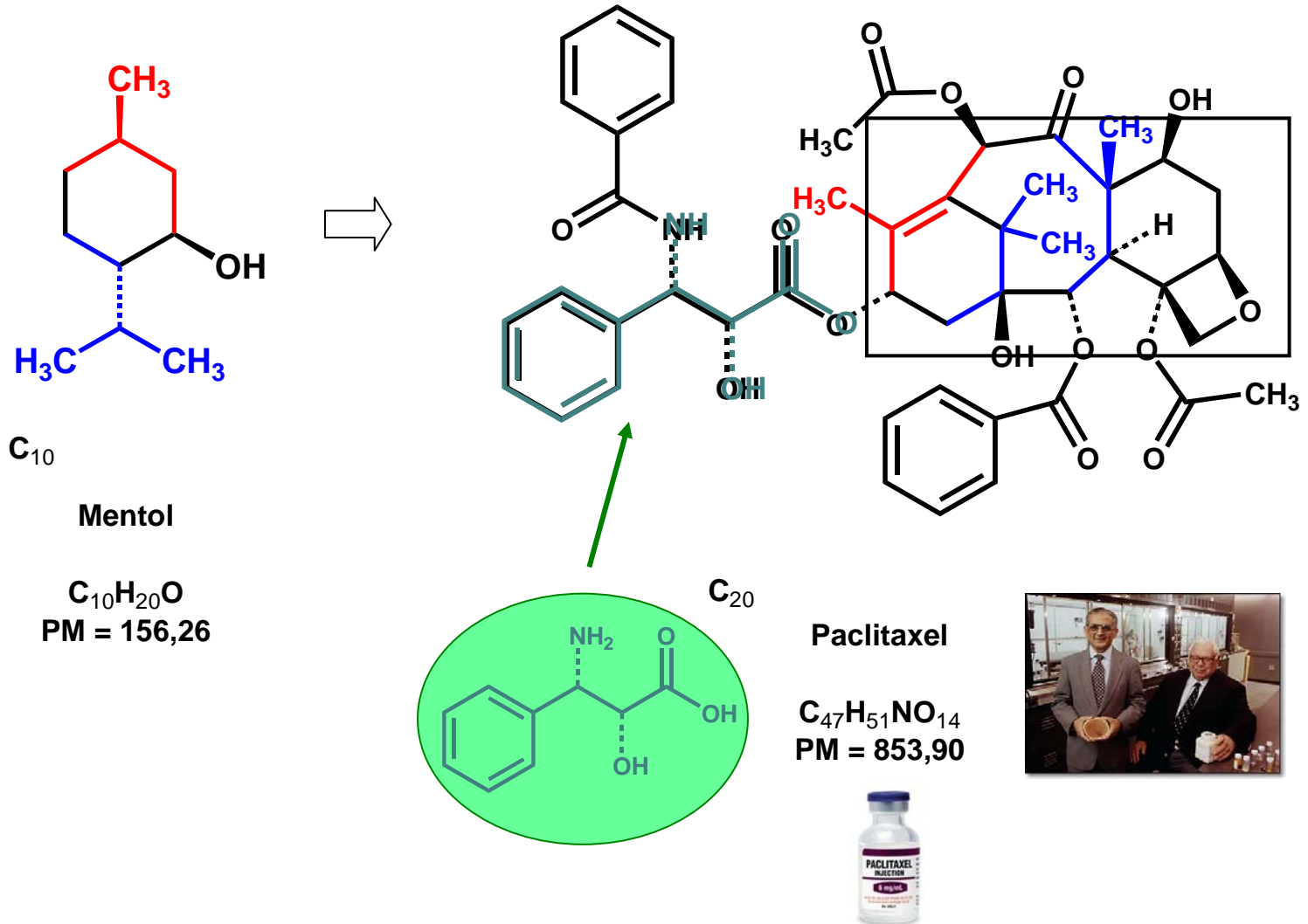
abordagem fisiológica
paradigma do composto-protótipo
(moléculas pequenas e inteligentes)
intuição química & criatividade



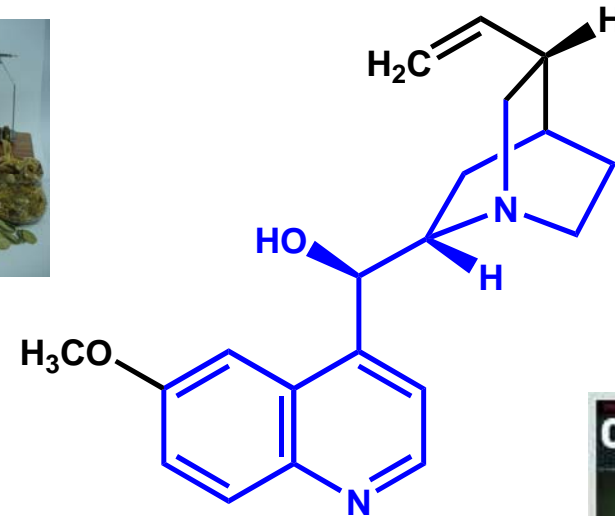
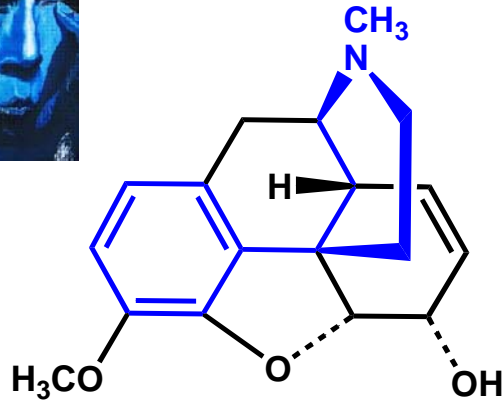
D.K. Simonton



A quimiodiversidade dos compostos bioativos naturais

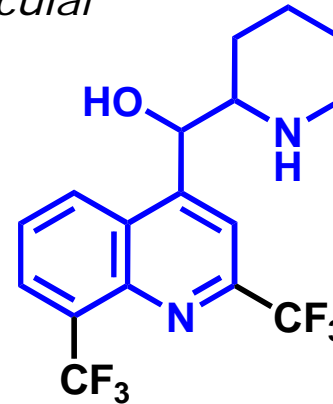
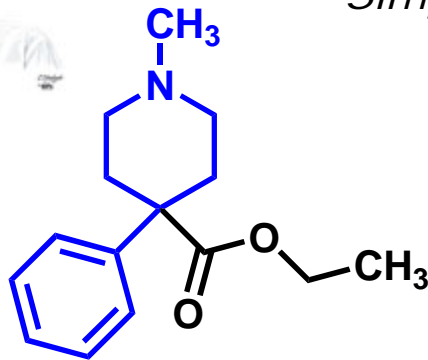


A quimiodiversidade dos compostos bioativos



Streptase molecular

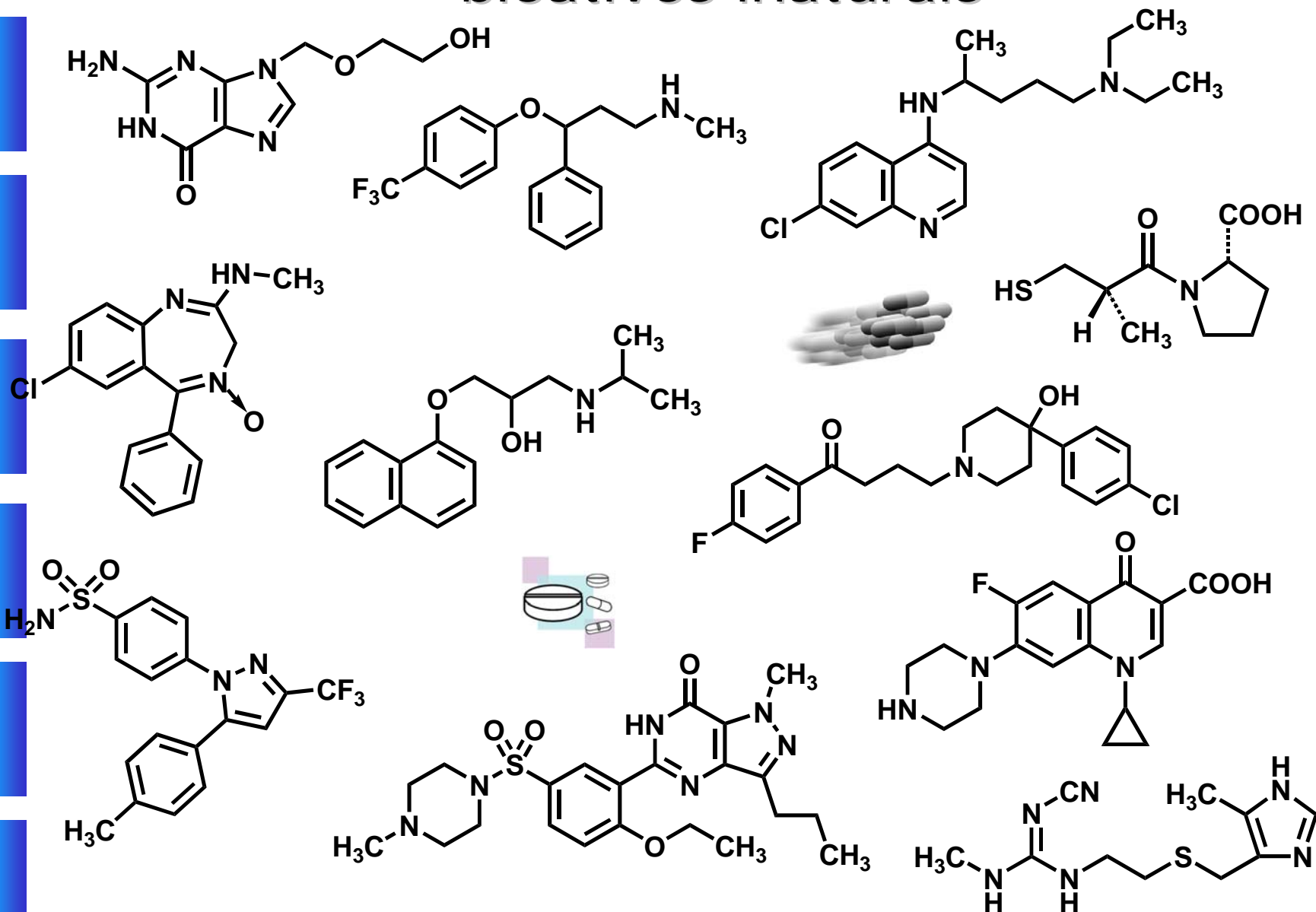
Simplificação molecular



... domesticando moléculas selvagens ...!



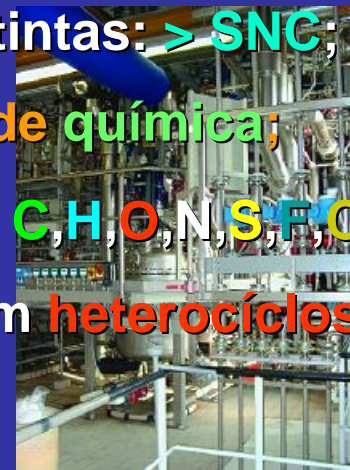
A quimiodiversidade dos compostos bioativos inaturais



A quimiodiversidade dos fármacos é singela!

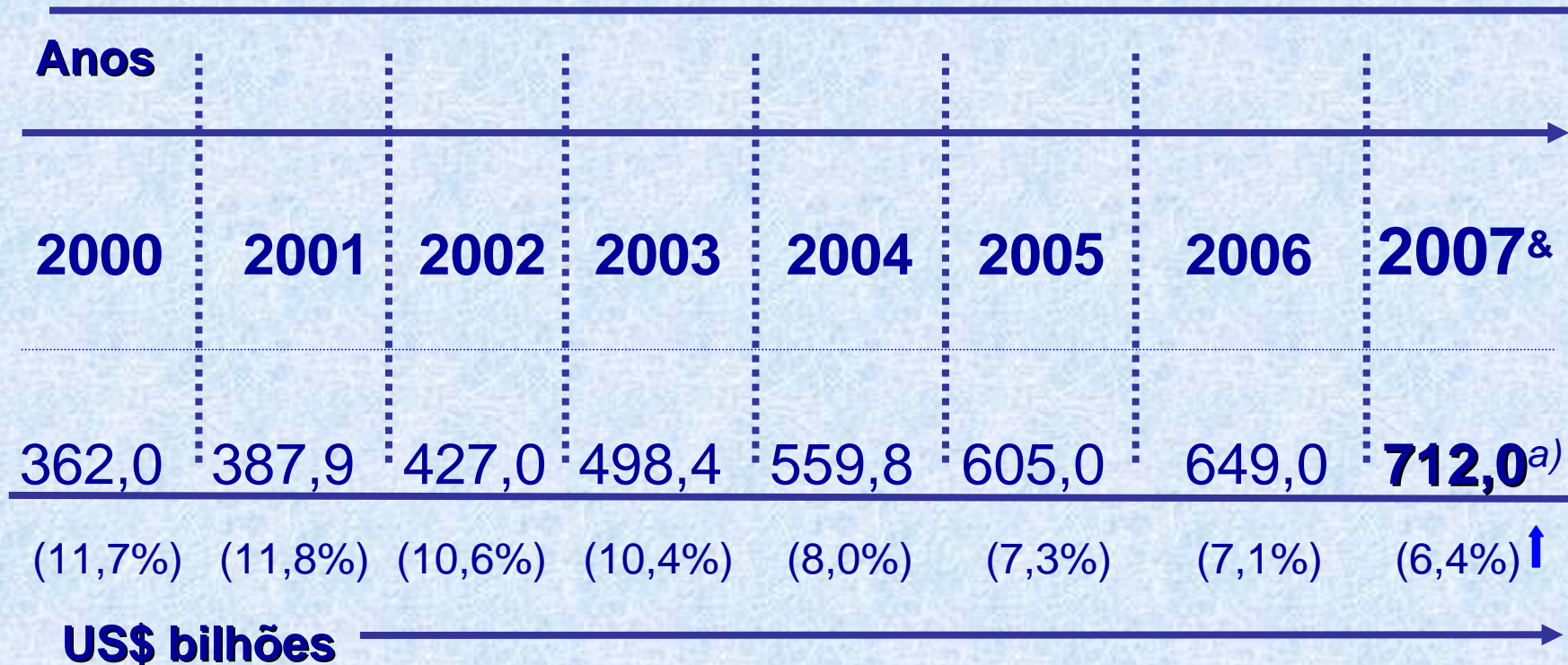
Características estruturais comuns nos onze fármacos :

- Representam inovações terapêuticas importantes: aciclovir, fluoxetina, cloroquina, clordiazepóxido, propranolol, captopril, haloperidol, celecoxibe, sildenafil, ciprofloxacina, cimetidina;
- pertencem a **08** classes terapêuticas distintas: > SNC;
- São substâncias com **singela diversidade química**;
- Possuem **apenas 7** elementos químicos: C, H, O, N, S, F, Cl;
- **10/11** possuem **heteroátomos**, **10/11** têm **heterocícl**os;
- **11/11** são **multicíclicos** (< cinco anéis);
- **10/11** possuem **sub-unidades aromáticas**;
- **Têm 15 funções químicas**: **alcano**, areno, álcool, **tiol**, haleto, éter, tio-éter, **amina**, cetona, **amida**, ácido carboxílico, **N-óxido**, amidina, **sulfonamida**, **nitrila**;
- **11/11** são de origem sintética, como > 88% dos fármacos;
- são **moléculas pequenas, valiosas & inteligentes !**





Farmacêutico Mundial

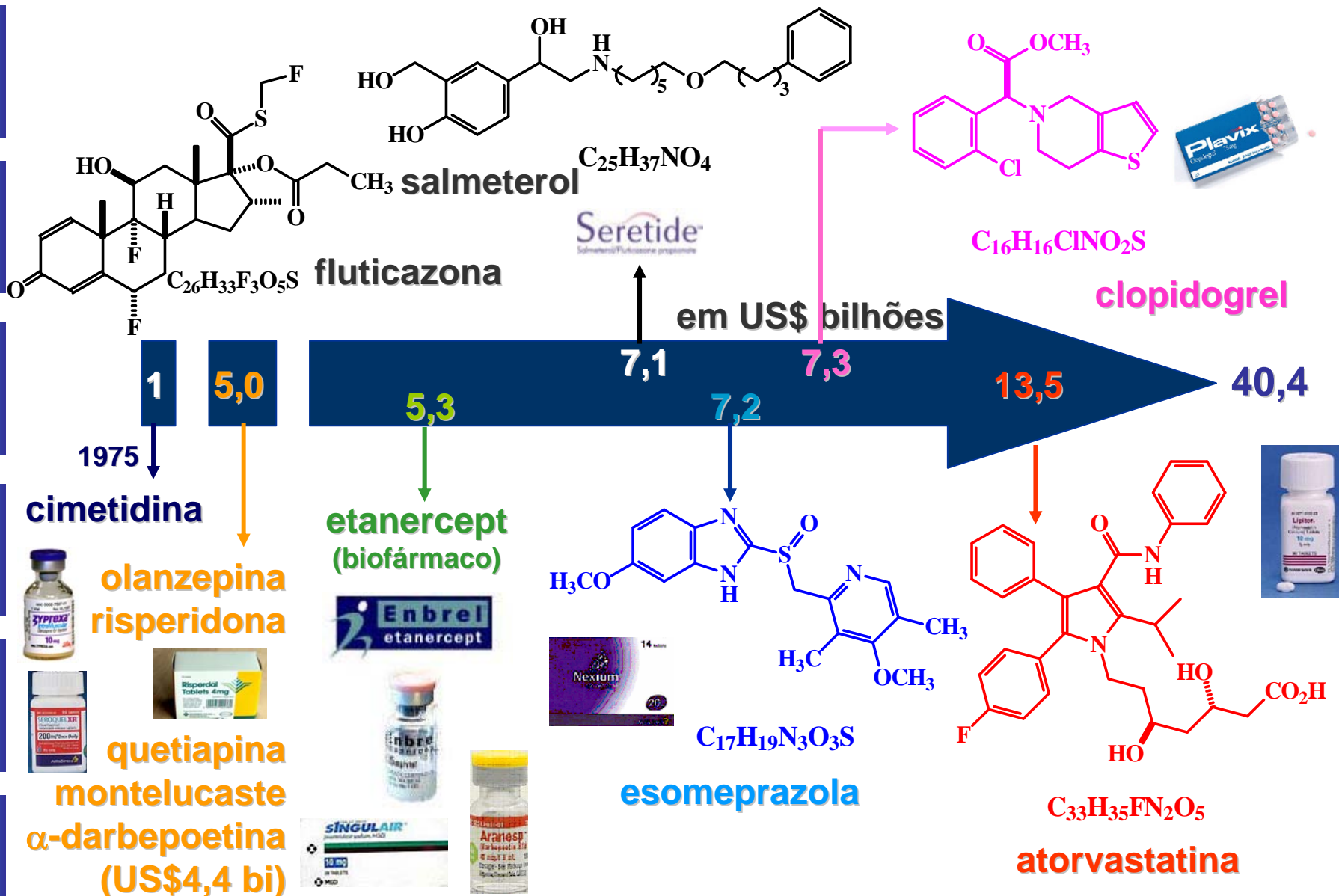



Fonte: ^{a)} <http://imshealth.com>
ims

América Latina (2007, 12%[↑]): US\$ 32 bilhões (ca. 4,8%)

& Principais classes terapêuticas (2007):
anti-câncer (6%) & anti-lipêmicos (5%)

5-mais no mercado mundial em 2007





Estratégias racionais de planejamento molecular da Química Medicinal:

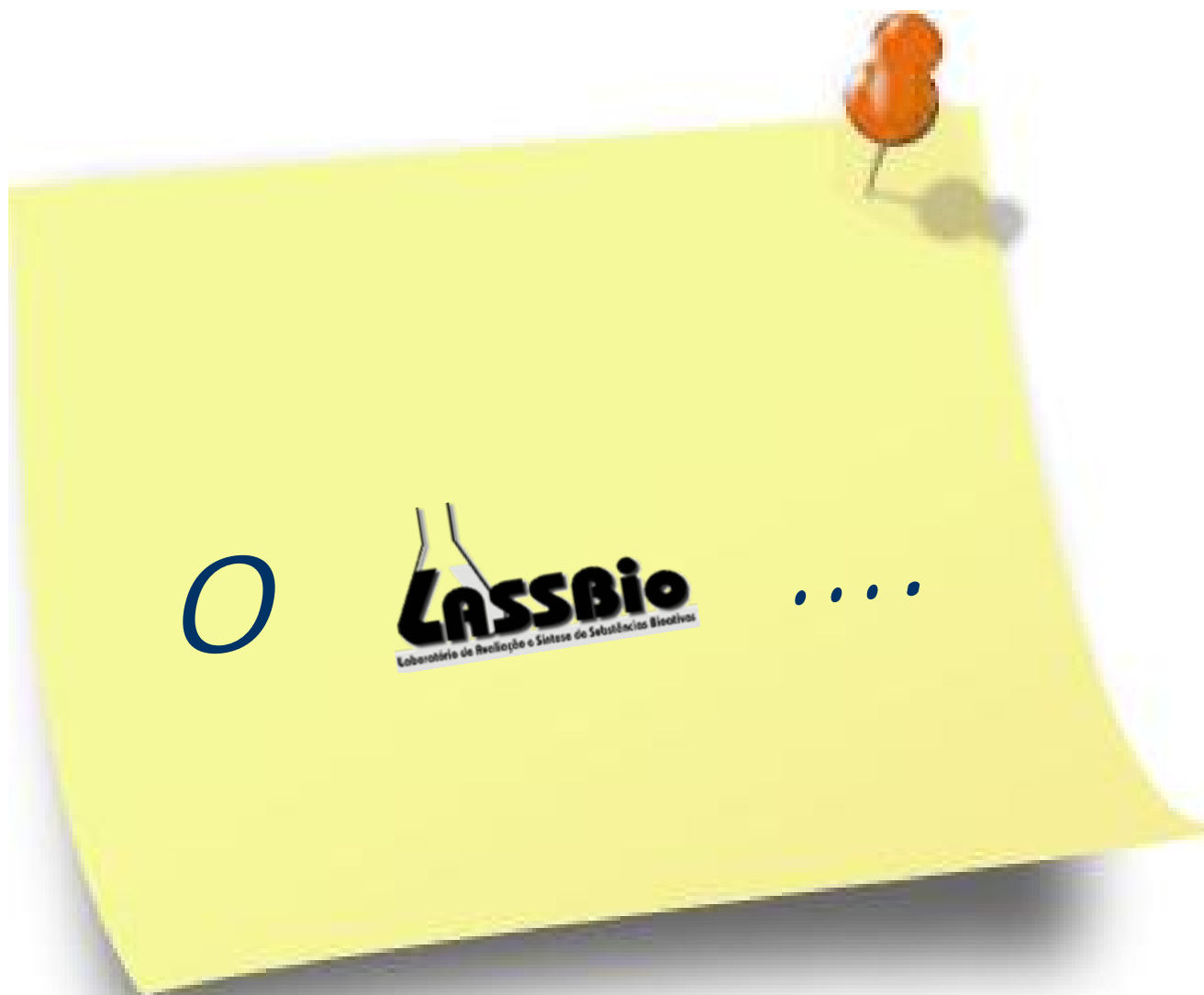
Academia

abordagem fisiológica
paradigma do composto-protótipo
moléculas pequenas e inteligentes
intuição & criatividade



“...The genealogy of quite recently introduced drugs however provides a good illustration of the role that serendipity, intuition or even pure chance have played in drug discovery up until quite recently”

Daniel Lednicher, em “On the origin of drugs”





[Efetuar login](#)



Web [Imagens](#) [Grupos](#) [Notícias](#) [mais »](#)

LASSBio

Pesquisar

[Pesquisa avançada](#)

[Preferências](#)

Pesquisar: ☒ a web ☐ páginas em português ☐ páginas do Brasil

Web

Resultados 1 - 10 de aproximadamente **12.900** para LASSBio (0 13 segundos)

[LASSBio - Faculdade de Farmácia da UFRJ](#)

Atualizada em: Desenvolvida por: Cúpula Informática · <<< **LASSBio** cadastra candidatos a Pós-Doutoramento >> · XIV EVQFM - 11 a 15 de fevereiro de 2008 ...

www.farmacia.ufrj.br/lassbio/ - 2k - [Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[LASSBio - XII EVQF-QM](#)

LASSBio - XII Escola de Verão em Química Farmacêutica e Medicinal - Faculdade de Farmácia - UFRJ.

www.farmacia.ufrj.br/lassbio/escola_veraoXI/home.html - 14k -

[Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[[Mais resultados de www.farmacia.ufrj.br](#)]

[Amigo Oculto LASSBio 2005 - UOL Álbum de fotos](#)

Fotos da festa de confraternização em dezembro de 2005. Visualizar como: Página: 1 ...

ejb.fotos.net.br/amigo_oculto_lassbio_2005 - 23k - [Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[XI EVQFM - LASSBio 2005 - UOL Álbum de fotos](#)

Visualizar como: Página: 1 2 3 · Próxima · Fim. Página: 1 2 3 · Próxima · Fim. Visualizar como:

ejb.fotos.net.br/xievqfm - 18k - [Em cache](#) - [Páginas Semelhantes](#)

[[Mais resultados de ejb.fotos.net.br](#)]

[Marco Fernandes - Frascos de vidro - LASSBio - Faculdade de Farmácia](#)

Marco Fernandes - Frascos de vidro - **LASSBio** - Faculdade de Farmácia - Frascos de vidro utilizados no Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias ...



Concluído

Internet



Universidade,
empresa &
governo

Química
Medicinal

dissertações
teses (FPQ)
publicações

Patentes

inovação
terapêutica



Abordagem
fisiológica

otimização

Novos compostos
protótipos
(N E Q's)

eleição do alvo
estratégias de
desenho molecular

Fármacos
Simbióticos

Anti-inflamatórios

Cardioativos

Analgésicos

Neuroativos

Anti-leishmania
Anti-TB's

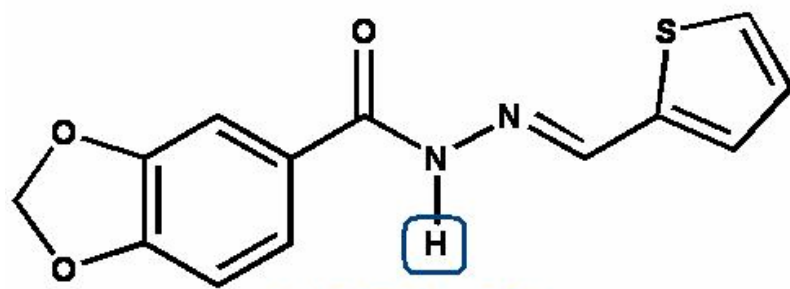
Produtos naturais
como bióforos

Ácido hidnocárpico;
monocrotalina; **safrol**;

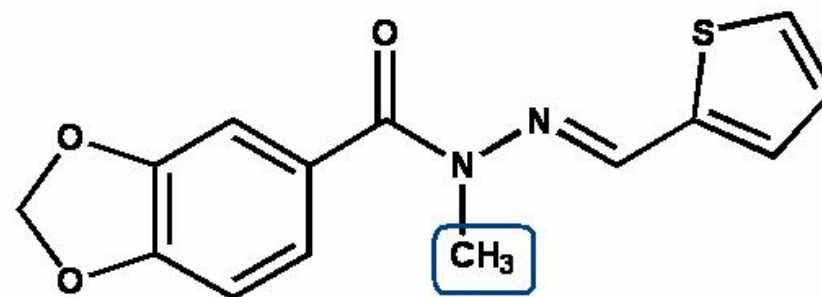
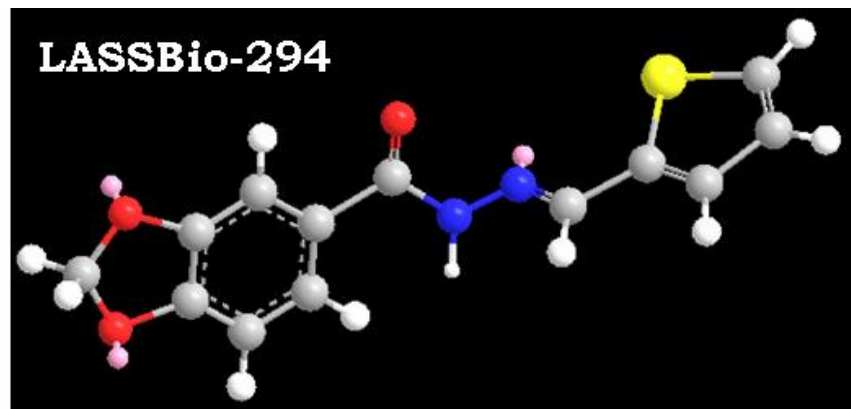
**Padrões moleculares
originais**

bioisosterismo
simplificação-
modelagem -
hibridação-
molecular
intuição química

Protótipos descobertos no LASSBio



LASSBio-294
Protótipo Inotrópico e
Vasodilatador
(WO 00/78754 A1)



LASSBio-785
Protótipo Vasodilatador
(PI 0403363-9)





Novo Protótipo de Fármaco Cardioativo

LASSBio-294

vasodilatador



inotrópico



Estruturalmente simples,
sinteticamente acessível

em ótimos rendimentos,
através de metodologia
clássica, escalonada,
a partir de matéria-prima disponível.



Novo agente cardioativo,
não-digitalico, não-adrenérgico,
com potentes propriedades
cardioativas & neuroprotetoras;
Ativo por via oral;
Sem toxicidade aguda,
cito-, genotoxicidade.

Patente



“Thienylhydrazon with digitalis-like properties (positive inotropic effects)
Patente 07091238 (USPTO), 15 de Agosto de 2006; WO 2000-078754 .

E. J. Barreiro, *et al.*, “Química Medicinal de Derivados *N*-Acilidrazônicos, Protótipos de Agentes Anti-inflamatórios, Analgésicos e Anti-trombóticos”, *Química Nova*, 25, 129-148 (2002);

<http://www.s bq.org.br/publicacoes/quimicanova/qnol/2002/vol25n1/21.pdf>

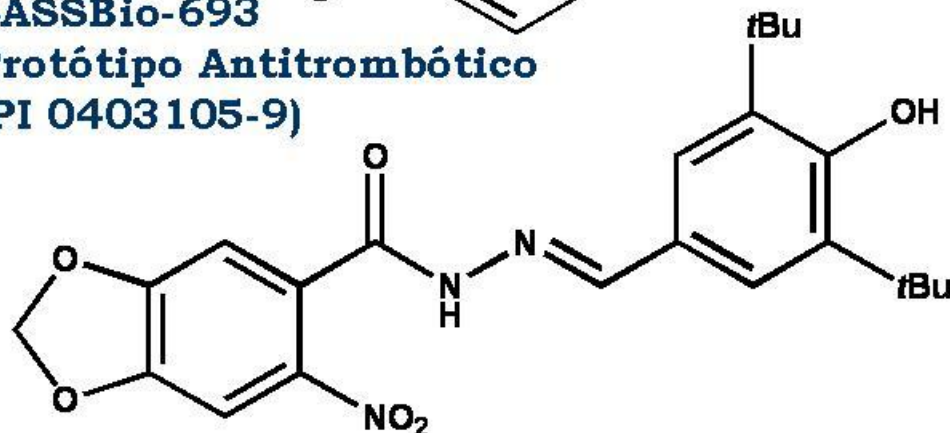
E. J. Barreiro, “Estratégia de Simplificação Molecular em Química Medicinal, A descoberta de Novo Agente Cardiotônico”, *Química Nova*, 25, 1172-1180 (2002); www.scielo.br; <http://inventabrasilnet.t5.com.br/barreiro.htm>

Protótipos descobertos no LASSBio



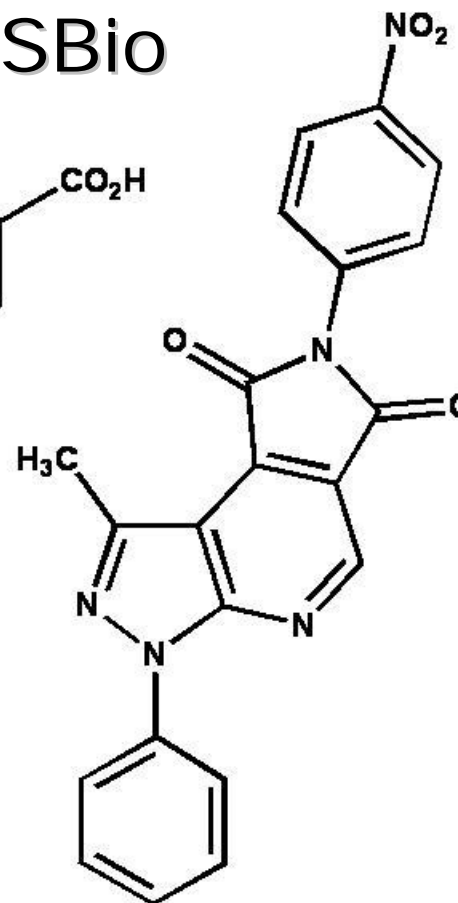
LASSBio-693

Protótipo Antitrombótico
(PI 0403105-9)



LASSBio-881

Protótipo Analgésico
Modulador de Receptores CB1/CB2
(PI 0601885-8)



LASSBio-873

Protótipo Analgésico
de Ação Central
(PI 0500727-5)

Otimização
do
Protótipo



**Ministério da
Ciência e Tecnologia**

CARTA-CONVITE MCT/MS/FINEP – Ação Transversal – Cooperação ICTs - Empresas - INOVAÇÃO EM PRODUTOS TERAPÊUTICOS E DIAGNÓSTICOS – 08/2006

PROJETOS APROVADOS

Prot. Elet.	Ref.	INTERVENIENTE CO-FINANCIADOR	Proponente/ Executor/ Projeto	Executor	
				Nome	UF Executor
1	2318/06	Laboratório Farmacotécnico Americano S/A	Pontifícia Universidade Católica do RS - PUCRS	Tecnopuc/BFR	RS
3	2303/06	Eurofarma Laboratórios S/A	FUJB	Faculdade de Farmácia	RJ

0,1 M → 20 kg → 30.000 comprimidos



PI 9902960-0 (1999) → NSAI de segunda geração*

Licenciada com exclusividade pela UFRJ: DOU # 113, 14/06/2006, seção 3, p.37.



O (a) Final....

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



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

INFORMES

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



Apoio:



Processo nº 420015/05-1

Desenvolvida por:
Cúpula Informática

Contatos:
ibelza@ccsdecania.ufrj.br e nacoor@ccsdecania.ufrj.br

Projeto
Atualizada em
Terça, 31 de Janeiro de 2006

DRUG DISCOVERY & DEVELOPMENT



Dr. Simon Campbell, former vice-president for the research wing of the U.S. pharmaceutical giant Pfizer, accepted the Center's invitation to join its scientific advisory pane (February 03, 2007)

Feature Article

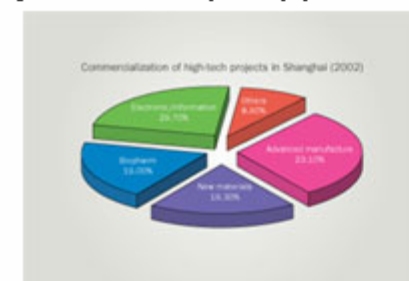
China Evolves from Imitation to Innovation

Pharma companies focus on China's progression to becoming the fifth largest pharmaceutical market in the world

Ming-Wei Wang, Danyi Chen, and Kaixian Chen

The National Center for Drug Screening, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences

Since the late 1970s, China's pharmaceutical industry has maintained a double-digit growth rate on a year-by-year basis. Major economic indicators reached the best level in 2003 with annual production output amounting to \$46.87 billion, an increase of 19.86% compared with 2002. Of this, \$5.33 billion was accounted for by new product production, a 22.91% rise over the previous fiscal year. According to *BCG Analysis 2002*, China is expected to become the fifth largest pharmaceutical market in the world by 2010. As a result of rapid economic development, China's overall competitiveness is improving in most industrial sectors. Population and healthcare have become a focal point that receives tremendous attention from the whole society. The pharmaceutical industry is experiencing its historical transformation from imitation to innovation, a nationwide drug innovation system



click the image to enlarge

(Source: Technology Commercialization Center)

has been preliminarily established, and drug development capability continues to expand.

Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China

<http://www.most.gov.cn>

eliezer@2008



Obrigado



Corcovado, Cristo Redentor, uma das sete novas maravilhas do mundo !