

INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

# Moléculas inovadoras

Biolab conclui o desenvolvimento de dois novos medicamentos e aposta neles para ampliar sua presença no mercado internacional





**D**ona de um portfólio formado por mais de 100 medicamentos, a Biolab Farmacêutica completou 18 anos de atividade em 2015 com bons motivos para comemorar. Em novembro deste ano, o laboratório, 100% nacional, com sede em São Paulo, encaminhou à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a solicitação de registro do medicamento Zilt, feito a partir de uma nova molécula totalmente criada em seus laboratórios, a BL 123. O pedido de registro desse medicamento, destinado ao tratamento de infecções por fungos, veio somar-se a outro que havia sido feito no final de 2014, relativo ao Nanorap, um nanoanestésico tópico desenvolvido em parceria com pesquisadores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

“Todo o processo de desenvolvimento da molécula BL 123, que recebeu o nome de dapaconazol, foi realizado por nossos cientistas, desde sua modelagem, passando pela síntese e chegando ao antimicótico Zilt. É a primeira vez que isso acontece na Biolab”, diz o cientista-chefe da Biolab, Dante Alario Junior. “Esse fato coloca o Brasil como fornecedor de moléculas inovadoras.” A farmacêutica conta atualmente com 38 novas moléculas em teste e 259 patentes

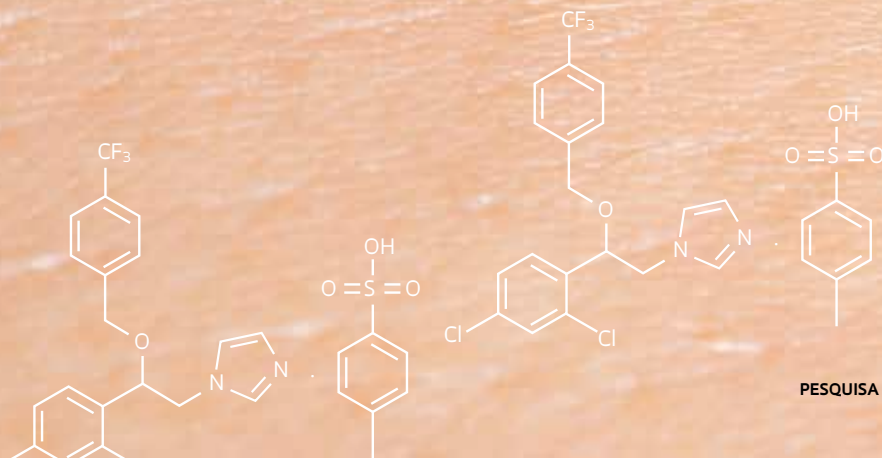
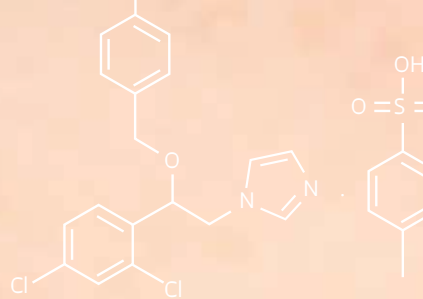
requeridas para aprovação, além de 79 projetos de inovação incremental e cinco de inovação radical. Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada de nº 37 da Anvisa, publicada em julho de 2014, a inovação incremental “resulta em uma nova forma farmacêutica, nova concentração, nova via de administração ou nova indicação para uma entidade molecular já registrada no país”. Enquanto a radical é descrita como uma “inovação que resulta em uma nova molécula não registrada no país”. Segundo Dante Alario, “o dapaconazol é uma inovação radical, pois trata-se de uma nova entidade química não descrita em literatura ou patenteada no país e no mundo”.

O Zilt foi formulado com o objetivo de oferecer ao mercado uma nova opção de oferecer ao mercado uma nova opção de antimicótico. Medicamentos dessa classe, em razão de seu uso contínuo e frequente, perdem com o tempo a eficiência na prevenção ou inibição da proliferação de fungos. Isso ocorre por causa da resistência que os microrganismos adquirem em relação à droga. “O dapaconazol vai servir principalmente para quem tem resistência ao miconazol, um antifúngico comercializado há anos”, destaca Gilberto De Nucci, professor do Instituto de Ciências Biomédicas e da Faculdade de Medicina da Univer-

sidade de São Paulo (USP), responsável pela condução dos testes pré-clínicos e clínicos da droga.

A Biolab espera obter o registro do Zilt em um ano. O remédio tem pedidos de patente concedidos nos Estados Unidos, Japão, Austrália, África do Sul, Singapura e Ucrânia. No Brasil, o registro da patente ainda está sob análise do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). As pesquisas para a criação da droga foram iniciadas em 2007 e ela será vendida inicialmente na forma de creme e loção dermatológica. Outras formulações estão em desenvolvimento, entre elas versões em comprimido, *spray*, creme e óvulos vaginais. “Estamos testando também uma versão injetável, mas não sei se passaremos nos testes de toxicidade. Se conseguirmos, será um medicamento bem sofisticado”, afirma De Nucci, acrescentando que as pesquisas iniciais do fármaco geraram uma tese de doutorado, duas dissertações de mestrado e vários artigos científicos.

Segundo o pesquisador, o dapaconazol é realmente inovador, mas o mais correto é que seja classificado como um *me-too*, definição usada no meio farmacêutico para designar moléculas que dão origem a medicamentos novos de uma classe já existente. “As moléculas *me-too*



não representam uma quebra de paradigma, mas trazem vantagens excepcionais.” Ele mesmo elaborou a molécula do carbonato de iodenafila, que tem o nome comercial de Helleva, do laboratório nacional Cristália, com sede em Itapira, no interior de São Paulo. O medicamento, que tem indicação contra a disfunção erétil, é um *me-too* do Viagra (citrato de sildenafil), da Pfizer. Para a professora Bartira Rossi Bergmann, do Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), o Zilt é uma molécula nova de uma classe conhecida de antifúngicos, os imidazóis. “Mas é uma descoberta importante e, pelo que li em artigos publicados pelo próprio grupo, ele parece ter resultados melhores do que o miconazol, um outro antifúngico já consolidado no mercado”, diz Bartira.

#### NANOANESTÉSICO ENCAPSULADO

Assim como o Zilt, o Nanorap também foi desenvolvido em conjunto com pesquisadores acadêmicos. As farmacêuticas Sílvia Guterres, professora da Faculdade de Farmácia da UFRGS, e Adriana Pohlmann, do Instituto de Química da mesma instituição, foram as responsáveis pela tecnologia de encapsulamento dos princípios ativos usados na formulação do medicamento, a prilocaína

e a lidocaína. Os dois princípios ativos são velhos conhecidos da comunidade médica. “Fizemos o desenho e o desenvolvimento das nanocápsulas, que são o meio para transportar e entregar os princípios ativos à região do organismo desejada”, explica Sílvia. Segundo ela, as nanocápsulas são esféricas, com diâmetro médio de 200 nanômetros – um nanômetro equivale à milionésima parte do milímetro. Para efeito de comparação, a espessura de um fio de cabelo é de aproximadamente 50 mil nanômetros.

O Nanorap é um anestésico tópico em forma de creme destinado à aplicação na pele de pacientes que vão se submeter a pequenas intervenções dermatológicas, como retirada de verrugas ou tratamentos a *laser*. Sua patente já foi concedida nos Estados Unidos, Japão, Austrália, México e África do Sul, entre outros paí-

ses. No Brasil e na Europa, o pedido ainda está sob análise. A principal vantagem do fármaco em relação aos anestésicos tópicos semelhantes é a ação ultrarrápida. O Nanorap começa a surtir efeito em 10 minutos, um sexto do tempo dos medicamentos convencionais não injetáveis. A ação rápida reduz o tempo de espera entre a aplicação do anestésico e o início da intervenção.

A farmacêutica Sílvia Guterres explica que a velocidade de ação do Nanorap deriva de sua nanoarquitetura, que garante melhor permeabilidade na pele. “A droga tem velocidade e alcance predeterminados. Por isso, seu efeito é mais rápido e duradouro, o que o torna mais eficaz diante de outros medicamentos convencionais”, diz Sílvia. As nanocápsulas são formadas a partir de um polímero biodegradável. Elas penetram na camada córnea da pele, a mais superficial, e ficam ali localizadas por um período programado, liberando de forma contínua o fármaco. Em seguida, as nanocápsulas são biodegradadas ou simplesmente removidas durante o

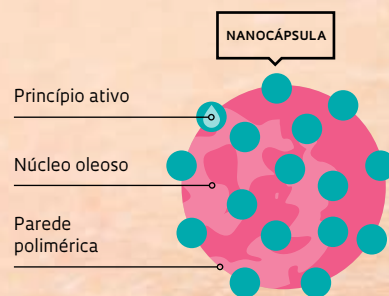
## Além dos novos medicamentos, o grupo de pesquisa da UFRGS já colaborou em um protetor solar com nanotecnologia

banho ou com uma simples fricção no local. “Essa nova formulação confere novas propriedades aos princípios ativos tornando-os mais eficazes. É uma abordagem de alta tecnologia. O grupo que o desenvolveu, da UFRGS, está na vanguarda nessa área de nanoencapsulamento. Estão bem à frente de qualquer outro grupo de pesquisa no Brasil e no exterior quanto ao domínio da produção daquelas nanocápsulas”, diz Bartira, da UFRJ.

A parceria entre a Biolab e a UFRGS para a criação de medicamentos com nanotecnologia começou em 2005 e resultou, quatro anos depois, no lançamento do primeiro fotoprotetor solar brasileiro com soluções nanotecnológicas, o Photoprot (*ver Pesquisa FAPESP nº 167*). Com fator de proteção solar 100, o cosmético foi elaborado com uma tecnologia

## Por dentro do Nanorap

Conheça a composição e o modo de ação do nanoanestésico da Biolab



#### COMO É O FÁRMACO

O Nanorap é formado por nanocápsulas feitas de um polímero 100% biodegradável. Dotadas de paredes semipermeáveis, elas possuem um núcleo oleoso contendo os princípios ativos prilocaína e lidocaína

FONTE SÍLVIA GUTERRES/UFRGS

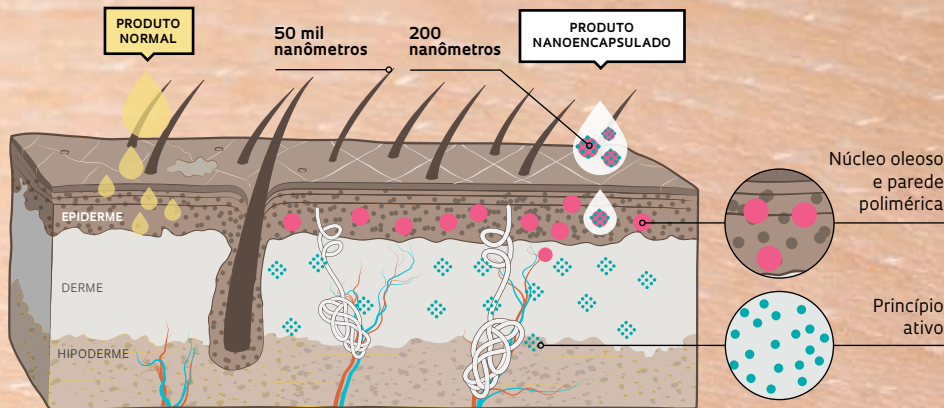
de nanoencapsulação de filtros químicos orgânicos. Assim como o Nanorap, o Photoprot foi feito com um polímero 100% biodegradável. Sua fórmula contém os filtros solares avobenzona e

octocrileno, que absorvem a radiação solar UVA e UVB, e óleo de buriti, um importante agente antioxidante.

#### MERCADO INTERNACIONAL

Uma das 10 maiores farmacêuticas do país, a Biolab aposta no sucesso de seus dois novos medicamentos para aumentar sua participação no mercado brasileiro e elevar as vendas no exterior. A empresa lidera o segmento de remédios para tratamentos cardiológicos, com 17% do mercado, e é a quarta colocada no setor de dermatologia. Seu Centro de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P&D&I), situado em Itapeverica da Serra, município a 33 quilômetros de São Paulo, conta com uma equipe de 120 profissionais. Por ano, entre 7% e 10% da receita é destinada à atividade de inovação. Em 2015, seu faturamento deve chegar a R\$ 1,35 bilhão,





Os princípios ativos do medicamento já são velhos conhecidos dos médicos. A inovação está nas nanocápsulas

**COMO ELE AGE**

O Nanorap atua na parte mais externa da pele, chamada de camada córnea. As paredes poliméricas semipermeáveis e o tamanho diminuto das nanocápsulas controlam a velocidade de liberação do fármaco

**QUAIS SÃO SUAS VANTAGENS**

Devido ao seu tamanho, as nanopartículas conseguem ultrapassar a pele com maior rapidez. Com isso, sua ação anestésica é mais duradoura e veloz. Os efeitos do anestésico começam a ser sentidos em apenas 10 minutos diante de 60 minutos dos medicamentos convencionais

aumento de 16% em relação ao ano anterior. No geral, o setor farmacêutico deve crescer 8%, o que significa que a Biolab irá elevar sua participação no mercado.

O mercado brasileiro para o Nanorap é estimado em US\$ 60 milhões e para o antimicótico Zilt, em US\$ 450 milhões. Nos Estados Unidos, que representam 45% da demanda mundial de fármacos, o potencial comercial das duas drogas é seis vezes maior. Isso explica os esforços da companhia em fortalecer a atuação internacional e atingir os consumidores norte-americanos. Atualmente, as exportações se destinam a países do Oriente Médio e da África e respondem por menos de 5% da receita. Neste ano, a Biolab abriu um escritório em Miami, como foco na ampliação de parcerias com multinacionais, e começou a montar, em agosto, um braço de P&D&I em Toronto, no Canadá. O investimento é de US\$ 40 milhões nos próximos dois anos.

“Não vamos desativar a pesquisa no Brasil, mas reforçá-la com o centro no Canadá. As duas unidades vão realizar trabalhos complementares”, explica Dante Alario Junior, destacando que, inicialmente, o laboratório canadense vai ter um papel fundamental na ade-

quação do Zilt e do Nanorap ao mercado norte-americano. Com ele, a Biolab estará mais capacitada para montar os robustos dossiês sobre novos medicamentos exigidos pelas autoridades regulatórias dos Estados Unidos, do Canadá e da Europa. O centro de pesquisa de Toronto, construído no principal polo de inovação canadense, terá uma área de mil metros quadrados e será o primeiro de uma indústria farmacêutica brasileira naquele país, segundo a Biolab. Ele está programado para começar a funcionar nos primeiros meses de 2016.

Uma terceira unidade fabril está sendo construída, em Estiva, no interior de Minas Gerais, a fim de suportar os planos de expansão global do laboratório. As duas fábricas em atividade ficam em Jandira e Taboão da Serra, ambas na Região Metropolitana de São Paulo. A planta mineira vai receber investimentos de R\$ 350 milhões. “Ela está sendo projetada para atender a demanda mundial. Vai ter uma elevada capacidade de produção e já nasce adequada a padrões internacionais. Nossa expectativa é de que fique pronta em 2018, mesmo ano que nossos dois novos medicamentos, o Zilt e o Nanorap, devem entrar no mer-

cado”, conclui o cientista-chefe da Biolab. “As duas inovações farmacêuticas da Biolab são importantes. É interessante para o Brasil ter medicamentos de alta tecnologia e qualidade. Eles podem ajudar a quebrar um paradigma de que os produtos farmacêuticos brasileiros são inferiores aos importados. Imagino que o próximo grande desafio da Biolab, depois que obtiver o registro da Anvisa, vai ser no campo do *marketing*. Eles precisam colocar os dois produtos no mercado e mostrar aos consumidores que eles são inovadores, bons e acessíveis”, diz Bartira. ■ Yuri Vasconcelos

**Artigos científicos**

MORAES, F. C. *et al.* Quantification of dapaconazole in human plasma using high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry: Application to a phase I study. *Journal of Chromatography B*. v. 258, p. 102-7. mai. 2014.  
 GAGLIANO-JUCÁ, T. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a nanotechnological topical formulation of lidocaine/prilocaine (Nanorap) in healthy volunteers. *Therapeutic Drug Monitoring*. v. 37, n. 3, p. 362-8. jun. 2015.  
 GOBBATO, A. A. *et al.* A randomized double-blind, non-inferiority Phase II trial, comparing dapaconazole tosylate 2% cream with ketoconazole 2% cream in the treatment of Pityriasis versicolor. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. v. 24, n. 11, p. 1399-407. nov. 2015.