

Artigo

Oportunidades e Desafios para a Inovação em Fármacos: Agora ou Nunca!

Barreiro, E. J.;* Pinto, A. C.

Rev. Virtual Quim., 2013, 5 (6), 1059-1074. Data de publicação na Web: 6 de setembro de 2013<http://www.uff.br/rvq>**Opportunities and Challenges for Innovation in Pharmaceuticals: Now or Never!**

Abstract: The article describes the discovery of new drugs and presents some of the pioneer scientists of these findings. It also shows the innovation in pharmaceuticals and the contributions of INCT-INOVAR that will help Brazil to be one of the players in drug development.

Keywords: Pharmaceutical innovation; new drugs; process of drug discovery.

Resumo

O artigo apresenta um histórico sobre a descoberta de novos fármacos e alguns dos cientistas pioneiros dessas descobertas. Descreve a cadeia de inovação em fármacos, os desafios e as contribuições do INCT-INOVAR para que o Brasil, a exemplo dos países do grupo G-8, seja um *player* no desenvolvimento de fármacos.

Palavras-chave: Inovação em fármacos; fármacos inovadores; a cadeia de inovação em fármacos.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio; <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>), Cidade Universitária, CEP 21940-910, Rio de Janeiro-R.J, Brasil.

✉ ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20130078](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130078)

Oportunidades e Desafios para a Inovação em Fármacos: Agora ou Nunca!

Eliezer J. Barreiro,^{a,b,*} Angelo C. Pinto^{a,c}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INOVAR; www.inct-inovar.ccs.ufrj.br), C.P. 68043, CCS, Cidade Universitária, CEP 21944-971, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio; <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>), Cidade Universitária, CEP 21940-910, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Cidade Universitária, CEP 21940-910, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* ejbarreiro@ccsdecania.ufrj.br

Recebido em 14 de março de 2013. Aceito para publicação em 8 de agosto de 2013

1. Cronologia histórica
2. A inovação tecnológica farmacêutica: o Quadrante de Pasteur
3. Aspectos do mercado farmacêutico mundial
4. Fármacos inovadores contemporâneos
5. Contribuição do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos - INCT-INOVAR
6. Considerações Finais

Preâmbulo

A inovação é um processo complexo e baseia-se na transformação do conhecimento científico em produtos e bens com alto grau tecnológico (*e.g.* fármacos, computadores, instrumentos científicos, aviões). Estes produtos foram responsáveis, no início do século por aproximadamente 25 % do comércio mundial e sua produção está restrita às nações desenvolvidas, aquelas que integram o chamado grupo G-8. Por ser um tema muito amplo, será abordado de forma

concisa e se limitará a questão da inovação em fármacos.¹

Os fármacos, mais do que qualquer outro bem tecnológico industrializado, exigem para sua criação/invenção alto domínio científico e tecnológico que vai da bancada do laboratório de pesquisa ao chão de fábrica da indústria químico-farmacêutica. Altas somas de recursos são necessárias até se chegar à prateleira da farmácia sob a forma dos medicamentos. A recompensa das empresas farmacêuticas que desenvolvem novos

fármacos é o lucro que eles proporcionam. Para países como o Brasil, sem nenhuma tradição no desenvolvimento de novos fármacos e no estágio atual em que se encontra sua indústria farmacêutica, se inventá-los é difícil, inovar é possível.

Para facilitar a compreensão deste tema, vamos dividi-lo nos itens a seguir.

1. Cronologia histórica

Os fármacos enquanto produtos e bens industriais surgem com o nascimento do ácido acetilsalicílico (AAS), nos derradeiros dias do século XIX, quando Felix Hoffmann logra obtê-lo em 1897, na forma pura reproduzindo o que o químico francês Charles Gerhardt obtivera em 1853, como produto impuro da acetilação do ácido

salicílico. No início do século XX surgem vários fármacos para diferentes indicações terapêuticas.²

A Figura 1 ilustra a linha do tempo da descoberta/invenção de fármacos.

Ao se analisar cuidadosamente a Figura 1, observa-se que muitos dos fármacos listados representaram grandes inovações terapêuticas, embora muitas destas moléculas pioneiras, em sua maior parte, foram depois suplantadas em termos de eficácia e segurança. O desconhecimento do mecanismo farmacológico de ação é um aspecto comum importante a registrar nos fármacos nascidos por volta das duas primeiras décadas do século XX, como ocorreu com o salvarsan³ e a penicilina⁴, ambos da classe dos quimioterápicos. Esta realidade persistiu até o início da segunda metade do século, quando a farmacologia começou a impor-se como disciplina.

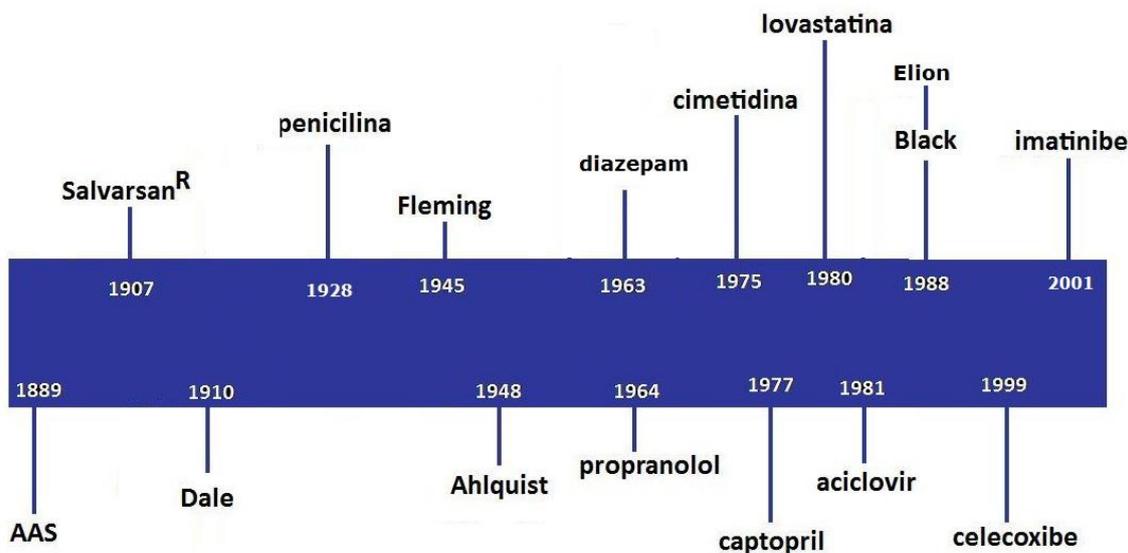


Figura 1. Linha do tempo da descoberta de fármacos até o século XX

Os relatos de Henry H. Dale (1875-1968; Figura 2),⁵ em 1942, sobre receptores colinérgicos e, posteriormente, a descrição de subtipos de receptores adrenérgicos por Raymond Ahlquist (1914-1983; Figura 2)⁶ podem ser considerados marcos importantes que propiciaram o surgimento posterior de

uma molécula tipicamente inovadora, o propranolol (Figura 3). Inventado por Sir James W. Black (1924-2010; Figura 4),⁷ nos laboratórios industriais de pesquisa da empresa Imperial Chemical Industries (ICI), Londres, Inglaterra, em 1965, este fármaco, primeiro anti-hipertensivo atuando como β -

bloqueador, é um exemplo singular da aplicação de resultados da pesquisa dita básica, reconhecidos pela genialidade de Black que veio a ser laureado com o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina anos mais tarde, em 1988, após ter inventado a cimetidina, outro fármaco inovador. A

cimetidina (Figura 3),⁸ o primeiro antagonista seletivo do subtipo 2 de biorreceptores histamérgicos com indicação para o tratamento da úlcera péptica, foi o primeiro *blockbuster* da história dos fármacos, atingindo a marca de US\$ 1 bilhão em vendas anuais na década de 80.⁹

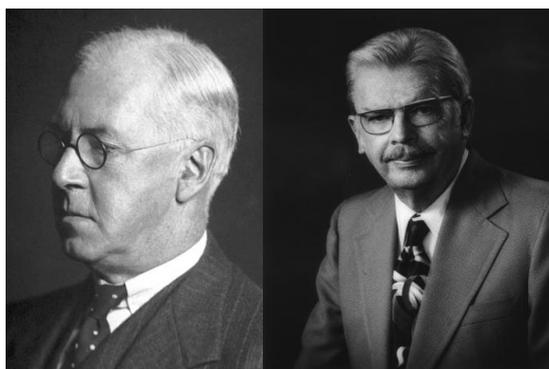


Figura 2. Henry H. Dale & Raymond P. Ahlquist

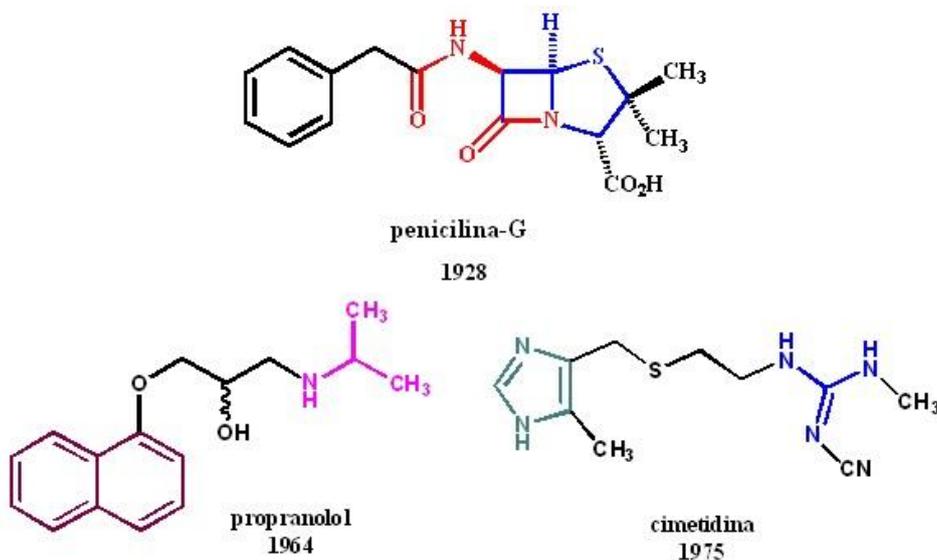


Figura 3. Estruturas da penicilina-G, propranolol e cimetidina, e os anos de suas descobertas

Não são poucos os exemplos de sucesso resultantes da combinação da capacidade de pesquisa da universidade,^{10,11} com as oportunidades de cientistas trabalhando em ambiente de pesquisa nos laboratórios de P&D das indústrias farmacêuticas. A leitura cuidadosa da história da penicilina (Figura 3) evidenciará que este fato se repete, e que a

argúcia e o preparo intelectual do médico escocês Alexander Fleming (1881-1955; Figura 5), premiado com o Nobel de Medicina em 1945, que compartilhou com Ernest Boris Chain (1906-1979; Figura 5) e Sir Howard W. Florey (1898-1968; Figura 5), não seriam suficientes para assegurar que, ao término da primeira metade do século passado, surgisse

para uso terapêutico o primeiro antibiótico representado pela penicilina-G (Figura 3), que se tornou o marco medicinal que iria revolucionar o tratamento das infecções bacterianas. Se não fossem as iniciativas de empresas farmacêuticas em financiarem, sob risco, àquela época, os estudos necessários ao isolamento, purificação e produção do

princípio ativo de natureza microbiana, a penicilina poderia ser apenas mais uma curiosidade entre tantas que jazem em laboratórios acadêmicos de muitas universidades. Pôde a descoberta da penicilina, instável quando administrada por via oral, provocar os estudos do emprego farmacêutico da forma injetável.



Figura 4. Sir James W. Black, Gertrude Belle e Elion & George H. Hitchings

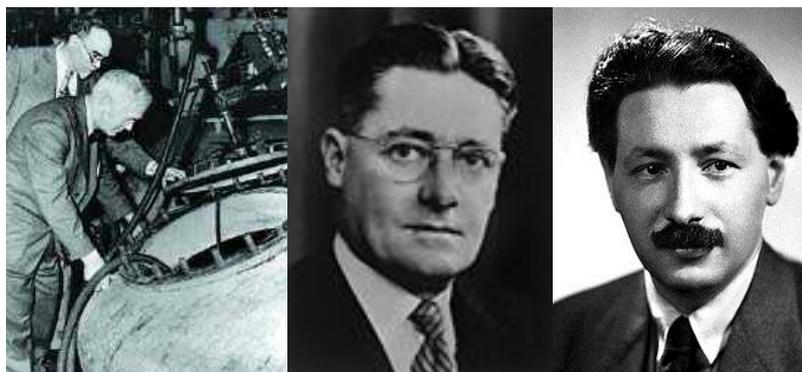


Figura 5. Alexander Fleming, Sir Howard W. Florey & Ernest B. Chain

Nos poucos exemplos mencionados (Figura 3), observa-se que todos os três fármacos foram os primeiros da série de suas classes terapêuticas, inspirando outras inovações incrementais (*me-too*), que se somaram a estes pioneiros.¹² São inúmeros os antibióticos β -lactâmicos, os anti-hipertensivos β -bloqueadores ou os antagonistas H-2, hoje disponíveis no arsenal terapêutico.¹²

Considerando-se apenas estes fármacos (Figura 3), realmente inovadores, sendo o primeiro de origem natural e os seguintes eminentemente sintéticos, é impossível

quantificar os seus impactos terapêuticos em termos do número de vidas salvas, desde então. A cura de infecções antes letais e o controle e redução da morbidez da hipertensão arterial, a primeira doença infecciosa aguda, e a segunda crônica não transmissível, traiçoeira e silenciosa, ambas de elevado índice de mortalidade, simbolizam o impacto destes fármacos inovadores no tratamento e controle de quadros patológicos diversos.¹³

Ao se inspecionar, com mais cuidado a Figura 1, observa-se exemplos de fármacos verdadeiramente inovadores que

revolucionaram a terapêutica ao longo do século XX, como os benzodiazepínicos representados pelo diazepam (Figura 6), lançado em 1963, o captopril (Figura 6), em 1977, a lovastatina (Figura 6) em 1980, precursor das estatinas, a mais importante classe de medicamentos antilipêmicos até os dias de hoje, o aciclovir (Figura 6), inventado por Gertrude B. Elion (1918-1999; Figura 4) em 1981, premiada com o Nobel de Medicina

em 1988 juntamente com Black e George H. Hitchings (1905-1998; Figura 4), o celecoxibe (Figura 6), primeiro fármaco anti-inflamatório não esteroide inibidor seletivo de ciclooxigenase-2, em 1999, e o imatinibe (Figura 6), em 2001, primeiro inibidor múltiplo de tirosina cinase, com importantes propriedades anticâncer, atuando por novo mecanismo de ação.

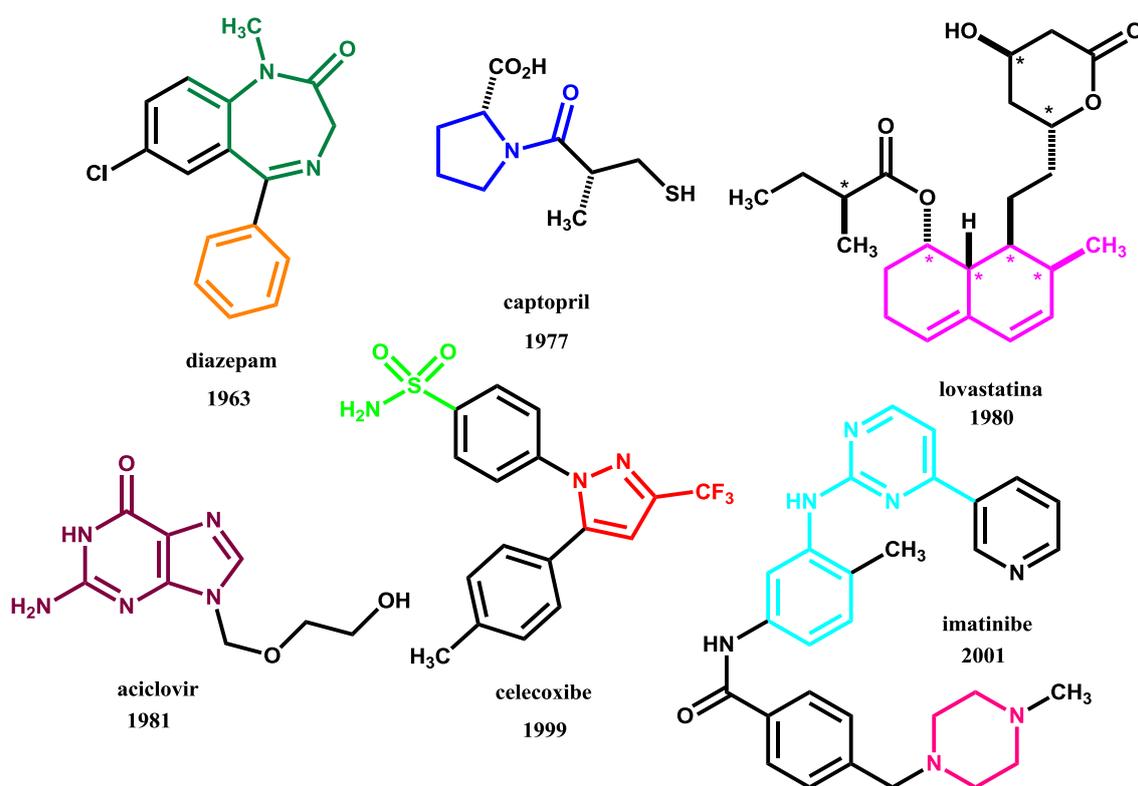


Figura 6. Estruturas químicas dos fármacos citados na linha do tempo da Figura 1

2. A inovação tecnológica farmacêutica: o Quadrante de Pasteur

Ao longo dos anos, pós-segunda guerra mundial, muitos foram os estudos realizados buscando aperfeiçoar o retorno social dos investimentos em ciência e tecnologia (C&T). Dentre os autores que se debruçaram sobre a

questão destaca-se Donald Stokes (1927-1997),¹⁴ cientista político norte-americano da Universidade de Princeton, nos EUA, que publicou, em 1997, o livro *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation* (Figura 7),¹⁴ onde traça o perfil do diálogo entre as ciências básicas e as aplicadas. Não por acaso, denominou o quadrante que resulta da aplicação efetiva do conhecimento científico básico de Quadrante de Pasteur (Figura 7).

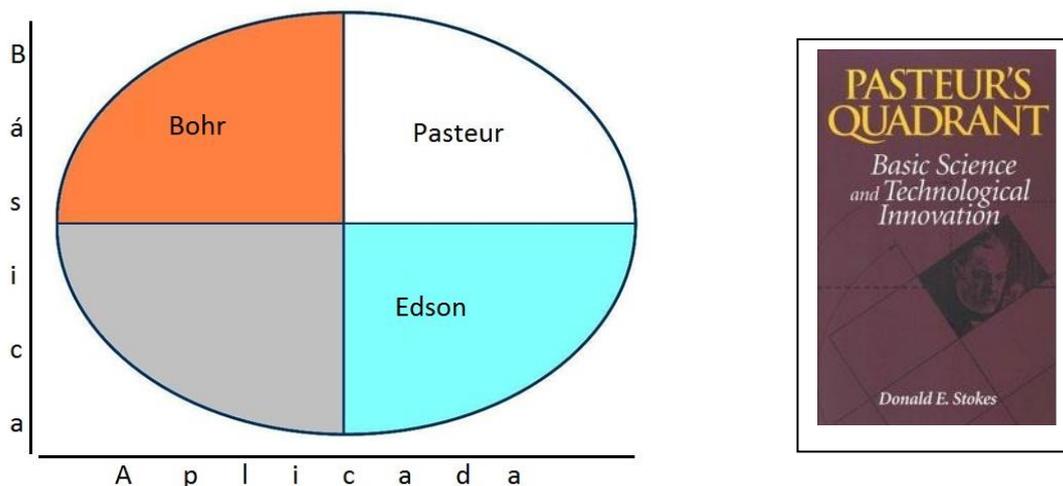


Figura 7. Os quadrantes de Stokes, ilustrando a aplicabilidade da ciência

A leitura, mesmo que breve dos quadrantes ilustrados na Figura 7 leva a compreensão de que podem ser os fármacos o exemplo mais significativo da importância dos conhecimentos básicos para viabilizar a aplicação em produtos industriais que beneficiam significativamente a sociedade e ocupam o quadrante denominado Pasteur, onde as contribuições das ciências básicas se equiparam às ditas aplicadas.

Trabalhos recentes indicam que a concepção atual que norteia o pensamento dos cientistas envolvidos nos processos de descoberta/invenção de novos fármacos, inovadores e, por isso mesmo, de elevado impacto mercadológico, baseia-se no emprego de tecnologias internalizadas que estimularam novos desenvolvimentos locais e na aplicação de conceitos científicos básicos, não raramente oriundos da universidade, que permitem a eleição ou escolha de alvos-terapêuticos originais, que resultarão em inovações terapêuticas efetivas e valiosas.¹⁵

Neste contexto, cabe notar que o setor industrial farmacêutico mundial superou o montante de US\$ 890 bilhões em vendas, em 2011,¹⁶ dos quais, segundo afirmam as empresas farmacêuticas inovadoras, são investidos em P&D de 10 a 15% ao ano. Estas *Big-Pharmas* têm em seu portfólio, sob patente, autênticas moléculas bilionárias com faturamento anual de até

dois dígitos em bilhões de dólares. Para chegar a estes fármacos, além dos recursos para a pesquisa científica, as companhias farmacêuticas destinam grandes somas de dinheiro, que, segundo alguns especialistas, alcançam outros 15% de seus faturamentos anuais, para propaganda e *marketing*.

3. Aspectos do mercado farmacêutico mundial

A Figura 8 exemplifica a capacidade da IF mundial em criar novos fármacos.¹⁷ Entre 1998 a 2011, foram lançados 475 novos fármacos no mercado farmacêutico, perfazendo uma média anual para o período de *ca.* 25 novos fármacos. Neste período, os melhores anos foram 1999 e 2000, com 35 novas entidades químicas lançadas, enquanto que o pior, em termos de inovações, com apenas 15, foi 2009, seguindo-se de 19 em 2004.¹⁸ Os EUA é o principal mercado inovador em medicamentos, que também tem o maior volume de vendas em todo o mundo. Identificando, em cada ano, aqueles que se tornaram autênticos *blockbusters* em vendas mundiais, se destaca a esomeprazole lançada em 2000, que suplantou a atorvastatina, da Pfizer, recordista em vendas mundiais em todos os tempos. A atorvastatina por mais de uma década

superou os dois dígitos em vendas anuais bilionárias, atingindo, em 2011, US\$ 13 bilhões. Durante o prazo de proteção

patentária de 1991 a 2011, no mercado farmacêutico mundial, suas vendas superaram os US\$ 135 bilhões.

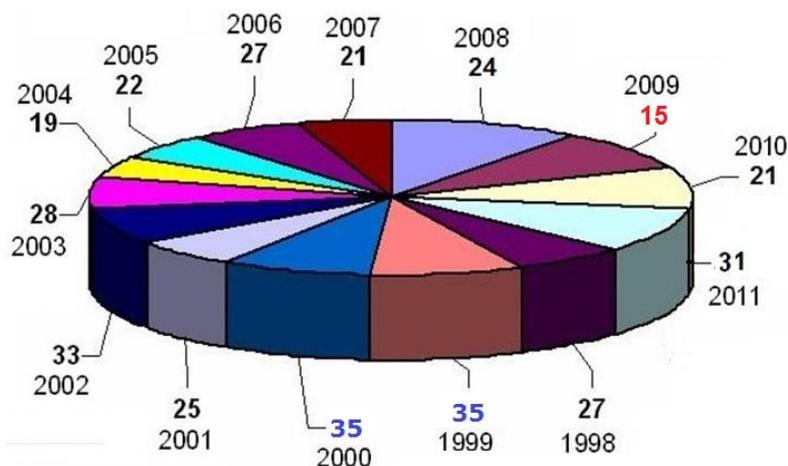


Figura 8. Número de fármacos lançados anualmente desde 1998 até 2011, segundo aprovação do FDA dos EUA¹⁷

4. Fármacos inovadores contemporâneos

Diversos especialistas apontam, em diferentes publicações, que o estágio atual de reduzida capacidade inovadora das *Big-Pharmas*,¹⁹⁻²¹ ilustrado na Figura 8, pode ter vários e diversos diagnósticos. Todos concordam em um ponto: a perda de capacidade inovadora da indústria farmacêutica foi significativa na última década, visto a média de *ca.* 20 lançamentos no período, observando uma melhora em 2011. De alguma maneira, há certa coincidência entre as diferentes abordagens utilizadas nestes diagnósticos. Há indicação que o modelo de gestão da inovação farmacêutica até então adotado, com sucesso na indústria, encontra-se superado pela maior complexidade da cadeia de inovação em fármacos (Figura 9), face às grandes fusões/aquisições recentemente ocorridas entre várias grandes empresas farmacêuticas. Estas fusões dificultaram sobremaneira, a gestão multi-campi dos seus centros de pesquisas, geograficamente

distribuídos assim como a do fluxo do enorme volume de informações científicas oriundas destas atividades.²²

Houve ainda, como fator complementar, a frustração do setor, que não observou o sucesso esperado na adoção e implantação de novas técnicas de pesquisas de novos candidatos a fármacos como a aplicação da química combinatória integrada ao *high-throughput screening* (HTS), por exemplo.²³ A química combinatória, em que milhares de novas moléculas são construídas, por uma montagem aleatória de blocos de construção ou fragmentos moleculares, que era uma grande esperança da grande indústria farmacêutica, não deu os resultados esperados. Estes fatores, isolados ou em conjunto, contribuíram para a menor capacidade inovadora das IF's. Esta realidade forçou a adoção de novos modelos de gestão da inovação farmacêutica na IF, como a inovação aberta (*open innovation*), que permitiu a cadeia de inovação radical passar a ter nova feição como ilustrado na Figura 10.²⁴

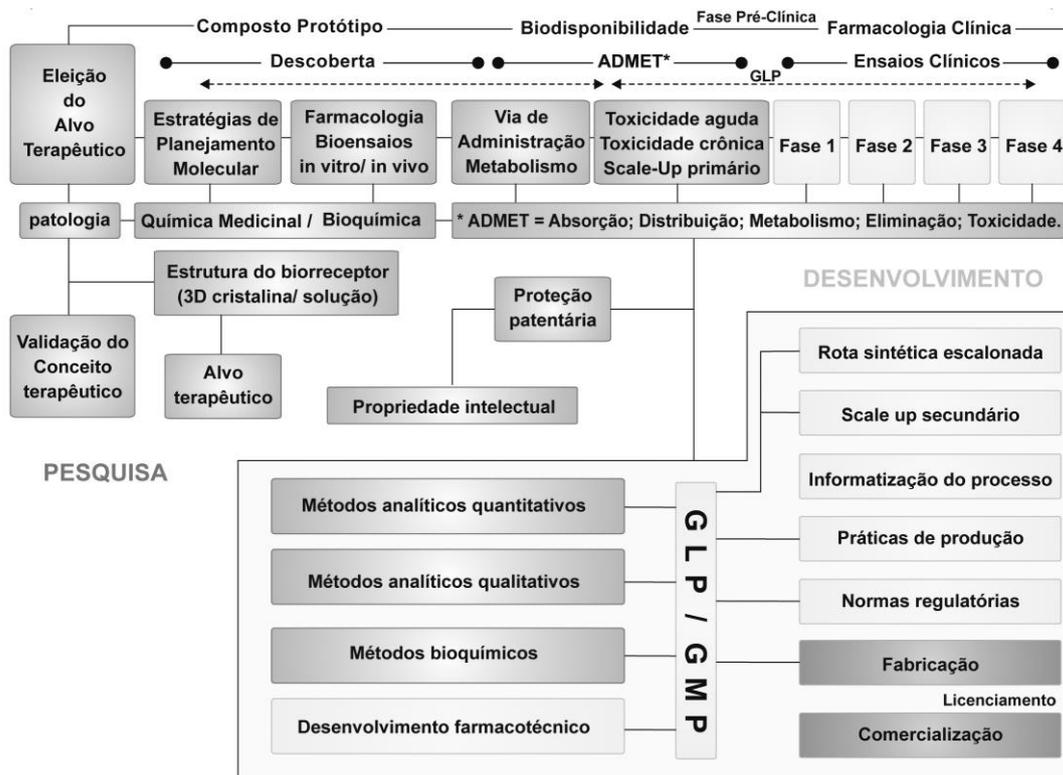


Figura 9. Visão esquemática linear da cadeia de inovação em fármacos e medicamentos. Da fase de pesquisa, desenvolvimento a comercialização do medicamento

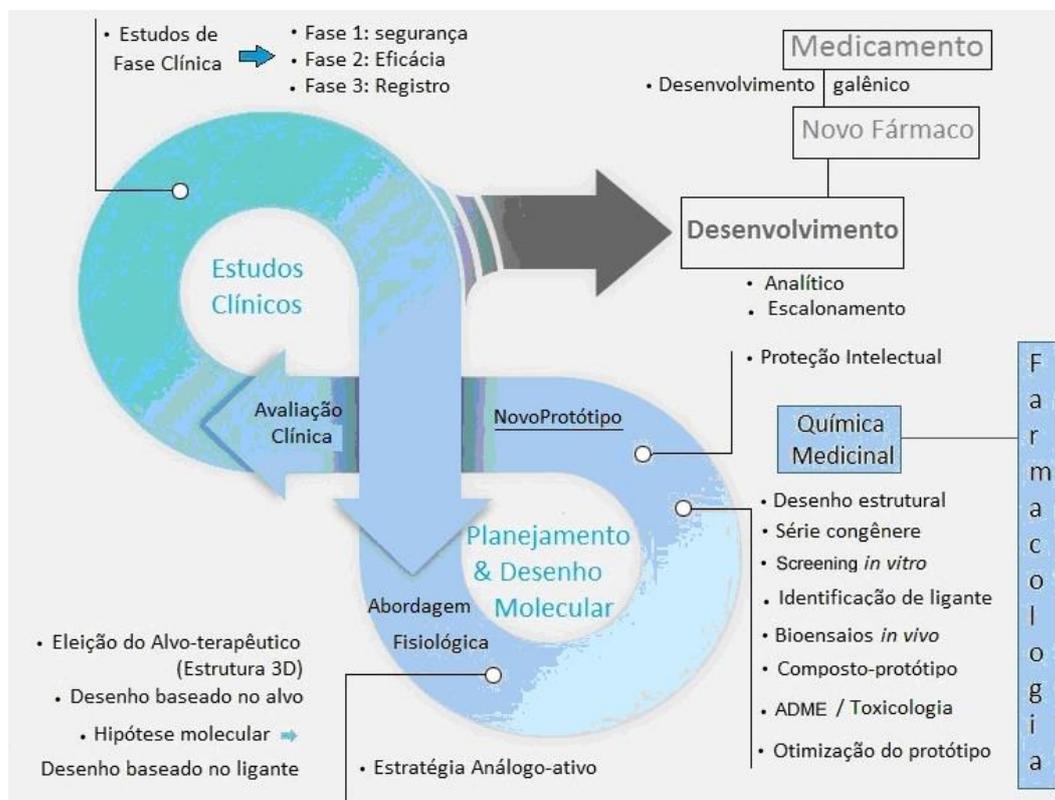


Figura 10. Cadeia de inovação farmacêutica radical: Interação e integração das diferentes etapas de desenvolvimento (Adaptada do sítio da Ely Lilly)²⁴

A Tabela 1 ilustra cronologicamente o lançamento no período compreendido entre 1997 e 2011 de alguns fármacos que representam significativas inovações terapêuticas, visto a originalidade do mecanismo farmacológico de ação. Dentre estes, o montelucaste (Figura 11), um agente antiasmático que atua como antagonista seletivo de receptores de leucotrienos cisteínicos, lançado em 1997, atingiu, em 2008, vendas mundiais da ordem de US\$ 4,6 bilhões. A sildenafil (Figura 11), o celecoxibe (Figura 6) e esomeprazole (Figura 11), lançados em 1998, 1999 e 2000, respectivamente, também se tornaram líderes em vendas mundiais, superando a marca de US\$ 2,5 bilhões ao ano. Dentre estes, o esomeprazole colocou-se, desde 2002, entre os cinco fármacos mais vendidos, quando atingiu os US\$ 2 bilhões/ano, superando continuamente esta marca (2003 = US\$ 3,8; 2004 = US\$ 4,3; 2005 = 5,0; 2006 = US\$ 6,2; 2007 = US\$ 6,9; 2008 = US\$ 7,7; 2009 = US\$ 7,9; 2010 = US\$ 8,4 bilhões). Considerando-se que o índice de inovação deste medicamento residia em seu uso sob a forma enantiopura do precursor omeprazole, esta pode ser considerada uma inovação incremental bilionária. O imatinibe (Figura 6), lançado em 2001, pela Novartis, representa

uma efetiva e eficiente inovação terapêutica, e foi o primeiro medicamento efetivo para o controle e tratamento de vários tipos de câncer atuando por mecanismo farmacológico até então inédito, a inibição de tirosina cinase (TK). O imatinibe inspirou o surgimento de vários *me-too* como o sunitinibe, lançado em 2004, entre outros, conforme ilustramos na Figura 13. A ziprasidona (Figura 11) alcançou poucos anos após seu lançamento, em 2002, expressivo volume de vendas. A rosuvastatina (Figura 11), inibidor da hidróximetilglutaril coenzima-A redutase (HMGCo-AR), representa uma das recentes estatinas lançadas no mercado em 2003. Ela atingiu, em 2012, vendas no montante de US\$ 8,1 bilhões e se destaca, na classe, por ter a melhor biodisponibilidade. Os demais fármacos incluídos na Tabela 1 exemplificam inovações terapêuticas expressivas em distintas classes terapêuticas, como quimioterápicos ou medicamentos de uso contínuo, culminando com o tofocitinibe (Figura 11; CP-690550),²⁵ imunomodulador lançado pela Pfizer para o tratamento de quadros inflamatórios crônico-degenerativos como a artrite reumatoide. O tofocitinibe é o primeiro inibidor da Janus cinase 3 (JAK3) a ingressar na terapêutica, aprovado em novembro de 2012, pelo FDA-EUA.

Tabela 1. Inovações terapêuticas lançadas entre 1997 e 2012

Ano	Fármaco	Indicação Terapêutica	Empresa
1997	Montelucaste	Antiasmático	Merck
1998	Sildenafil	Disfunção erétil	Pfizer
1999	Celecoxibe	Anti-inflamatório	Pfizer
2000	Esomeprazole	Úlcera péptica	Astra-Zeneca
2001	Imatinibe	Câncer	Novartis
2002	Ziprasidona	SNC	Pfizer
2003	Rosuvastatina	Antilipêmico	Astra-Zeneca
2004	Erlotinibe	Câncer	Genentech
2005	Eszopiclona	SNC (sistema nervoso central)	Aventis
2006	Vorinostate	Câncer	Merck/Patheon
2007	Maraviroque	Antiviral	Pfizer
2008	Etravirina	Antiviral	Janssen
2009	Saxagliptina	Diabetes	BMS/Astra-Zeneca
2010	Dabigatrina	Anticoagulante	Boehringer-Ingelheim
2011	Rivaroxibano	Antitrombótico	Bayer
2012	Tofocitinibe	Anti-inflamatório	Pfizer

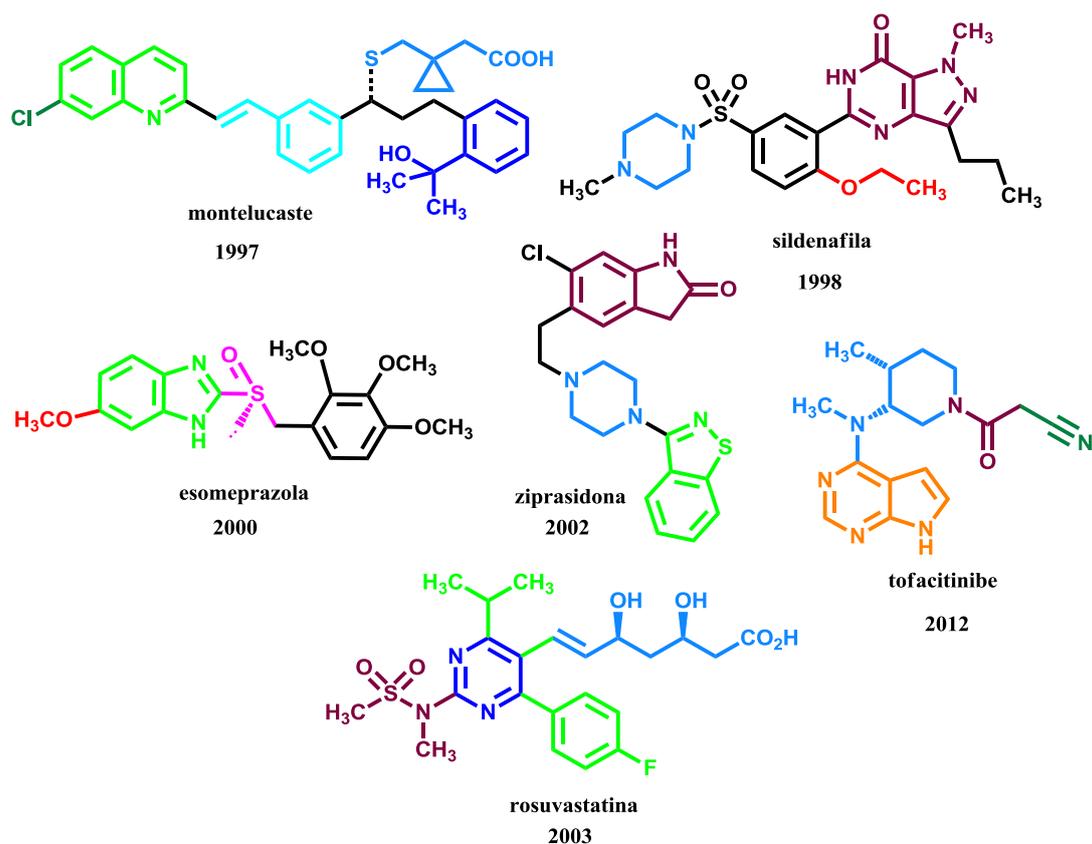


Figura 11. Estruturas químicas de alguns fármacos terapeuticamente inovadores lançados no período de 1997 a 2012, e incluídos na Tabela 1

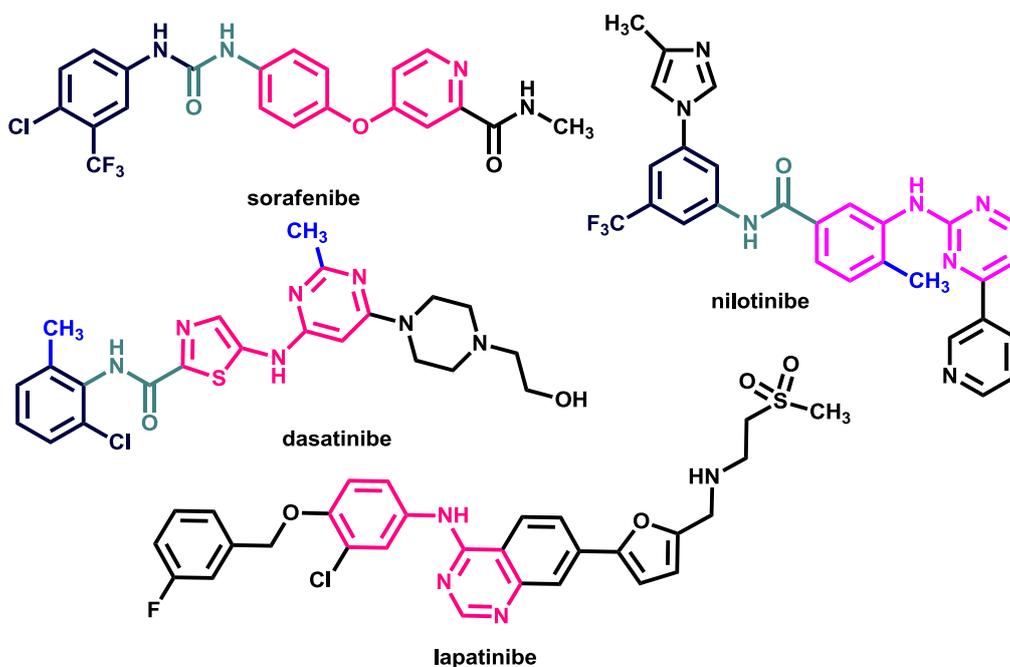


Figura 12. Alguns tinibes lançados no mercado após o surgimento do imatinibe

5. Contribuição do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos - INCT-INO FAR

O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-INO FAR; www.inct-inofar.ccs.ufrj.br) tem como proposta contribuir para a inovação radical e incremental em fármacos e medicamentos, a formação e qualificação de recursos humanos e a transferência de conhecimento e tecnologia. Com uma estrutura científica sólida, inspirada na cadeia de inovação em fármacos e medicamentos ilustrada na Figura 13, distribuída por vários estados da Federação, o INCT-INO FAR vem se dedicando tanto ao desenvolvimento de novos fármacos quanto a síntese de moléculas líderes de vendas no mercado mundial. O melhor exemplo desta competência é a síntese do princípio ativo do fármaco mais vendido no mundo. Basta

mencionar que mal expirou, em julho de 2010, a patente da atorvastatina (Figura 13), o Professor Luis Carlos Dias do Instituto de Química da UNICAMP e o pós-doutorando Adriano Siqueira Vieira, bolsista do INCT-INO FAR, concluíram sua síntese em dezembro de 2010.^{27a} Mais recentemente, o Professor Angelo da Cunha Pinto e a pós-doutoranda Bárbara Vasconcellos da Silva, desta feita em laboratórios de pesquisa do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, também integrantes do INCT-INO FAR, concluíram a síntese do sunitinibe (Figura 13),²⁸ importante fármaco inibidor de tirosinas-cinase com indicação para o tratamento de diferentes tipos de câncer. O sunitinibe por seu preço elevado tem expressivo impacto no Sistema Unificado de Saúde (SUS). Outra rota sintética de fármaco genérico, estudada no Instituto de Química da UNICAMP pelo Professor Dias, foi a da fluoxetina,²⁹ potente agente neuroativo, indicado para quadros de ansiedade (Figura 13).

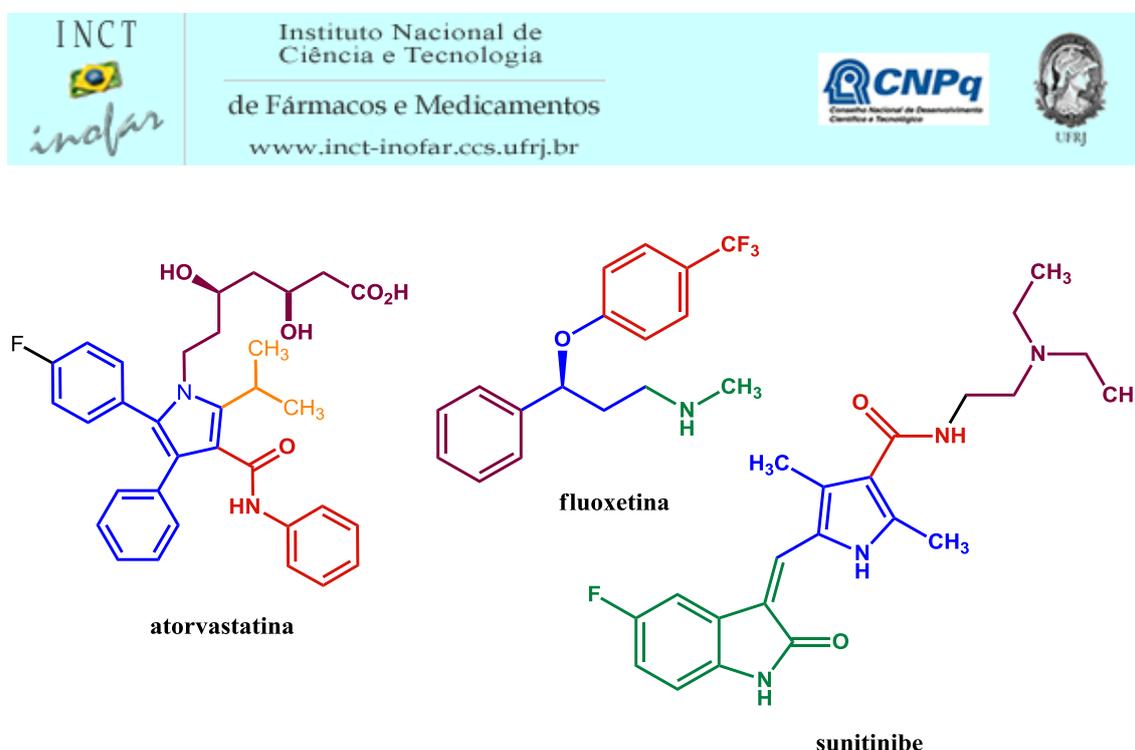


Figura 13. Estruturas químicas da atorvastatina, fluoxetina e sunitinibe cujas rotas de síntese total foram estudadas no INCT-INO FAR

A síntese das substâncias ilustradas na Figura 13 representa grande marco da química medicinal brasileira, o primeiro de muitos que se seguirão, alcançados pelos esforços do **INCT-INO FAR**.

No que se refere às atividades de inovação radical, o **INCT-INO FAR** identificou várias substâncias atraentes, autênticos candidatos a protótipos de novos fármacos em diferentes classes terapêuticas documentados em seus relatórios de atividades anuais (Figura 14)^{27b,29} e no número especial da *Revista Virtual de Química* dedicado ao **INCT-INO FAR** (Figura 15).³⁰ Em seu portfólio de projetos de pesquisa incluem-se o desenho molecular, a síntese e a avaliação de novos compostos analgésicos, especialmente visando a dor neuropática. De anti-inflamatórios que atuam

por novos mecanismos farmacológicos duais, efetivos no tratamento de quadros crônicos; antiasmáticos que possam representar novas intervenções terapêuticas com indicações para doenças pulmonares crônicas obstrutivas; neuroativos que possam permitir o controle de doenças cognitivas; antiparasitários de interesse no tratamento de doenças negligenciadas como leishmaniose; antiproliferativos que possam ser indicados para o tratamento do câncer, e substâncias de interesse no tratamento de doenças cardiovasculares, como agentes inotrópicos e vasodilatadores.³⁰

Inúmeros são os resultados que foram alcançados em vários subprojetos de pesquisa interdisciplinar que, por razões de confidencialidade, não podem ser aqui discutidos.

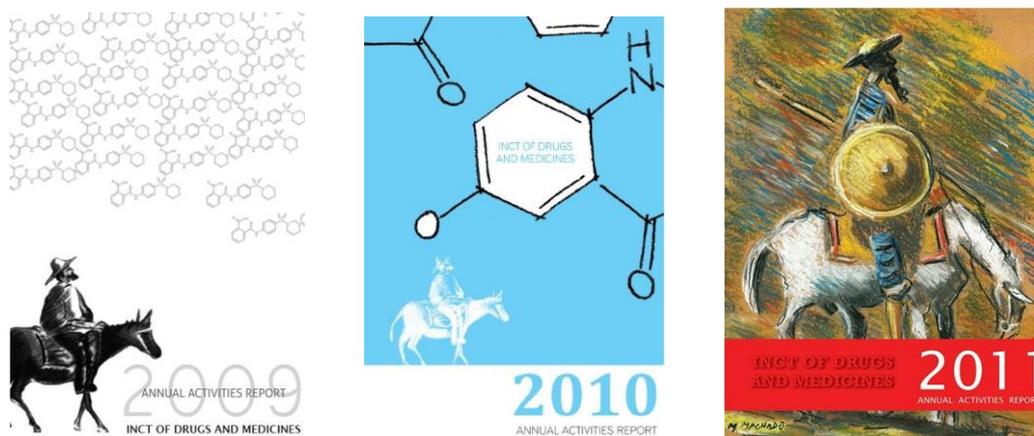


Figura 14. Capas dos relatórios de atividades anuais do INCT-INO FAR de 2009, 2010 e 2011, disponíveis em seu sítio²⁹



Figura 15. Capa do número especial da *Revista Virtual de Química* dedicado ao **INCT-INO FAR**³⁰

6. Considerações Finais

E o futuro? A independência de uma nação depende cada vez mais de sua capacidade em oferecer aos seus cidadãos acesso aos medicamentos. O Brasil que hoje ocupa a 7ª posição no ranking da economia mundial, para manter esta posição e subir mais um degrau na escala, necessita de uma indústria farmacêutica robusta e inovadora que não se limite a importar princípios ativos da China e da Índia. Abrir mão da criação e do desenvolvimento de novos fármacos é abdicar de soberania, e permanecer no grupo dos BRICs, quando a meta de uma nação rica como no caso do Brasil é chegar ao G-8.

Afinados com a posição da atual presidente da República do Brasil Dilma Roussef, que na Assembleia-Geral da Organização das Nações Unidas, em Nova York, no dia 19 de setembro do corrente, afirmou que "...a defesa ao acesso dos medicamentos e prevenção devem andar juntos", os integrantes do **INCT-INOVAR** acreditam que é possível, nos próximos dez anos, a criação no País de novos fármacos de natureza sintética e a antecipação para se desenvolver rotas originais de futuros fármacos genéricos que venham a ter sua proteção patentária vencida. Para que isto se concretize é necessário o investimento continuado em grupos de pesquisas consolidados cujas metas não fiquem só limitadas à publicação de *papers*, e que estes grupos firmem parcerias sólidas com os empresários nacionais, respeitando-se sempre a individualidade de cada um dos parceiros. A descoberta de novos fármacos passa obrigatoriamente por estas parcerias.

No curto período de sua existência, o **INCT-INOVAR** mostrou que é possível chegar ao *fármaco verde-amarelo*, aquele que *falará* português. Viabilizar a criação de fármacos depende de financiamento contínuo e parcerias público-privadas. O **INCT-INOVAR** é o melhor exemplo de que o Brasil pode se tornar um *player* da farmoquímica mundial. Manter esta organização é também

responsabilidade das agências de fomento. Reunir país a fora um grupo de pesquisadores da qualidade dos que foram reunidos no **INCT-INOVAR** não foi uma tarefa simples. Separá-los não exige grande energia como mostra a 2ª lei da termodinâmica. Qualidade acadêmico-científica na academia há, o que é necessário é a continuidade do financiamento para que o Brasil se torne, a exemplo dos países desenvolvidos, um país com indústria farmacêutica forte e qualificada para o desenvolvimento de novos fármacos.

Referências Bibliográficas

- ¹ Jungmittag, A.; Reger, G.; Reiss, T.; *Changing innovation in the pharmaceutical industry: Globalization and new ways of drug development*, Springer: Alemanha, 2010.
- ² a) Chong, C. R.; Sullivan, D. J. *Nat. Drug Discov.* **2007**, *448*, 645; [CrossRef] [PubMed] b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Miranda, A. L. P. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2001**, *37*, 269.
- ³ Fourneau, J-P. *Revue de l'Histoire de la Pharmacie*, t.XXXIV, n° 275, 335-355.
- ⁴ Barreiro, E. J., De fármacos e suas descobertas. Disponível em: <<http://ejb-eliezer.blogspot.com.br/2011/11/linha-do-tempo-da-quimica-medicinal.html>>. Acesso em: 27 janeiro 2013.
- ⁵ a) Black, J. W. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 1204; [CrossRef] b) Rubin, R. P. *Pharmacol. Rev.* **2007**, *59*, 289. [CrossRef]
- ⁶ Ahlquist, R. P. *Am. J. Physiol.* **1948**, *153*, 586.
- ⁷ Black, J. W.; Duncan, W. A. M.; Shanks, R. G. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1965**, *25*, 577. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ a) Barreiro, E. J. *Quím. Nova.* **2002**, *25*, 1172; [CrossRef] b) Ganellin, C. R. Em *Chronicles of Drug Discovery*; Bindra, J. S.; Lednicer, D., eds.; Wiley: New York, 1982, vol. 1, cap.1; c) Ganellin, C. R. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 913; [CrossRef] [PubMed] d) Black, J. W.; Duncan, W. A. M.; Durant, J. C.;

- Ganellin, C. R.; Parsons, M. E. *Nature* **1972**, 236, 385. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹ Sítio da American Chemical Society (ACS, EUA). Disponível em: <http://portal.acs.org/portal/acs/corg/content?_nfpb=true&_pageLabel=PP_SUPERARTICLE&node_id=513&use_sec=false&sec_url_var=region1&__uuid=94868780-6981-4c7e-ae9a-118840e667ef>. Acesso em: 29 janeiro 2013.
- ¹⁰ Munos, B. *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, 5, 723. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹ Wyatt, P. G. *Future Med. Chem.* **2009**, 1, 1013. [Link]
- ¹² a) Fischer, J.; Ganellin, C. R.; Rotella, D. P. eds.; *Analogue-Based Drug Discovery III*, Wiley: New York, 2013; b) Fischer, J.; Ganellin, C. R., eds., *Analogue-Based Drug Discovery II*, Wiley: New York, 2010.
- ¹³ Lombardino, J. G.; Lowe III, J. A. *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 853. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Stokes, D. E.; *Pasteurs Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*, Brookings Institution Press: Washington, 1997.
- ¹⁵ Frye, S.; Crosby, M.; Edwards, T.; Juliano, R. *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 409. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ R Mullin, *C&EN* **2012** (10 de dezembro) 15-20. [Link]
- ¹⁷ a) Bronson, J.; Dhar, M.; Ewing, W.; Lonberg, N. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **2012**, 47, 499; [CrossRef] b) Bronson, J.; Dhar, M.; Ewing, W.; Lonberg, N. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2011**, 46, 433; [CrossRef] c) Hegde, S.; Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2010**, 45, 467; [Link]; d) Hegde, S.; Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2009**, 44, 577; [CrossRef] e) Hegde, S.; Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2008**, 43, 455; [CrossRef] f) Hegde, S.; Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2007**, 42, 505; [CrossRef] g) Hegde, S.; Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2006**, 41, 439; [CrossRef] h) Hegde, S.; Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2005**, 40, 443; [CrossRef] i) Hegde, S.; Carter, J. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2004**, 39, 337; [CrossRef] j) Boyer-Joubert, C.; Lorthiois, E.; Moreau, F. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2003**, 38, 347; [CrossRef] k) Bernardelli, P.; Gaudillière, B.; Vergne, F. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2002**, 37, 257; [CrossRef] l) Gaudillière, B.; Bernardelli, P.; Berna, P. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2001**, 36, 293; [CrossRef] m) Gaudillière, B.; Berna, P.; [CrossRef] n) Gaudillière, B. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1999**, 34, 317. [CrossRef]
- ¹⁸ Mullard, A. *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 82. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ a) Kneller, R. *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 867; [CrossRef] [PubMed] b) DiMasi, J. A.; Hansen, R. W.; Grabowski, G. H. *J. Health Econ.* **2003**, 22, 151. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ a) Stevens, A. J.; Jensen, J. J.; Wyller, K.; Kilgore, P.C.; Chatterjee, S.; Rohrbaugh, M. L. *N. Engl. J. Med.* **2011**, 364, 535; [CrossRef] [PubMed] b) Hughes, B. *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 344. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ a) Pammolli, F.; Magazzini, L.; Riccaboni, M. *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 428; [CrossRef] [PubMed] b) Goldman, M. *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 321. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Barnes, M. R.; Harland, L.; Foord, F. M.; Hall, M. D.; Dix, I.; Thomas, S.; Williams-Jones, B. I.; Brouwer, C. R. *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 701. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Macarron, R.; Banks, M. N.; Bojanic, D.; Burns, D. J.; Cirovic, D. A.; Garyantes, T.; Green, D. V. S.; Hertzberg, R. P.; Janzen, W. P.; Paslay, J. W.; Schopfer, U.; Sitta, G. *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 188. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Figura adaptada do sítio da empresa farmacêutica Eli Lilly [Link]
- ²⁵ Garber, K. *Nature Biotechnol.* **2013**, 31, 3; [CrossRef] [PubMed] b) Cetkovic-Cvrlje, M.; Tibbles, H. E. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, 10, 1767. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Sítio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos. Disponível em: <<http://www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/>>. Acesso em: 29 janeiro 2013.
- ²⁷ a) Dias, L. C.; Vieira, A. S.; Barreiro, E. J. *PI 018110015039* **2011**; b) Sítio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos. Disponível em: <www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/download/aar/2010.pdf>. Acesso em: 28 janeiro 2013.

²⁸ Sítio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos. Disponível em: <http://www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/aar_2009.html>. Acesso em: 29 janeiro 2013.

²⁹ a) Sítio do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos. Disponível em: <http://www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/aar_2011.html>. Acesso em: 30 janeiro 2013; b) Casquilho, N. V.; Carvalho, G. M. C.; Alves, J. L. C. R.; Machado, M. N.; Soares, R. M.; Azevedo, S. M. F. O.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; Valença, S. S.; Carvalho, A. R.; Faffe, D. S.; Zin, W. A. *Toxicon* **2011**, 58, 195; [CrossRef] [PubMed] c) Rocco, P. M. R.; Xisto, D. G.; Silva, J. D.; Diniz, M. F. F. M.; Almeida, R. N.; Luciano, M. N.; Medeiros, I. A.; Cavalcanti, B. C.; Ferreira, J. R. O.; de Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Dalla-Costa, T.; Cattani, V. B.; Barreiro, E. J.; Lima, L. M. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, 2, 10; [Link] d) Carvalho, G. M. C.; Oliveira, V. R.; Soares, R. M.; Azevedo, S. M.

F. O.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; Valença, S. S.; Saldiva, P. H. N.; Faffe, D. S.; Zin, W. A. *Toxicon* **2010**, 56, 604. [CrossRef] [PubMed]

³⁰ Número especial da *Revista Virtual de Química* dedicado ao **INCT-INOFAR** *Inter-alia*: a) Vieira, R. P.; Rocha, L. T. S.; Teixeira, L. R.; Sinisterra, R. D.; Coelho, M. M.; Beraldo, H. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, 2, 2; [Link] b) Fraga, C. A. M.; Menegatti, R.; Barreiro, E. J.; Neves, G.; Betti, A. H.; Kliemann, M.; Rates, Stela M. K.; Tasso, L.; Conrado, D. J.; Costa, T. D.; de Oliveira, V.; Noël, F. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, 2, 28; [Link] c) Silva, D. H. S.; Viegas Jr., C.; Santos, L. A.; Castro-Gamboa, I.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. da S.; Pivatto, M.; Young, M. C. M.; Castro, N. G.; Rocha, M. S.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, 2, 38; [Link] d) Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Alves, A. P. N. N., Madeira, S. V. F.; Pessoa, C.; Moraes, M. E. A.; Moraes, M. O. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, 2, 47; [Link]; e) Avila, C. M.;a Romeiro, N. C. *Rev. Virtual Quim.* **2010**, 2, 59. [Link]