

Curso III
Prof. Dr. Eduardo Pagani
Médico (USP), Mestre (UNIFESP), Doutor (USP)
Gerente de Pesquisa Clínica do Lab. Cristália
Diretor de Educação da SOBRAFITO

● **Hoje 10:00 às 11:30:**

“Parceria entre Academia e Indústria para o Desenvolvimento de Novos Medicamentos no Brasil”

● **Amanhã, 8:30 às 10:00:**

“Normas Éticas e Monitoria em Pesquisa Clínica”

● **Amanhã, segunda aula 10:00 às 11:30:**

“Finalidades e Principais Características dos Diversos Tipos de Estudos Clínicos”

Parceria entre Academia e Indústria para o Desenvolvimento de Novos Medicamentos no Brasil

Prof Dr Eduardo Pagani

**Médico (USP), Mestre (UNIFESP), Doutor (USP)
Gerente de Pesquisa Clínica do Lab. Cristália
Diretor de Educação da SOBRAFITO**

Tipos de Inovação

Radical

Incremental

Me-too

Intermediária

Me-better

Inovações Radicais

- ☀ Iniciam uma nova classe terapêutica

- Tratam doenças não tratáveis
- Mecanismo de ação inovador
- Eficácia e tolerabilidade inovadoras

- ☀ Exemplos:

- sildenafil, omeprazol, captopril, lovastatina, AZT, ritonavir, inibidores de integrase

Inovações Incrementais

“me better”

- Pertencem a uma classe terapêutica já conhecida
- Melhoram moléculas pioneiras:
 - eficácia, tolerabilidade ou farmacocinética
 - Algumas são consideradas radicais por promover melhora muito importante
- Exemplos:
 - tadalafila, lanzoprazol, enalapril, atorvastatina, didanosina, atazanavir

Inovações Incrementais

“me too”

- ✿ Pertencem a uma classe terapêutica já conhecida
- ✿ Não agregam vantagens terapêuticas, mas expandem o acesso e a concorrência

Áreas Terapêuticas



oncologia, SNC, cardiologia, alergia,
antiretrovirais, hepatite C, diabetes.



leishmaniose, Chagas, malária,
esquistossomose, tuberculose

Leishmaniose cutânea



❁ O que falta para o Brasil desenvolver medicamentos para doenças brasileiras?



Trabalho em equipe!

Bases para trabalho em equipe!

O Composto “Ideal” em Qualquer Caso

- ✿ Peso molecular abaixo de 500 D (?)
 - ✿ Peptídeos de 5 AA (?)
- ✿ Ativo por via oral
- ✿ Tomado 1 vez ao dia
- ✿ Potente (específico)
- ✿ Bem tolerado (seletivo)
- ✿ Sintetizável ou sustentável
- ✿ Patentável!

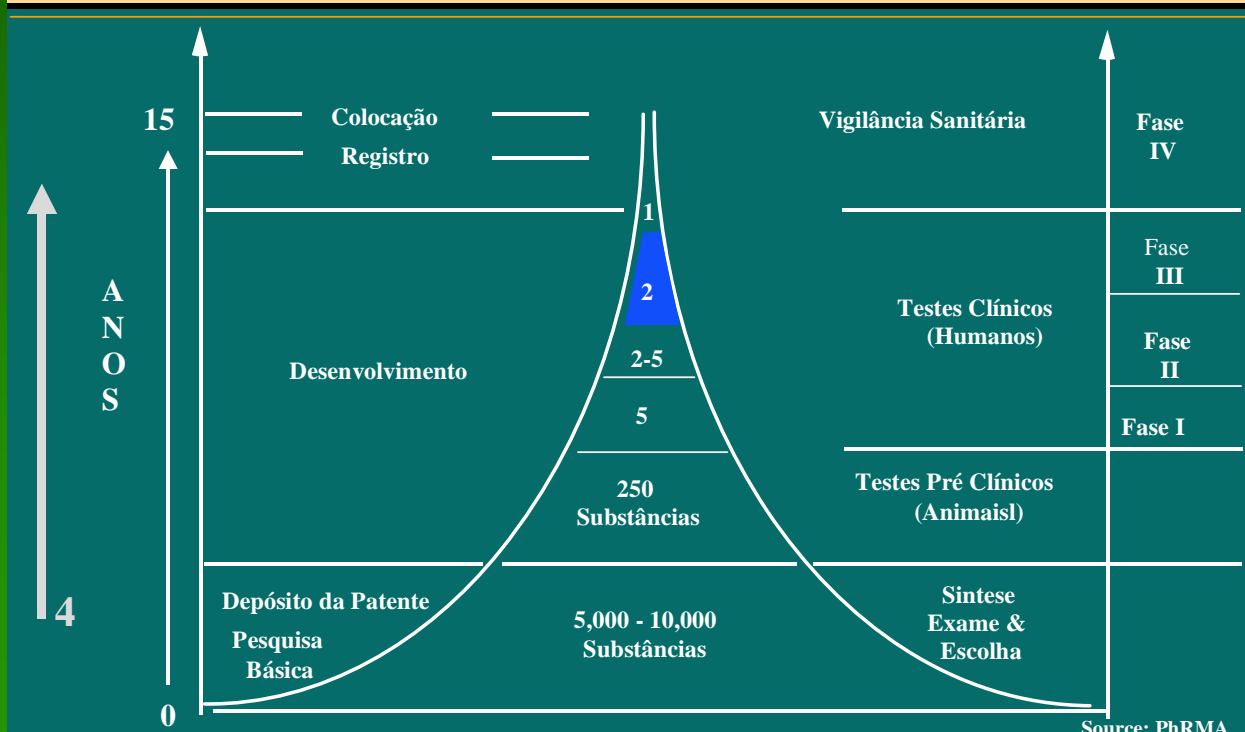
Abordagens

- ✿ Buscar um medicamento para um alvo ou doença
- ✿ Buscar um alvo ou doença para uma nova entidade química

Busca de um medicamento para uma doença:

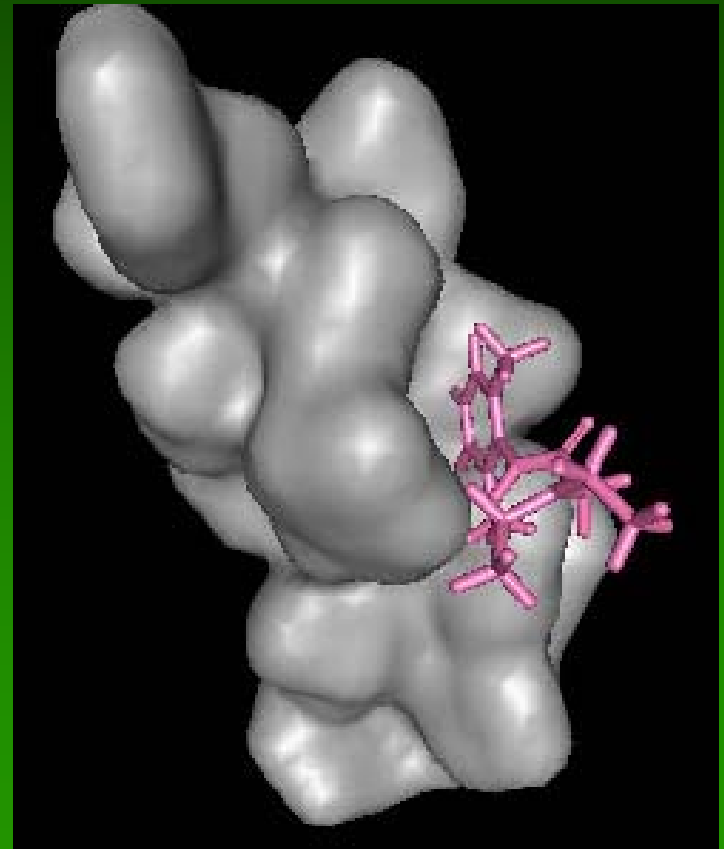
Development of a Successful New Drug (Total Cost ~\$900 mm)

Fonte: Tufts University - 2003



Desenho molecular voltado para alvos

- ✿ Validação do alvo
- ✿ Proposição de ligantes
- ✿ Avaliação de patentes
- ✿ Avaliação de viabilidade sintética
- ✿ Síntese de dezenas de moléculas semelhantes
- ✿ Triagem e exclusão das piores



Alguns Números

- ✿ US \$ 900.000.000 uma nova droga
- ✿ US \$ 60.000.000 um Boeing 737-700
- ✿ US \$ 60.000.000 BNDES Profarma 2005

Mais Alguns Números

- US\$ 12 bilhões vendas anuais do Liptor
- R\$ 54 milhões vendas diárias do Liptor

- US\$ 1,7 bilhões vendas anuais do Viagra
- R\$ 7,7 milhões vendas diárias do Viagra

Abordagem John Wayne “criar muito e matar muito”

✿ Principal abordagem da
“*Big Pharma*” mas:

- ✿ Custo elevado
- ✿ Desperdício
- ✿ Exaustão



Busca de uma doença para um medicamento

- ✿ Iniciar por compostos naturais ou sintéticos com forte atividade biológica
- ✿ Realizar triagem para problemas toxicológicos e farmacocinéticos
- ✿ Usar a química medicinal para aperfeiçoamento
- ✿ Repetir o processo até atingir o composto ideal

Fluxo de Projeto



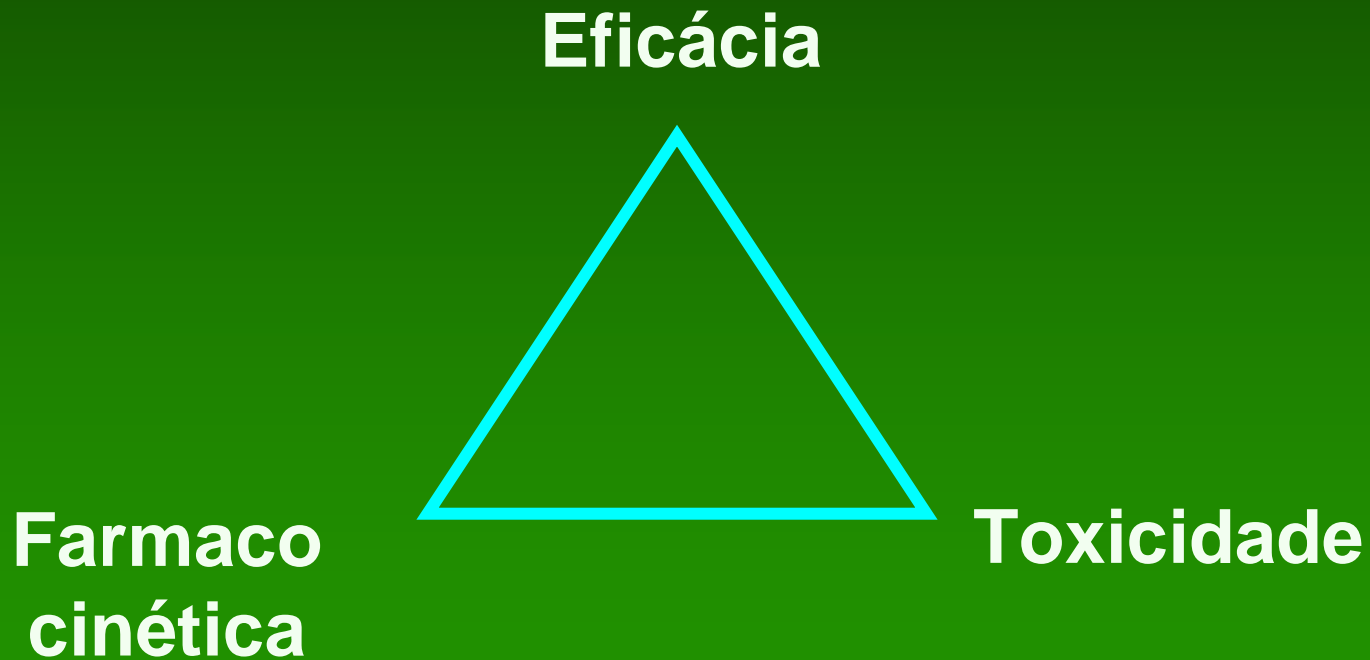
Proposta de Novo Medicamento

- Ativos podem ser sintetizados ou isolados de fonte natural
- Trabalho predominantemente feito pela academia
- Segure a publicação de resultados quando um efeito farmacológico é obtido em baixas concentrações
- Busque aconselhamento para solicitação de patente e parceria com a indústria farmacêutica.

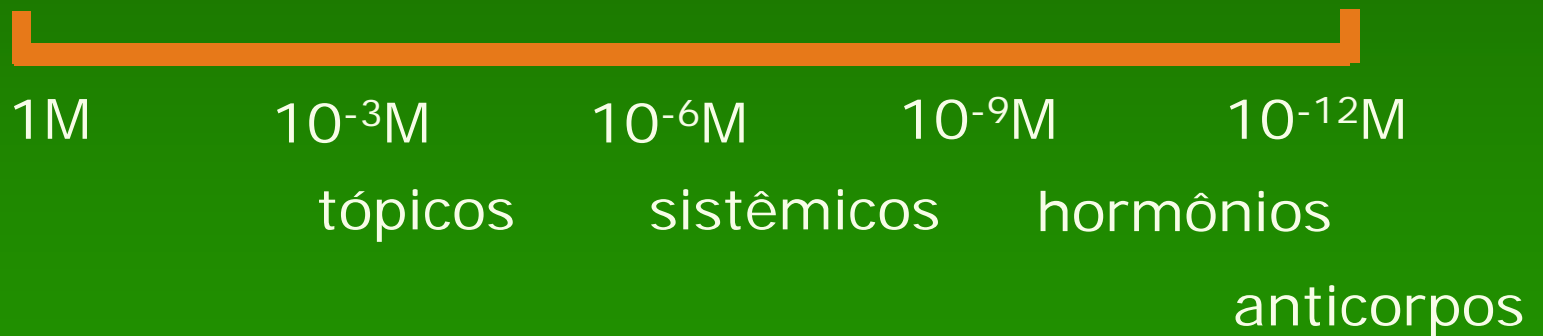
Fluxo de Projeto



Triagem de candidatos a fármacos



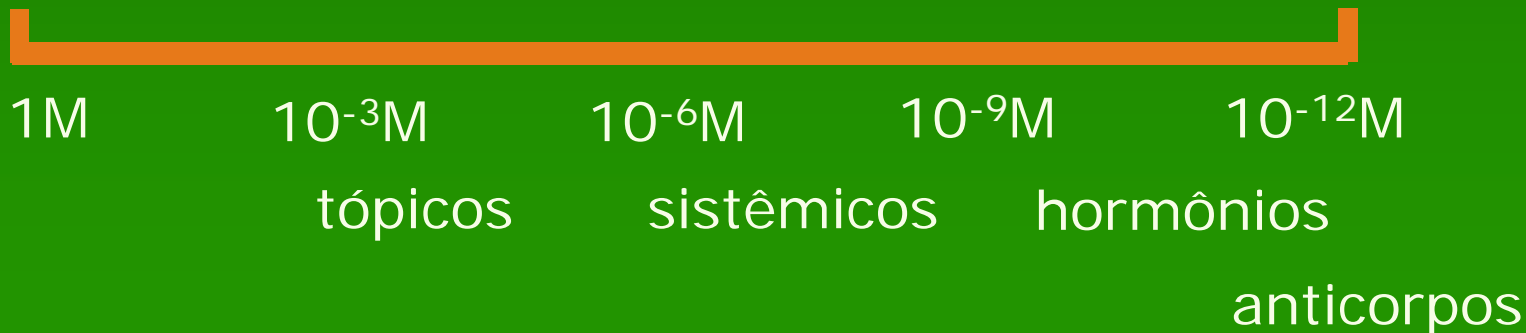
Eficácia in vitro: Concentração para o Efeito



1 piscina olímpica = 2.000 m³

1 mol de glicose = 180 g

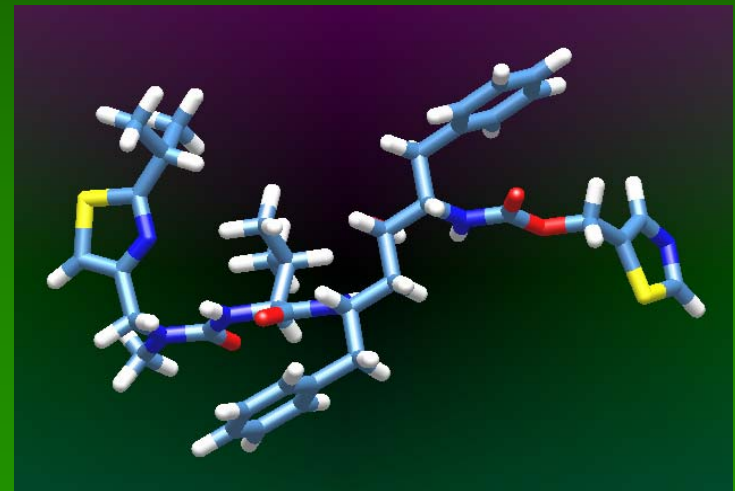
- 1 M: 360 ton de glicose – piscina olímpica
- 1 mM: 360 Kg de glicose – piscina olímpica
- 1 μM: 360 g de glicose – piscina olímpica
- 1 nM: 360 mg de glicose – piscina olímpica
- 1 pM: 360 ug de glicose – piscina olímpica



Antiretrovirais Inibidores de Protease

Composto	IC ₅₀ Virus Selvagem
Saquinavir	7 nM
Ritonavir	45 nM
Lopinavir	100 nM
Atazanavir	5 nM
CRIS074	0,5 nM

Ritonavir



Toxicologia

Triagem

- Citotoxicidade
- toxicidade aguda em camundongos

Completa

- Aguda
- Subaguda
- Crônica

● 3 espécies animais sendo 1 não roedora

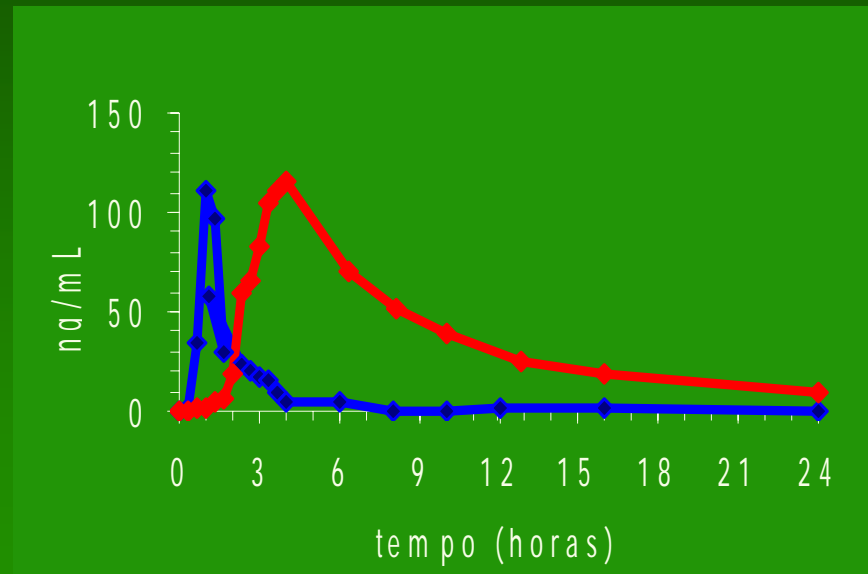
● Realizado pela academia ou pela indústria

● Patrocinado pela indústria



Farmacocinética

- Frequentemente subestimada no início
- Saquinavir
 - $EC_{50} = 20\text{nM}$; low bioavailability; 3rd choice
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil
 - Mesma eficácia, PK diferente
- Realizada tanto pela academia como pela indústria



Fluxo de Projeto



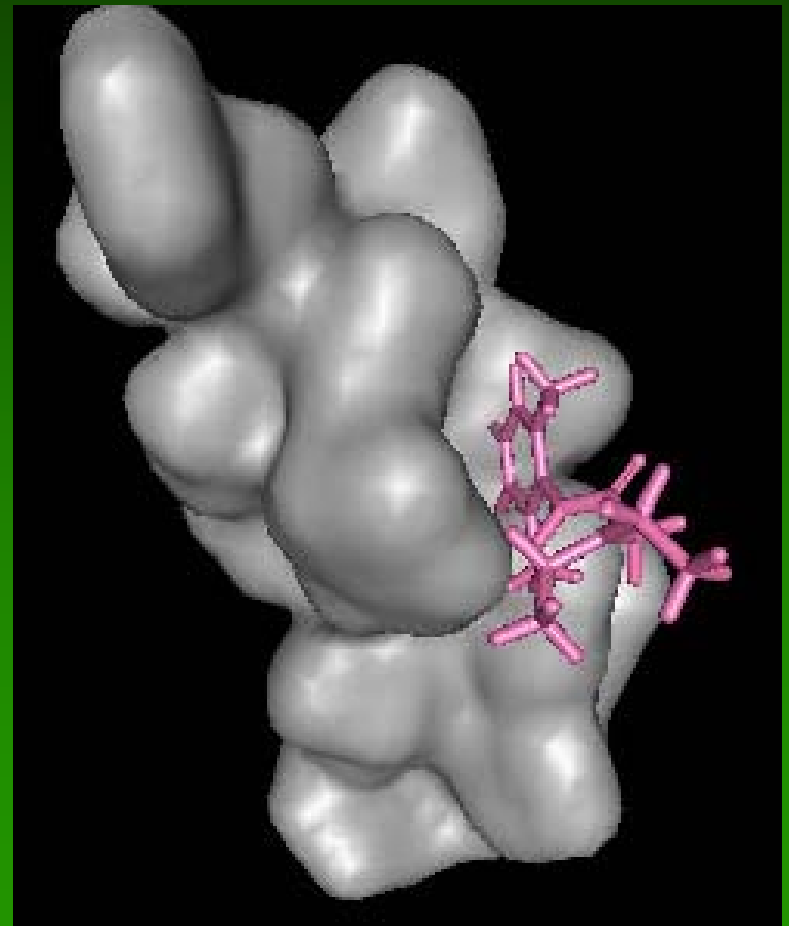
Falha de Triagem



- ✿ Não é uma surpresa, é parte integrante e essencial do processo
- ✿ Precisa ter resolução rápida com proposição de alternativas
- ✿ Pode ser minimizada com previsão de propriedades de PK *in sílico*

Objetivos da Química Medicinal

- Manter a eficácia
- Melhorar a PK
 - Absorção
 - Metabolismo
 - Transporte
 - Distribuição
 - Excreção
- Reduzir Toxicidade
- Permitir Sustentabilidade
- Permitir Patenteabilidade
- Realizada tanto pela academia como pela indústria



Fluxo de Projeto



Ensaio Pré Clínicos e desenvolvimento da Formulação

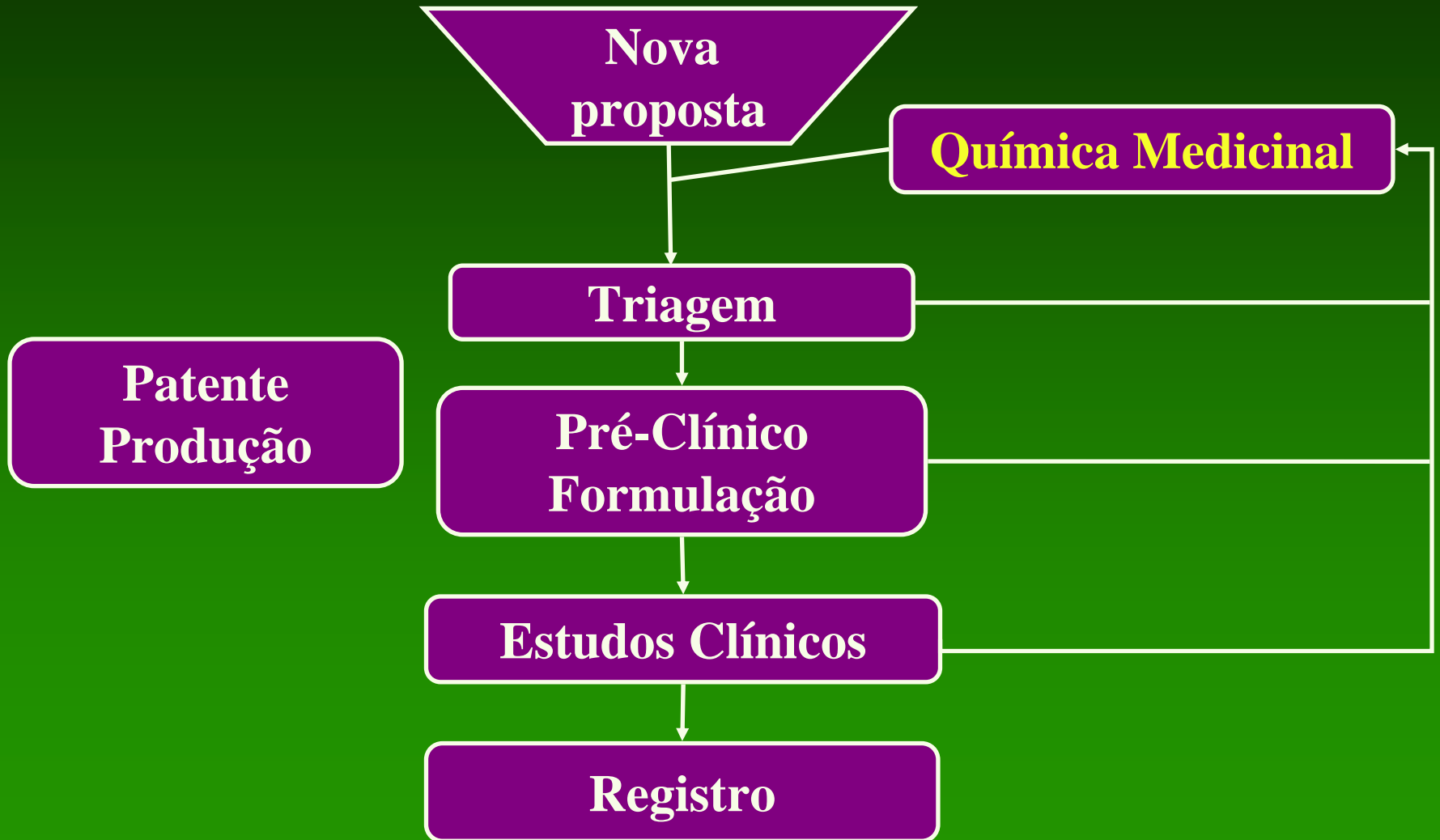
- Ampliar dados sobre a eficácia pré clínica
 - Academia
- Formulação
 - Indústria
- Estudos toxicológicos completos
- Farmacocinética com a formulação para humanos
 - Realizado por especialistas da academia ou da indústria; patrocinado pela indústria

Falha no Pré Clínico



- ✿ Não é uma surpresa, é parte integrante e essencial do processo
- ✿ Precisa ter resolução rápida com modificação da molécula
- ✿ As intervenções farmacotécnicas possuem poder menor
- ✿ Pode ser reduzida com o desenvolvimento paralelo de moléculas semelhantes

Fluxo de Projeto



Estudos Clínicos

☼ Fase I

- Realizados por especialistas
- Patrocinado pela indústria

☼ Fases II e III

- Idealizados conjuntamente realizados pela academia, patrocinados pela indústria



Falha na Fase Clínica

- ✿ É um desastre!
- ✿ Anos e milhões perdidos!
- ✿ Pode ser reduzida com:
 - Escolha de áreas terapêuticas não saturadas.
 - Conhecimento amplo da farmacologia do composto.
 - Toxicologia bem feita.
 - Desenho adequado do protocolo.



Fluxo de Projeto



Registro

- ✿ Burocrático
- ✿ Especializado
- ✿ Executado pela indústria



Patente

- ❁ Sem patente a parceria é muito difícil
- ❁ Melhor escrever um bom documento inicialmente que emendá-lo depois
- ❁ As instituições brasileiras estão aprendendo a redigir.
- ❁ Melhor realizar conjuntamente com aconselhamento profissional
- ❁ Administre o tempo!



Patente



- Direito de exploração comercial de uma invenção com exclusividade por 20 anos.
- Contrato entre o inventor e a sociedade:
 - O inventor torna público o invento e recebe, em troca, a exclusividade.
 - Serve para viabilizar investimentos em novas pesquisas.
- A lei determina que é patenteável o que:
 - for **novidade**;
 - contenha **atividade inventiva**; e
 - tenha **aplicação industrial**.

Produção em Escala

- ✿ Maior problema com produtos naturais:
 - Síntese clássica
 - Agricultura
 - Biotecnologia
- ✿ Realizado pela indústria
- ✿ Não deve impedir as fases precoces do desenvolvimento



Caso do Taxol



- Antineoplásico

- BMS

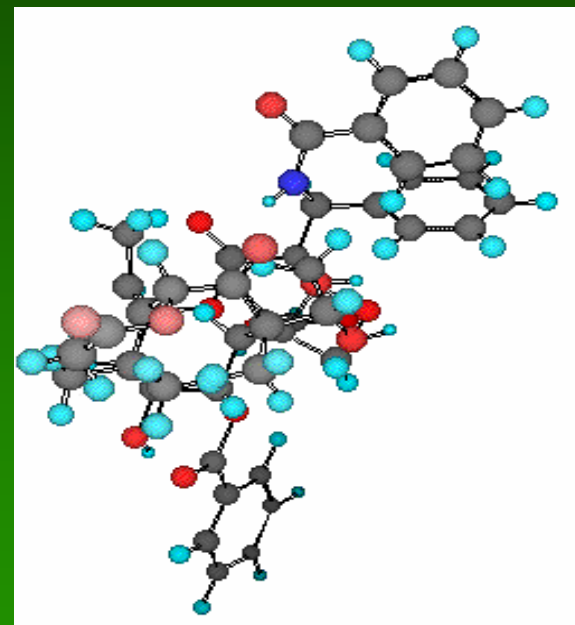
 - US \$ 6 bilhões/ano
(R\$ 7 milhões/dia)

- Início:

 - 1 paciente- 6 árvores
de 100 anos

- Hoje:

 - Semi-síntese a partir de compostos produzidos
por árvores de 3-5 anos



Divisão de Trabalho



Proposta
Validação
do alvo
PD
PK

Aperfeiço-
amento
Patente

Toxicologia
Escala

Pesquisa
Clínica

Registro



Obrigado!

pagani@crystalia.com.br

+55 11 3723 6461 – 9102 0285