

QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL



Inserção/Importância da Química Farmacêutica Medicinal



Industria Farmacêutica

Elevada
Competitividade

Lucros elevados =
Elevado risco

Alto índice de
Inovação tecnológica

Mercado: 400-450 Bi US\$ (2001)

Perspectivas de Crescimento:

1/3 das doenças conhecidas podem ser tratadas e/ou curadas

Aumento da expectativa de vida dos seres humanos

A DESCOBERTA DE UM NOVO FÁRMACO

Algumas formas possíveis:

Por acaso (mentes preparadas)

Busca em materiais de origem natural (solo, plantas e animais)

Medicina popular (Etnobotânica)

A partir de fármacos existentes

Busca em Bancos de substâncias sintéticas

Síntese combinatória

Planejamento com ajuda de computadores

Ligante Natural ou Modulador

Banco de Dados Estrutural ou por RMN



**PROTÓTIPO
("LEAD COMPOUND")**

A DESCOBERTA POR ACASO

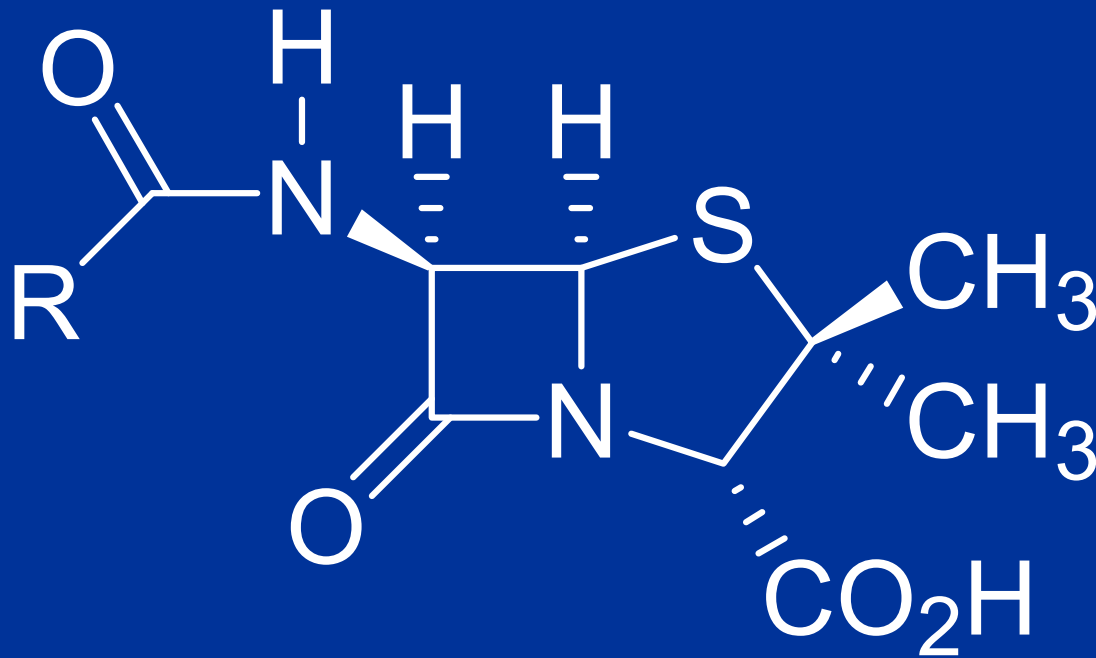
Vários exemplos disponíveis: "Serependity"

1º exemplo: Agentes antibacterianos



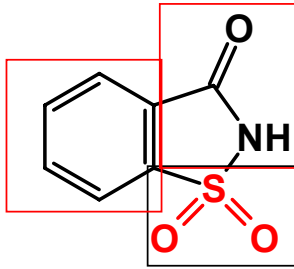
Sulfanilamida

2º exemplo: A penicilina – Fleming (1928), Florey e Chain (1938)



Núcleo das Penicilinas

3º exemplo: Adoçantes sintéticos

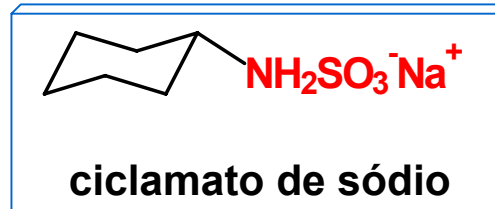


sulfona

1,2-benzisotiazol-3(2H)-en-1,1-dióxido

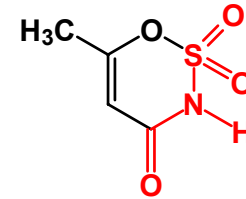
Sacarina

Fahlberg e Remsen/1879

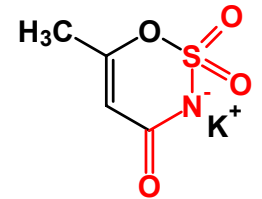


ciclamato de sódio

Michael Sveda/1937



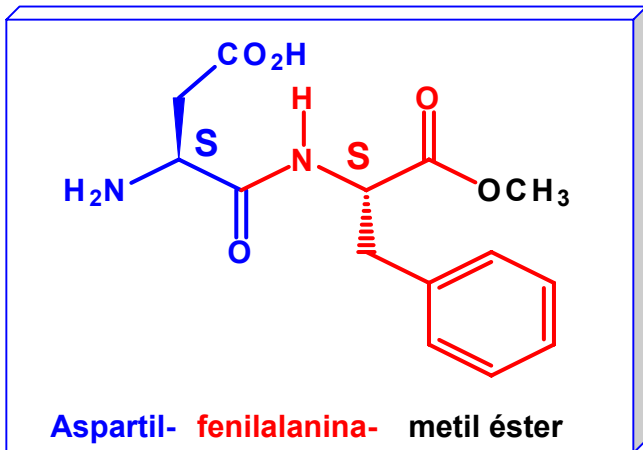
Acesulfamo



Acesulfamo de potássio

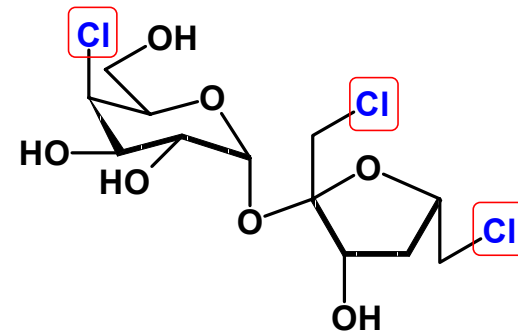
K. Claus e H. Jensen

1967/70 - (Hoechst AG)



Aspartil- fenilalanina- metil éster

James Schlatter/1965 (GDSearle)

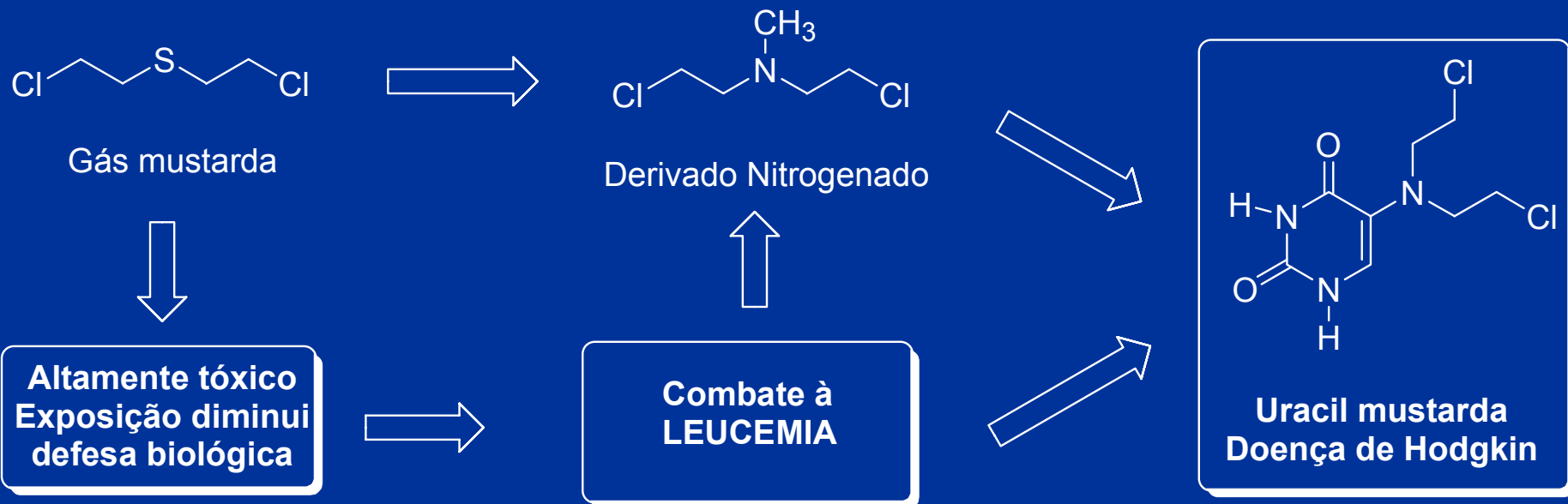


Sucralose

L. Hough e Shakiskant Phadnisb - 1976

Tate and Lyle - "test" confundido com "taste"

4º exemplo: Os derivados do gás mostarda



5º exemplo: Os derivados nitratos

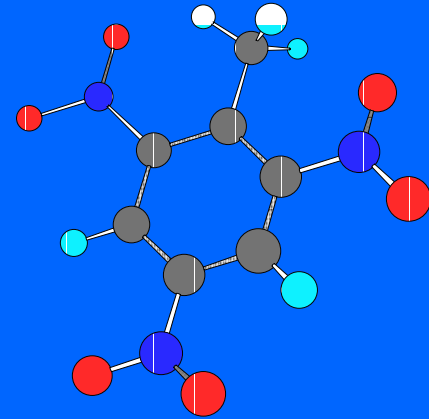
MANUSEIO DE TNT



DOR DE CABEÇA CAUSADA
POR VASODILATAÇÃO



COMBATE À ANGINA
VASODILATAÇÃO DAS VÁVULAS CORONÁRIAS



TNT

**Derivados da
Nitroglicerina**

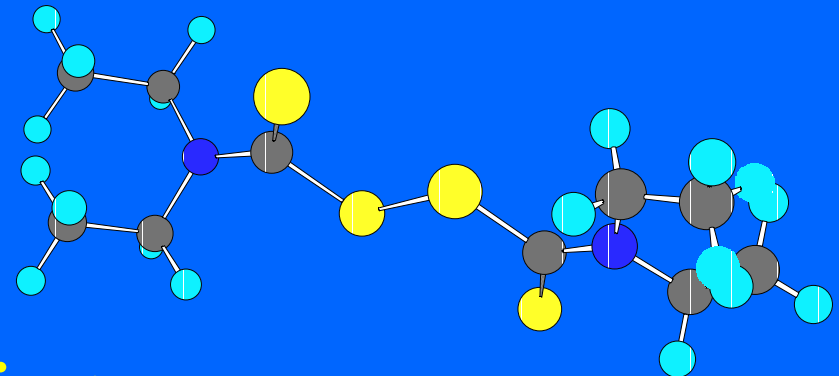
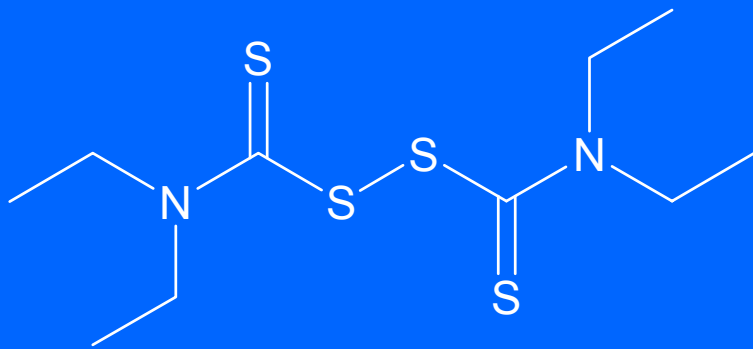
6º exemplo: Tratamento de alcoolismo

Trabalhadores da Indústria de Borracha



Baixa tolerância
a bebidas alcoólicas

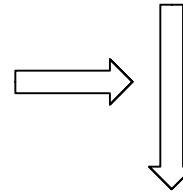
Agente
Anti-oxidante



Dissulfiram

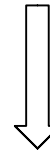
Novos Fármacos para o Tratamento de Doenças Cardíacas

Fosfodiesterase 5
células dos vasos sanguíneos
e nas plaquetas



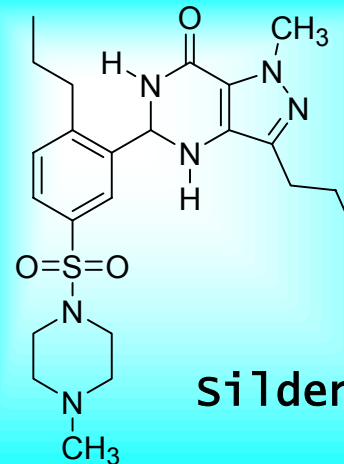
Pfizer 1986-1997

ANGINA



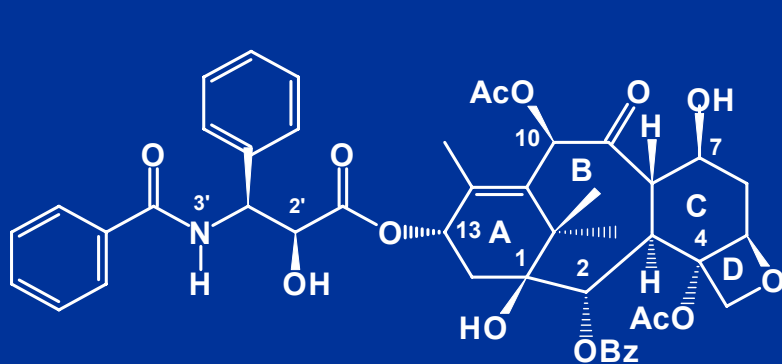
7º exemplo:

O acaso na atualidade

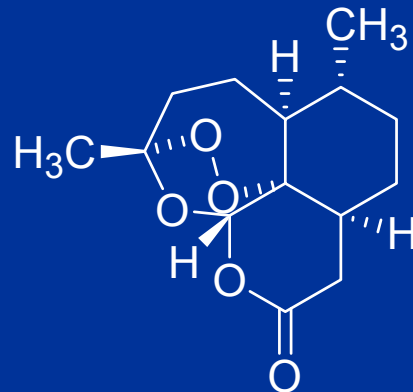


sildenafil

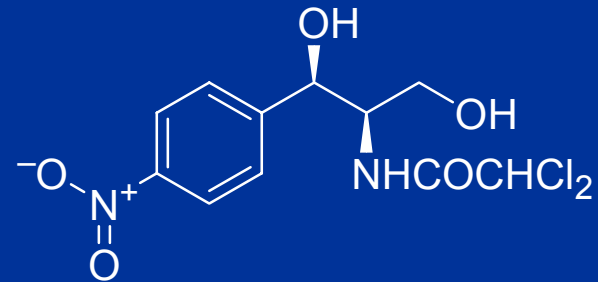
Fármacos Descobertos de Produtos Naturais



Paclitaxel (Taxol^{TR})



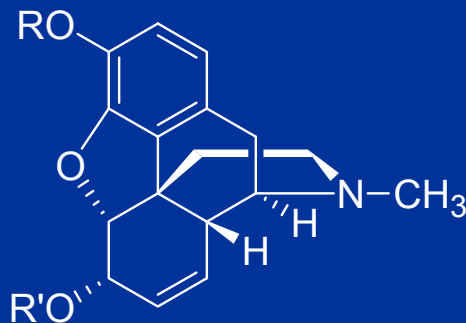
Artemisinina



Cloranfenicol



Lovastatina



R = R' = H, Morfina

R = OCH₃; R' = H, Codeína

R = R' = COCH₃, Heroína



Quinina

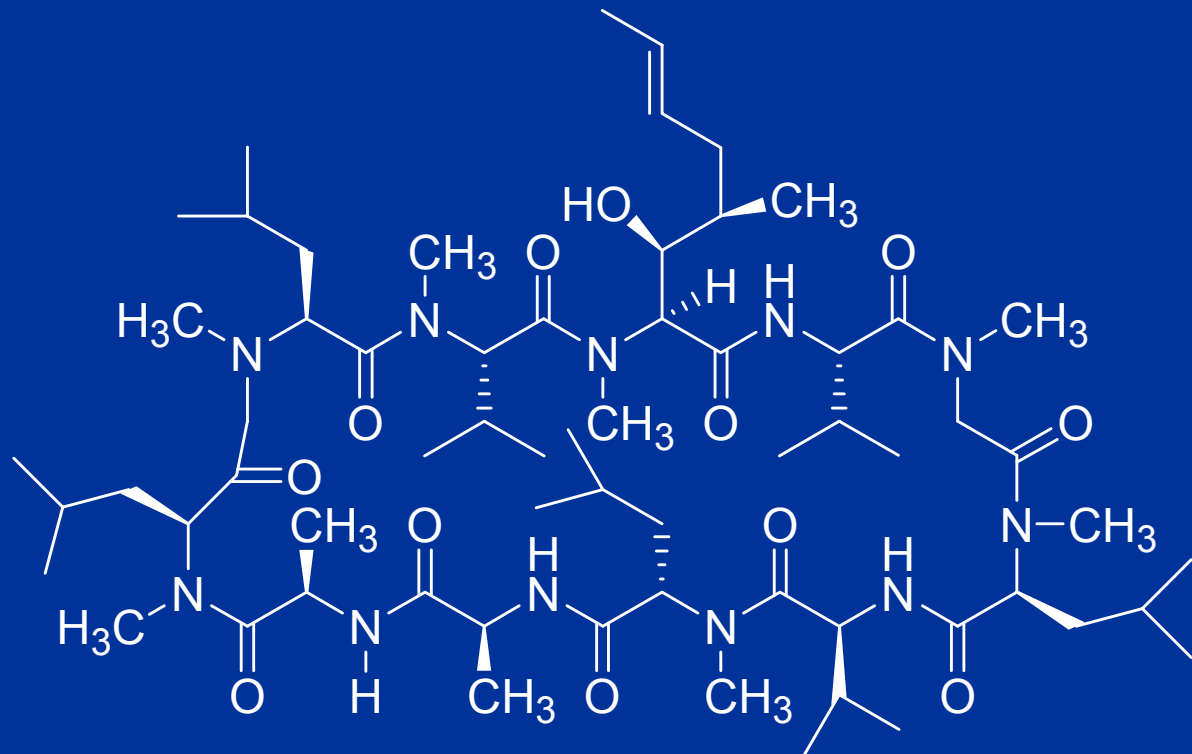
Fármacos Descobertos de Produtos Naturais



Estriquinina



Etoposídeo

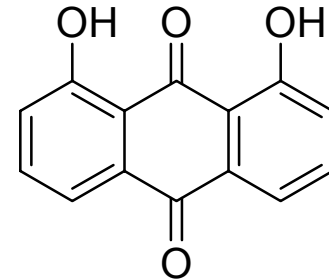
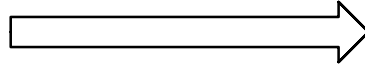


ciclosporina A

Trichoderma polysporum

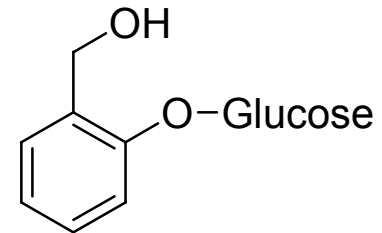
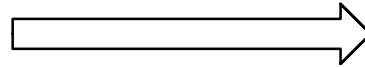
Fármacos Descobertos através da Etnobotânica

Raízes de
Ruibarbo



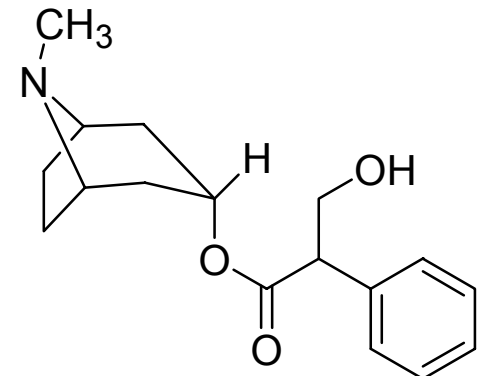
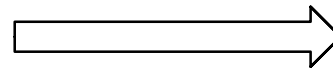
Dantrona (laxante)

Cascas de Salgueiro
(willow tree)



Salicina

beladona
(*Atropa belladonna*)

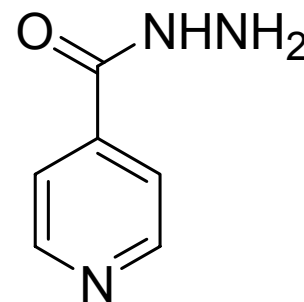


Fármacos Descobertos através da Consulta a Bancos de Compostos

Estratégia

testar moléculas conhecidas em diversos tipos de doenças

Química
Combinatória



Isoniazida

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Considerações Importantes

Tendência seguida por todas as indústrias farmacêuticas mundiais



Direcionamento racional da pesquisa e dos investimentos



Pesquisa de alto custo e especialização



Restrição do mercado às grandes corporações



Pesquisa de doenças “lucrativas” como principal alvo

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

As fases da Descoberta de um novo Fármaco



Descoberta do alvo - identificação e validação



Descoberta do fármaco - geração, otimização, desenvolvimento e pesquisa de processo para a preparação do protótipo (lead compound)



Fase Pré-clínica - testes desenvolvidos em animais (segurança e eficácia)



Fase clínica - testes desenvolvidos em seres humanos (segurança e eficácia)

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Exigências para um novo fármaco (Regras do FDA)



Elevado grau de segurança



Eficaz para tratamento da doença para o qual foi desenvolvido (poucos efeitos adversos)



Deve ser sempre obtido na forma mais pura possível e o seu processo de preparação deve ser totalmente reprodutível

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

A ESCOLHA DA DOENÇA ALVO



Identificação de moléculas ligadas à um determinado processo patológico

→ Proteínas - 500 diferentes alvos

→ Biologia Estrutural - clonagem, expressão e purificação de proteínas

- Como a proteína funciona/interage com fármacos



Sequenciamento genético humano - genes codificados para a síntese de proteínas

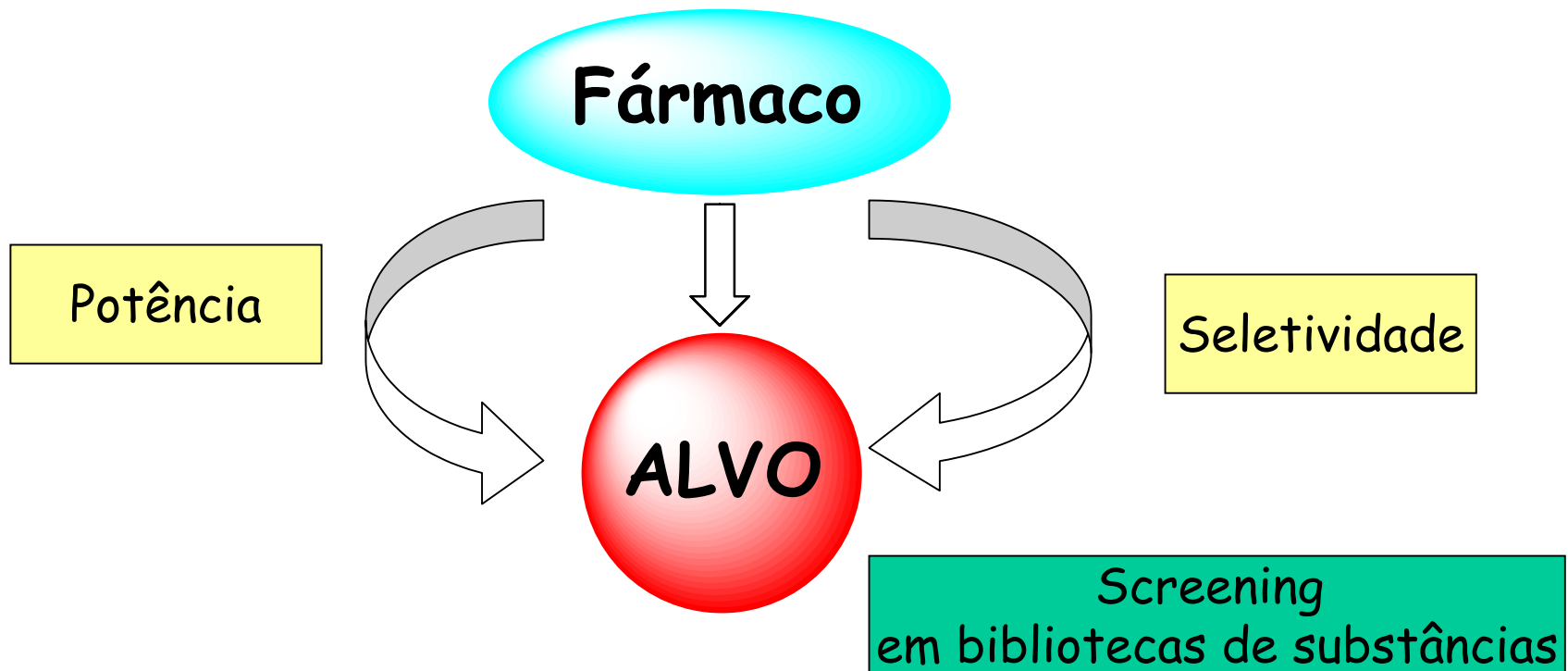
→ Aumento significativo do número de alvos

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Geração de um Protótipo (“Lead”)



Identificação de um fármaco potencial

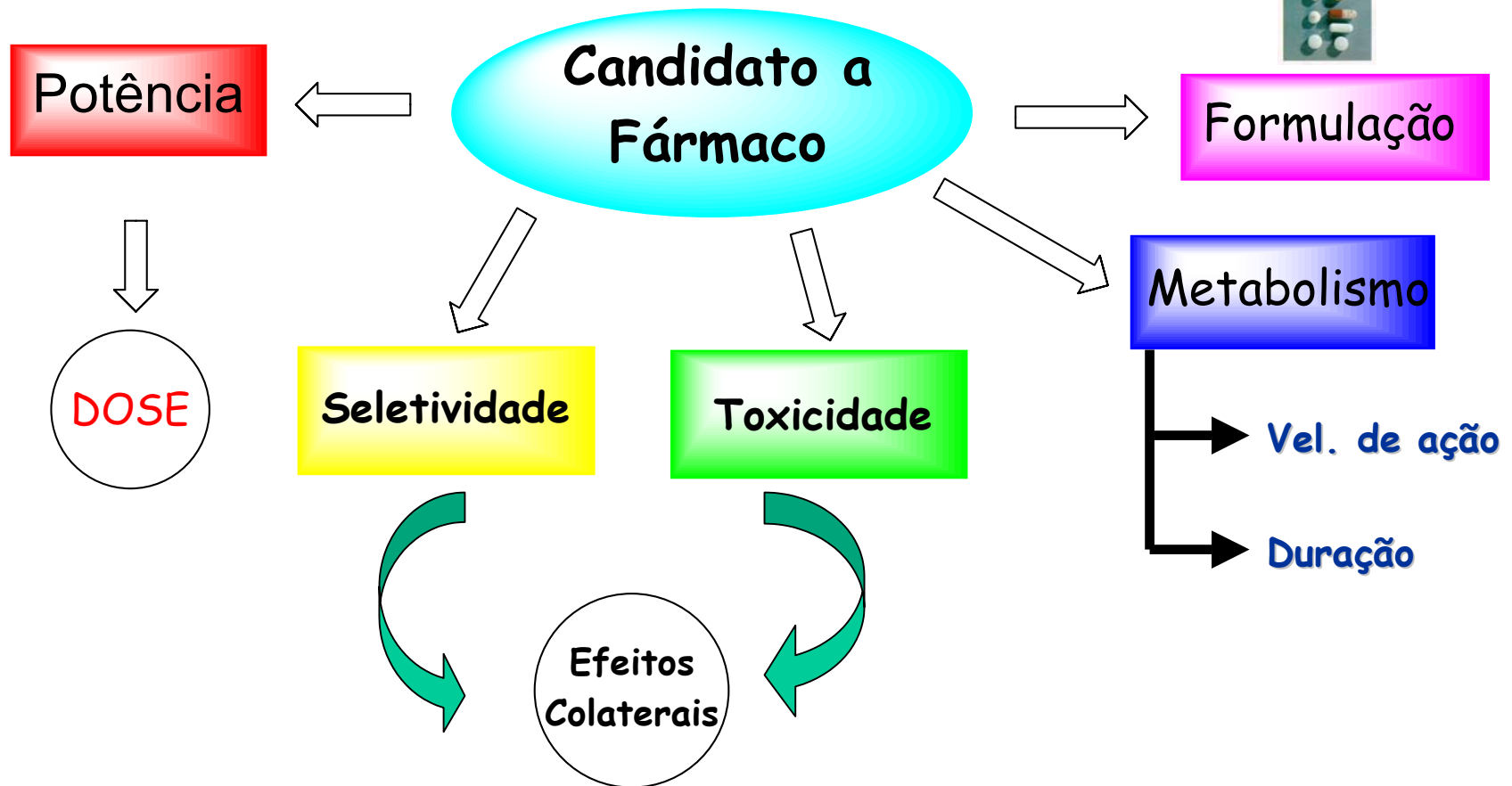


Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”



Otimização do protótipo

Processo de modificação da estrutura de um potencial fármaco, visando melhorar o seu efeito biológico



Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Pesquisa e Desenvolvimento de Processo



Otimização das etapas de síntese (aumento de eficiência, diminuição das etapas de síntese, substituição de reagentes, scale up do processo, racionalização dos custos de processo)



Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

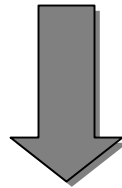
Fase Pré-Clínica

Candidato à fármaco deve ser testado em laboratório



Segurança

Tecnologia pré-clínica – testes *in vivo* (animais) e *in vitro* (células isoladas)



Todos os efeitos ocasionados pelo fármaco-candidato em organismos vivos e isolados devem ser relatados

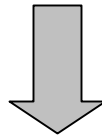
Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Fase Pré-Clínica

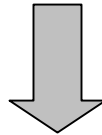


Composição farmacêutica

Controle de Produção Química-Farmacêutica (CMC)



Os resultados dos testes pré-clínicos serão utilizados na formulação do fármaco



Fármaco puro
X
Fármaco
formulado

Qual é a melhor forma do
fármaco exercer a sua ação

Pureza
Composição química
Qualidade
potência

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Fase Pré-Clínica



Farmacologia e Toxicologia

Farmacologia



Efeitos do candidato no organismo

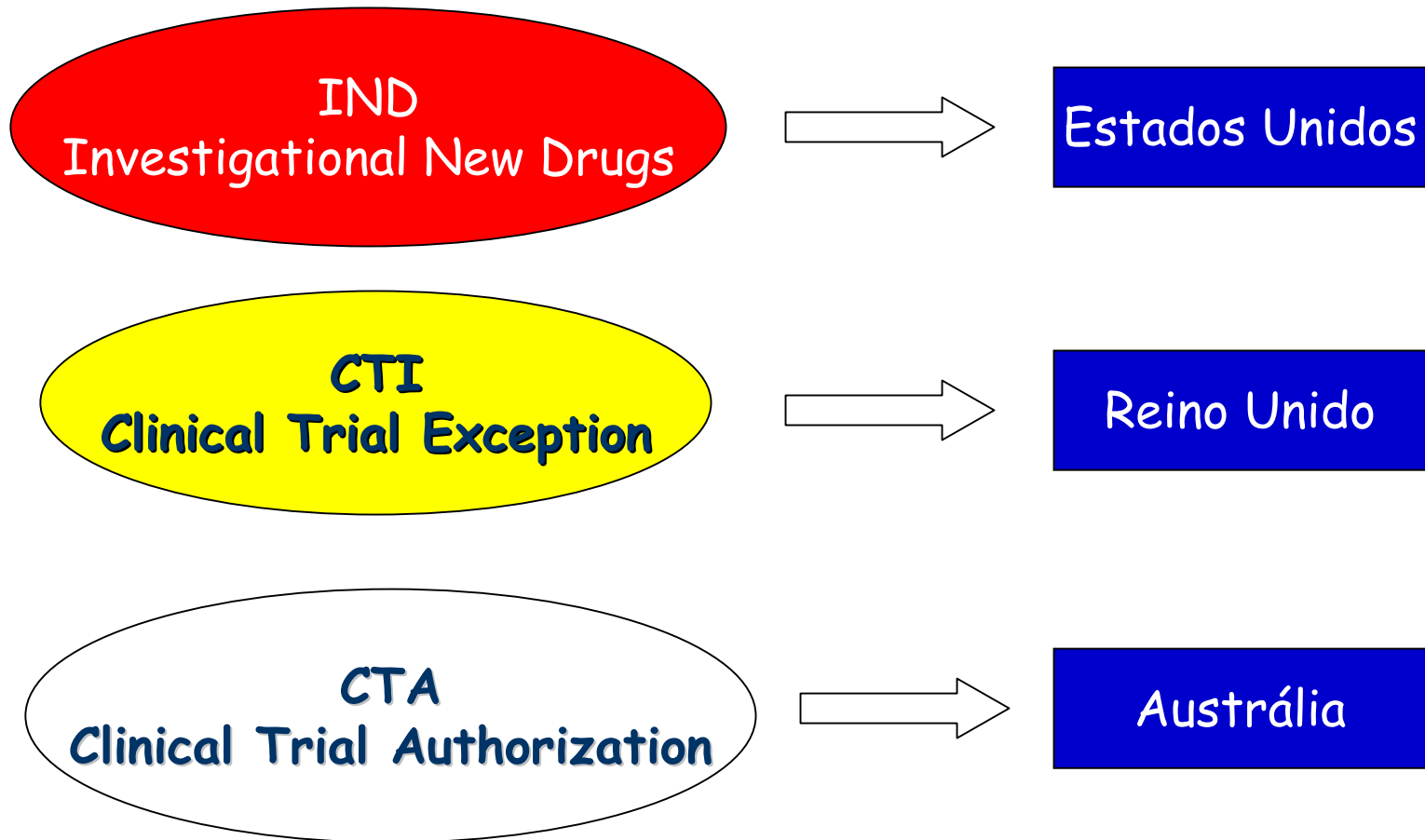
Toxicologia



Todos os riscos identificados

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Aspectos legais entre as fases pré-clínica e clínica



Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Aspectos legais entre as fases pré-clínica e clínica

IRB
Independent Review Board

The diagram consists of two red ovals at the top. The left oval contains the text 'IRB' and 'Independent Review Board'. The right oval contains the text 'EAB' and 'Ethical Advisory Board'. A large, curved arrow, colored yellow and olive green, points from the IRB oval down to a dark blue banner at the bottom. The banner contains three lines of white text: 'Autorizar/Revisar os protocolos de testes', 'Garantir a ética na realização dos testes', and 'Garantir os direitos dos voluntários utilizados nos testes'.

EAB
Ethical Advisory Board

Autorizar/Revisar os protocolos de testes
Garantir a ética na realização dos testes
Garantir os direitos dos voluntários utilizados nos testes

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Fase Clínica - testes em seres humanos voluntários

Fase I

Tolerabilidade e segurança do candidato

Tempo de Duração curto (6 a 9 meses)

Pequena quantidade de indivíduos saudáveis (20 a 100 voluntários)

Fármaco administrado por um curto espaço de tempo

Pacientes controlados e hospitalizados



**Relatório
Completo**

Como fármaco age no organismo

Como é absorvido?

Como é distribuído?

Como é metabolizado?

Como é excretado?

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Fase Clínica - testes em seres humanos voluntários

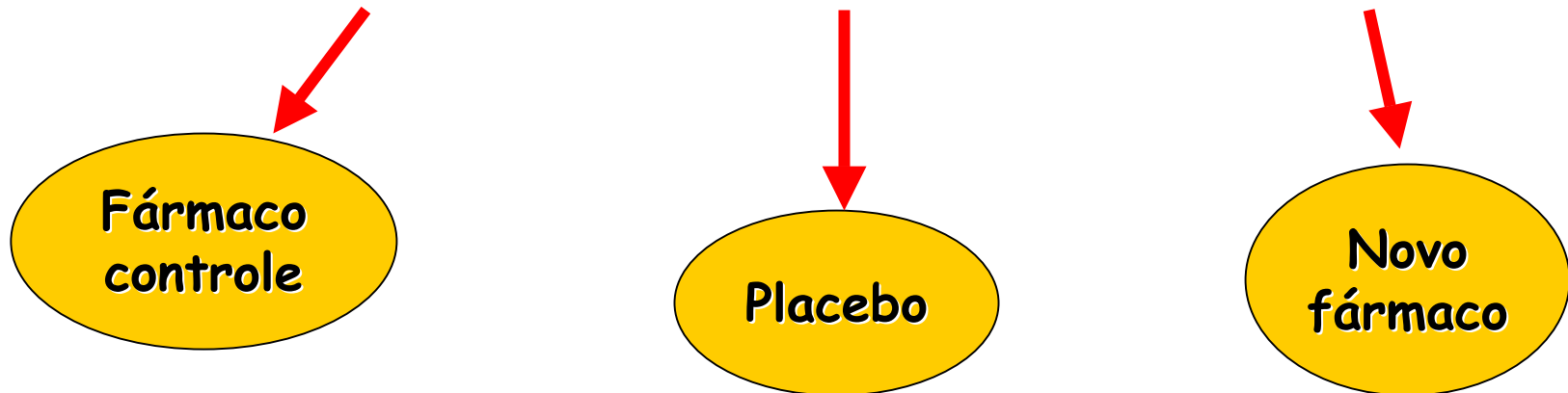
Fase II

Eficácia do fármaco-candidato

Estudos adicionais de segurança do fármaco-candidato

Tempo de duração mais longo (6 meses a mais de 3 anos)

Testado em milhares de indivíduos que sofrem da doença para a qual o fármaco-candidato foi desenhado



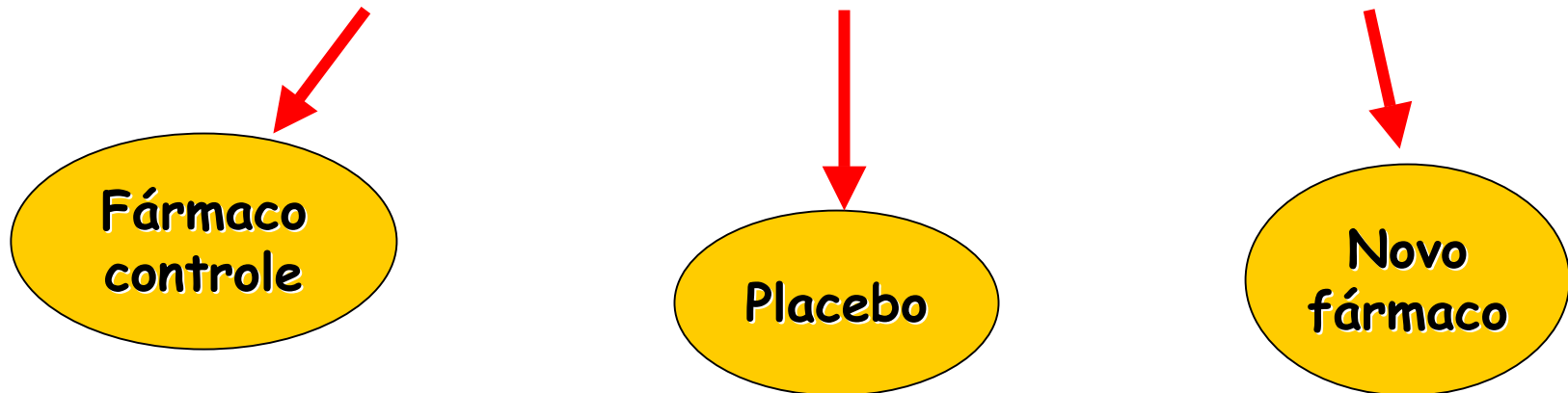
Teste cego - nem o paciente nem os pesquisadores que avaliam o fármaco-candidato sabem quem ingeriu o placebo e o fármaco teste

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Fase Clínica - testes em seres humanos voluntários

Fase III

Expansão dos estudos de eficácia e segurança do fármaco-candidato
Tempo de duração mais longo (1 a 4 anos para ser finalizado)
Testado em centenas de milhares de indivíduos que sofrem da doença para a qual o fármaco-candidato foi desenhado



Teste cego

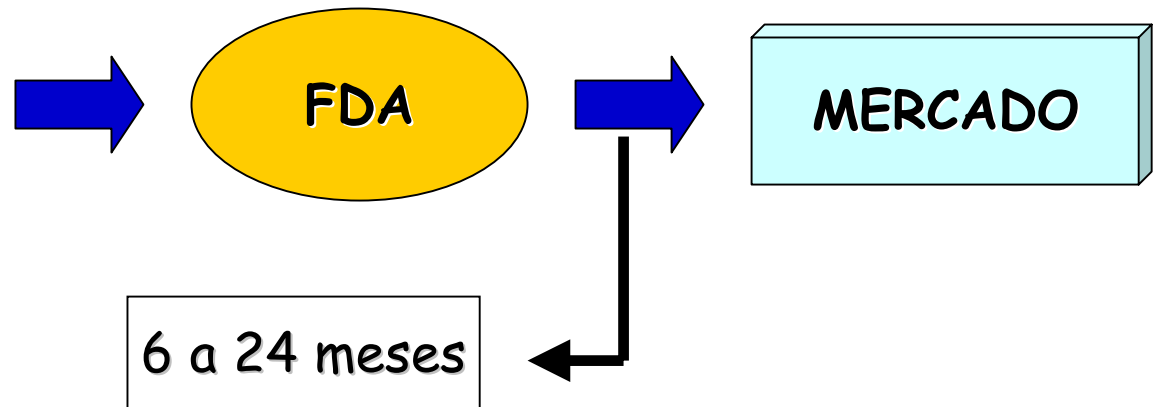
Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Autorização para Comercialização

Solicitação do NDA (New Drug Application) e do MAA (Market Authorization Application (Estados Unidos)
MAA (Reino Unido)

Todas as informações
colhidas sobre o novo
Fármaco.

Conclusões efetivas e
substanciais que o
novo candidato faz o
que promete e com
segurança



Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Testes clínicos pós-mercado

Fase IIIb

Se inicia ainda durante o trâmite de aprovação do fármaco e pode fornecer subsídios adicionais ao processo de licenciamento

Fase IV

Expansão dos estudos para uma parcela maior ainda da população;
Comparação da eficácia a longo prazo;

Avaliação dos custos de tratamento com o novo fármaco em comparação com outros fármacos disponíveis no mercado para o mesmo tipo de mercado;

Planejamento Racional de Fármacos – “Drug Design”

Outros estudos pós-mercado

Avaliação com outros grupos de pacientes (tipos ou idades diferentes);

Ênfase nos efeitos colaterais desconhecidos ou em algum risco adicional relatado

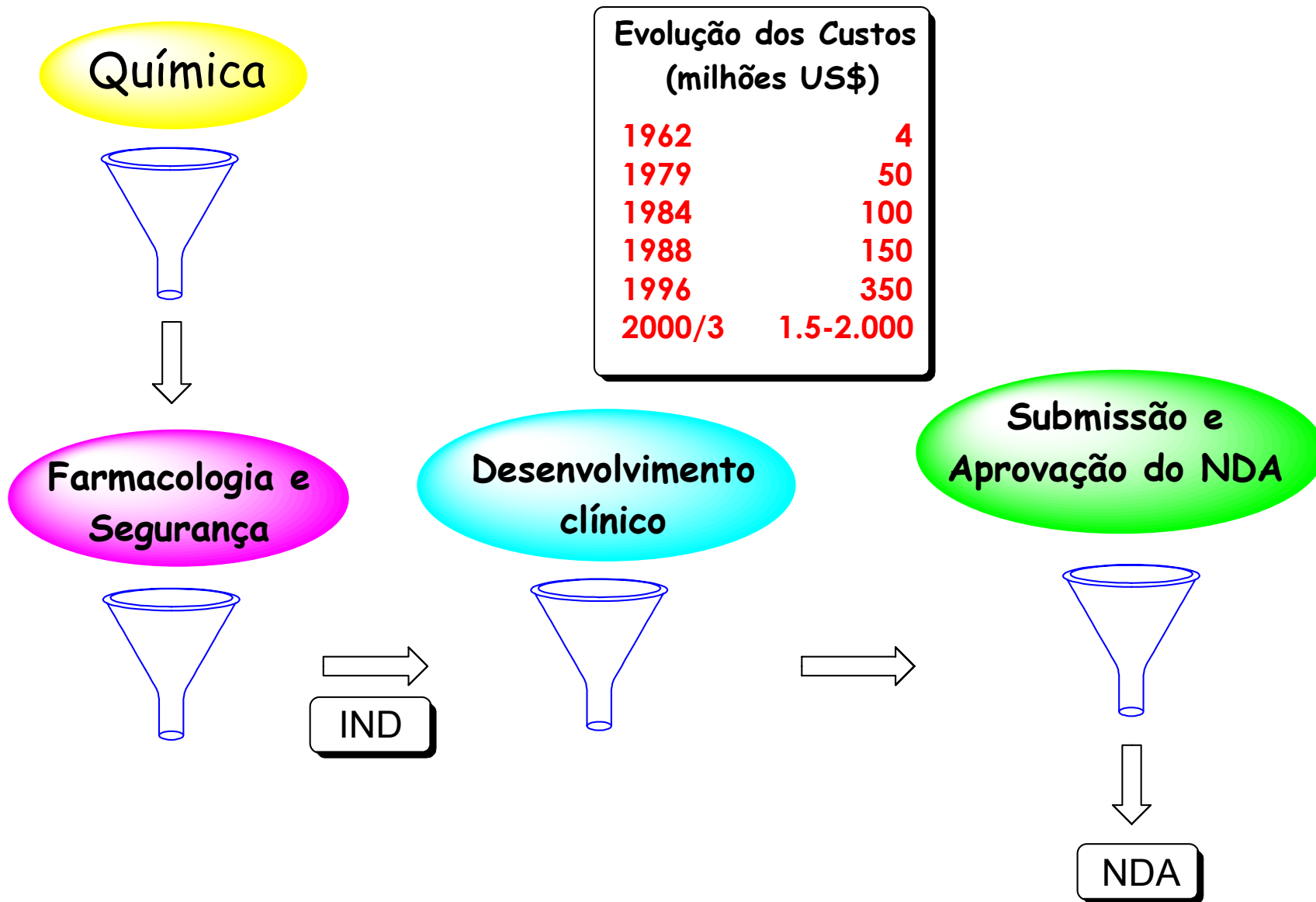


Máxima garantia

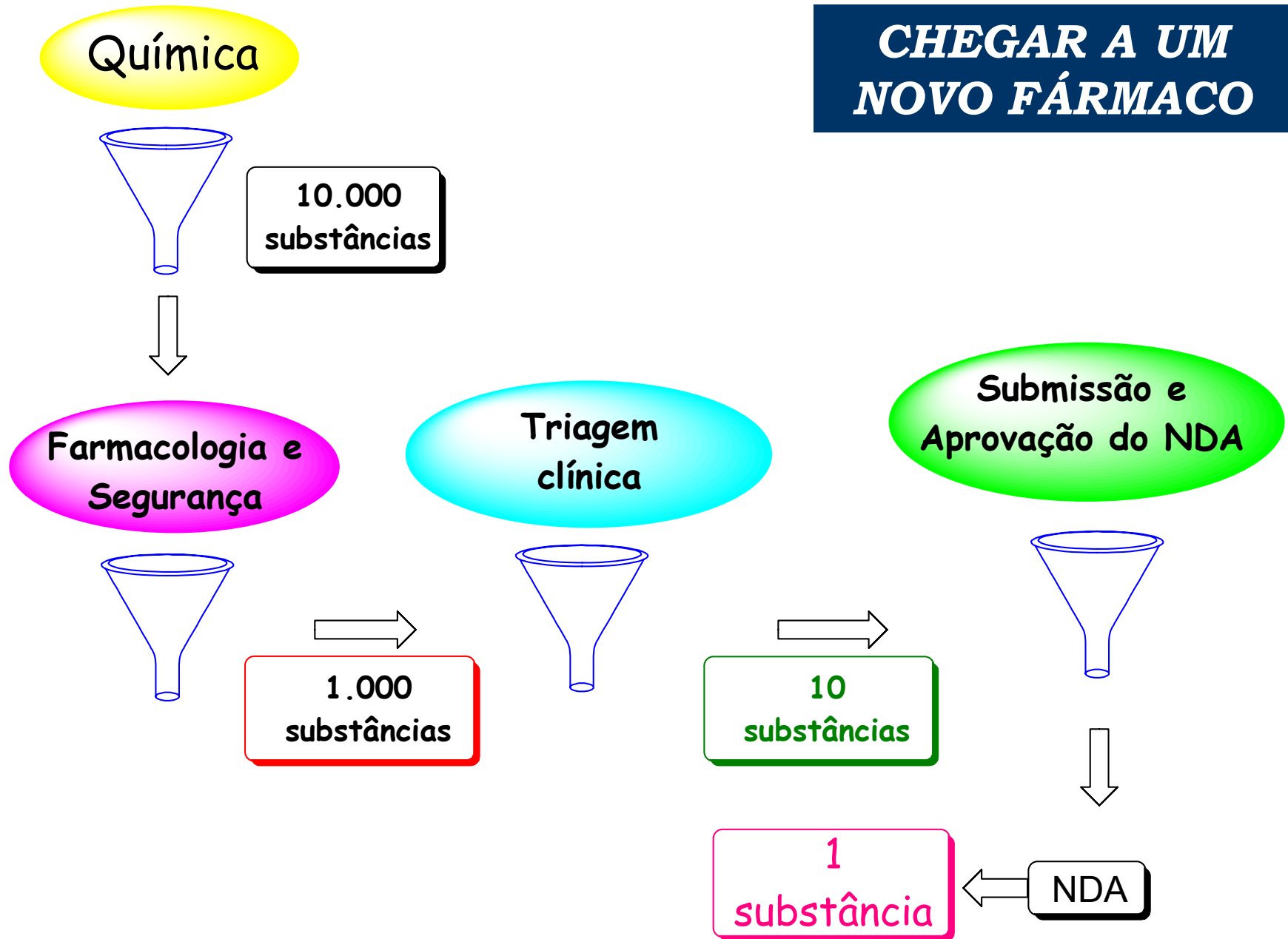
→ Eficácia

→ Segurança

O CUSTO DO PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO



CHEGAR A UM NOVO FÁRMACO



DESCOBERTA
Síntese, Isolamento, Fermentação
Screenings, Estudos da Relação
Estrutura e Atividade (SAR)

ESTUDOS PRECLÍNICOS: Pesquisa e testes em animais

Caracterização
Química e Física

Farmacologia

Dados
Farmacêuticos

Estudos
Analíticos

Farmacodinâmica

Formulação
Farmacêutica

Estudos
de Estabilidade

Toxicologia

Metabolismo

IND

ESTUDOS CLÍNICOS: Testes em seres humanos

Comitê Ético

Fase I : voluntários saudáveis

Fase II: primeiro estudo controlado em pacientes

Fase III: extensão da triagem clínica

(duplo cego, simples cego, sequencial, comparação
com fármaco de referência, etc)

Planta-piloto

Marca

Produto

Embalagem

Planejamento

8-12 anos

NDA - USA
AMM - Europa

Fase Médico-Econômica: Uso geral

Estudos de Fase IV

Produção em escala

Novas indicações

Boas Práticas de Fabricação

Novas Formulações

Marketing

Associações

Informação médica

Farmaco-vigilância

Farmaco-epidemiologia

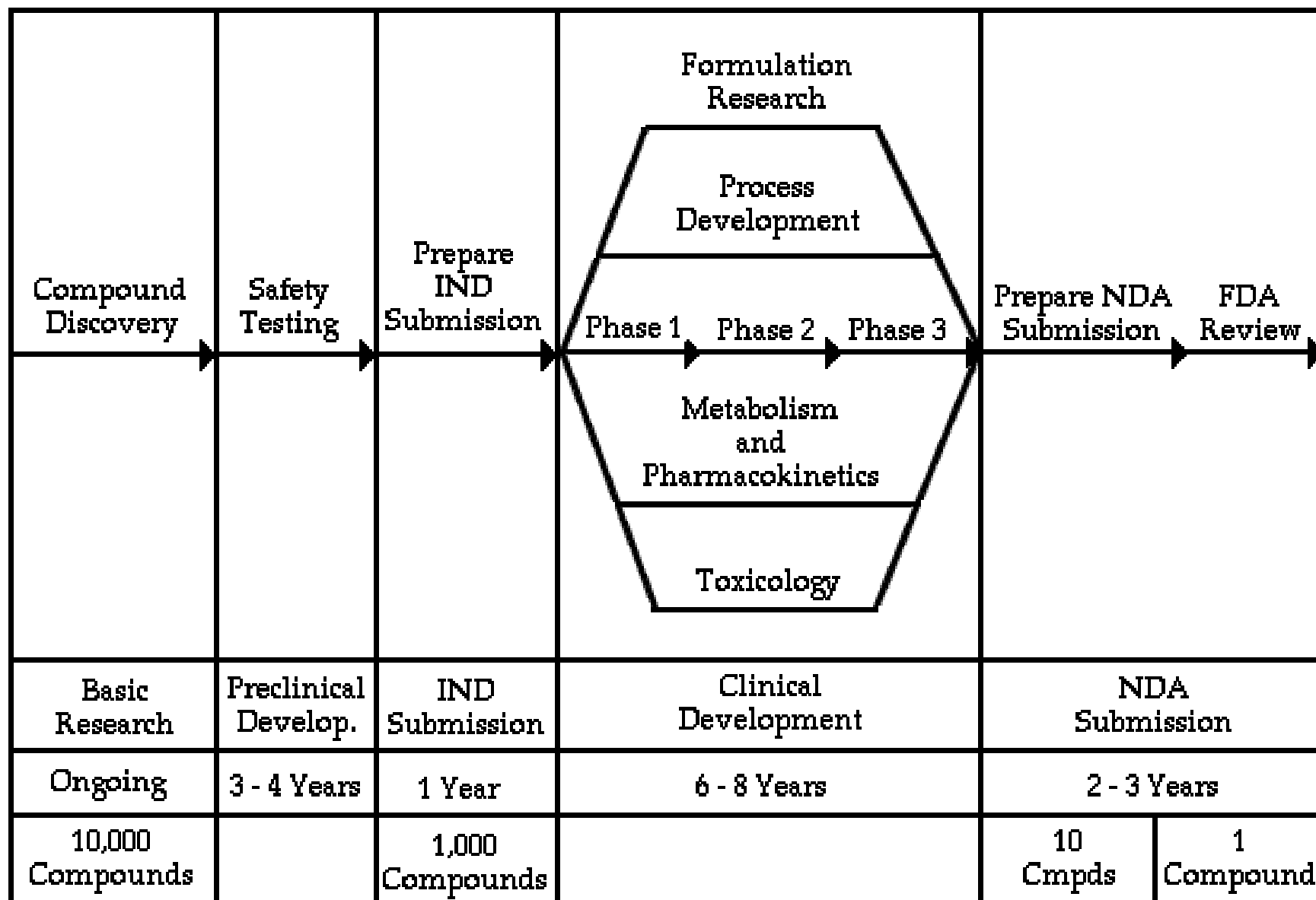
Patente
20 anos

Domínio
Público

Genérico

**RESUMO DO PROCESSO
GERAL DE
DESENVOLVIMENTO DE
UM NOVO FÁRMACO**

OUTRA VISÃO DO DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO



TODO O PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO

