

Laboratório em renovação

Aché cria laboratório de nanotecnologia e firma parcerias para desenvolver novos medicamentos

Marcos de Oliveira

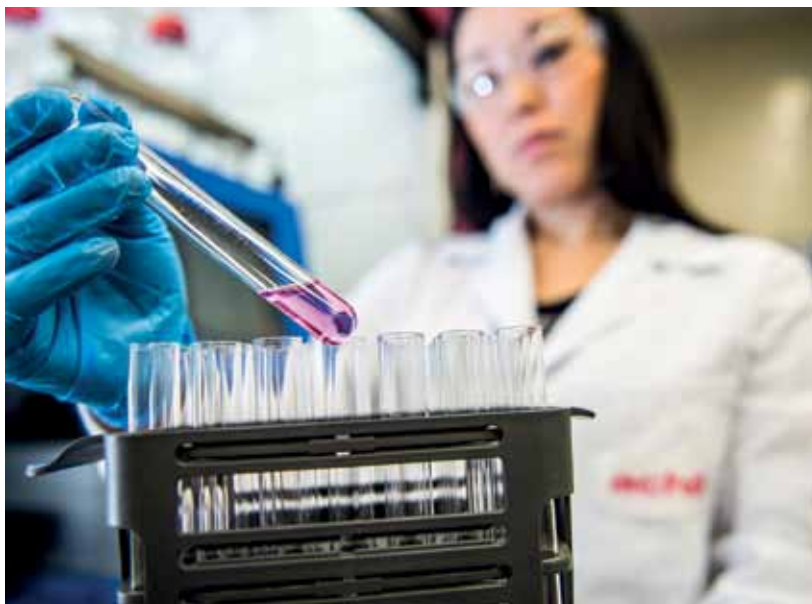
Um laboratório especializado em nanotecnologia para desenvolver processos inovadores de produção, visando melhorar e controlar a absorção de fármacos no organismo humano, é uma iniciativa que a empresa Aché está implementando em sua sede em Guarulhos, na Região Metropolitana de São Paulo, para avançar nos seus projetos de inovação e internacionalização. O Nanotechnology Innovation Laboratory Enterprise (Nile) é uma parceria do Aché, empresa brasileira, com a Ferring Pharmaceuticals, multinacional com sede na Suíça especializada em biofármacos. “Vamos usar a nanotecnologia para aumentar a biodisponibilidade de medicamentos que tenham dificuldades em absorção, principalmente quando falamos da via oral. Isso será possível, por exemplo, envolvendo o princípio ativo em nanocápsulas, que melhoram o transporte desses fármacos através

das células intestinais, alcançando assim a corrente sanguínea e consequentemente fazendo o efeito terapêutico desejado”, explica o engenheiro químico Cristiano Guimarães, diretor do Núcleo de Inovação Radical do Aché.

A transformação de um medicamento injetável em um comprimido também é possível com a nanotecnologia. “Esse é um sonho de várias empresas farmacêuticas e existem estudos mostrando que isso é possível. Alguns fármacos são exclusivamente injetáveis porque suas moléculas são muito grandes e a permeação através do trato gastrointestinal é bastante dificultada ou inexistente. A solução é injetar diretamente na corrente sanguínea. Seria excelente para os diabéticos, por exemplo, se houvesse uma versão oral para insulina”, acrescenta o farmacêutico Edson Bernes, diretor do Núcleo de Inovação Incremental do Aché.



Reator químico automático, no Laboratório de Design e Síntese Molecular, para estudo de novos medicamentos



Pesquisa com quinases, proteínas reguladoras de processos biológicos (acima). Câmara para manipulação de produtos oncológicos (ao lado)

EMPRESA

Aché

Núcleo de Inovação
Guarulhos (SP)

Nº de funcionários
300

Principal produto
Medicamentos

A aceleração da inovação promovida pela empresa pode ser demonstrada por meio de sua participação, a partir do início de 2016, no Structural Genomics Consortium (SGC), ou Consórcio de Genômica Estrutural, uma parceria público-privada com sede em Toronto, no Canadá, que reúne 400 pesquisadores no mundo e apoia a descoberta de novos fármacos pelo modelo Open Science, ou Ciência Aberta, em que ideias, projetos e recursos são compartilhados entre universidades e empresas parceiras numa fase pré-competitiva.

O Aché foi a primeira e é até agora a única empresa brasileira a aderir ao SGC e estabelecer parceria com um dos seis laboratórios mundiais do consórcio, que fica no Centro de Biologia Química de Proteínas Quinases da Universidade Estadual de Campinas (SGC-Unicamp), coordenado pelo biólogo Paulo Arruda. Os outros cinco ficam nas universidades de Toronto, no Canadá, de Oxford, no Reino Unido, de Frankfurt, na Alemanha, da Carolina do Norte, nos Estados Unidos, e no Instituto Karolinska, na Suécia. O SGC, que tem como presidente o médico Aled Edwards, da Universidade de Toronto, conta com o patrocínio de empresas farmacêuticas como Bayer, Merck e Pfizer – e, no caso do SGC-Unicamp, do financiamento da FAPESP, por meio de um projeto do programa Pesquisa em Parceria para Inovação Tecnológica (Pite). “O SGC-Unicamp tem foco em proteínas quinases que controlam vários aspectos da biologia humana, como os processos de inflamação, infecções virais e câncer. Ao todo são 520 proteínas quinases codificadas pelo Genoma Humano, mas apenas cerca de 50 são conhecidas em detalhes pela ciência. O SGC-Unicamp é focado nas quinases pouco estudadas. Tentamos descobrir quais são as funções dessas quinases subestudadas, porque elas podem se tornar alvos [local onde a droga age] importantes para o desenvolvimento de novos fármacos”, afirma Arruda.

“Como as quinases estão ligadas a processos de proliferação celular, nosso interesse nessa classe de enzimas passa necessariamente por sua aplicação no tratamento de vários tipos de câncer. Para entender esse potencial, é fundamental a atividade interativa de design e síntese química de moléculas até encontrar aquela que iniba apenas uma dentre todas as quinases. É como encontrar uma chave perfeita [a molécula inibidora] para uma única fechadura [a quinase de interesse], que atue num processo biológico potencialmente relevante. A essa chave damos o nome de molécula-sonda ou sonda química”, explica Guimarães.



Laboratório de desenvolvimento analítico de novos medicamentos

tica é verificar se esse composto inicial pode ser transformado em um fármaco usando estratégias de química medicinal. Todas as empresas envolvidas no SGC têm acesso a uma quantidade enorme de informações e podem escolher o que levar para frente”, explica Arruda.

MUDANÇA DE TRAJETÓRIA

O Aché construiu em 2015 o Laboratório de Design e Síntese Molecular para elaborar e produzir moléculas que possam ser candidatas a novos medicamentos. Além da execução dos projetos de Inovação Radical do Aché, esse laboratório é central na parceria com o SGC-Unicamp. “Nós fazemos a síntese e eles testam em quinases produzidas, purificadas e cristalizadas por eles”, conta Cristiano.

A trajetória do Aché está inserida em um processo de mudança da indústria farmacêutica nacional iniciada há mais de 10 anos. “Com a Lei dos Genéricos [1999], as grandes empresas brasileiras do setor tiveram que se aperfeiçoar para conseguir produzir medicamentos com bioequivalência, que é copiar moléculas existentes com qualidade equivalente às originais. Isso fez com que elas dessem um salto tecnológico razoável e percebessem que, para sobreviver a longo prazo, precisariam dar um passo maior em direção à inovação”, explica o engenheiro civil Sergio Queiroz, professor no Departamento de Política Científica e Tecnológica do Instituto de Geociências da Unicamp e coordenador adjunto de Inovação da Diretoria Científica da FAPESP. Os genéricos também fizeram as empresas se capitalizarem e ter maior capacidade de investimento. “O exemplo do Aché no SGC é um sinal claro de esforço para adquirir competência”, avalia Queiroz.

Além de produzir genéricos e similares, o Aché também desenvolve medicamentos novos a partir de suas plataformas de Inovação Incremental e Inovação Radical. A empresa faturou R\$ 2,7 bilhões em receita líquida em 2016, 15,1% acima de 2015, e investiu R\$ 203 milhões (7,5% da receita líquida) no conjunto de cinco diretorias que compõem o Núcleo de Inovação criado em 2015. Das cinco, três

As empresas participantes do SGC contribuem de várias formas, com recursos financeiros, passando pela doação de reagentes e moléculas, consultoria técnica, proposição de alvos de interesse e colaboração científica, como o caso do Aché. Quando o SGC, por meio de sua rede de colaboradores, consegue identificar uma molécula-sonda para um alvo biológico e este demonstre potencial terapêutico, as atividades de pesquisa seguintes passam a ser feitas de forma confidencial pelas empresas que venham a se interessar pelo alvo terapêutico, buscando desenvolver um fármaco para agir nesse alvo. Esse procedimento faz parte

das normas do SGC, que visa eliminar a redundância e desperdício de bilhões de dólares referentes às atividades de pesquisa com medicamentos.

A parceria entre o SGC-Unicamp e o Aché já desenhou e sintetizou mais de 100 moléculas visando a obtenção de sondas químicas específicas para duas quinases, VRK1 e PRP4. “Para cada quinase é necessário o teste de centenas ou até milhares de moléculas. Precisamos verificar se elas são específicas para a proteína e que modificações químicas precisam ser realizadas para atingir essa especificidade”, diz Guimarães. “Depois do desenvolvimento da sonda, a tarefa da empresa farmacêu-

EQUIPE DE PESQUISADORES

Confira alguns profissionais da equipe de P&D do Aché e suas respectivas instituições de formação acadêmica

Cristiano Ruch Werneck Guimarães, químico, diretor do Núcleo de Inovação Radical	Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ): graduação, mestrado e doutorado. Universidade Yale: pós-doutorado
Miller Nunes de Freitas, farmacêutico, farmacêutico bioquímico, diretor do Núcleo de Desenvolvimento Farmacotécnico e Analítico	Universidade de São Paulo (USP): graduação e doutorado
Carlos Eduardo Vitor, químico, gerente no Núcleo de Inovação Radical	Universidade Guarulhos (UnG): graduação Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC): mestrado
Alessandra Mascarello, química, coordenadora no Núcleo de Inovação Radical	UFSC: graduação, mestrado e doutorado. Universidade de Roma (Itália): doutorado e pós-doutorado.
Hatylas Azevedo, biomédico, coordenador no Núcleo de Inovação Radical	Universidade Federal de São Paulo (Unifesp): graduação USP: mestrado e doutorado
Elza Durham, biomédica, coordenadora no Núcleo de Inovação Radical	UFRJ: graduação e mestrado. USP: doutorado
Lisandra Pessa, farmacêutica, coordenadora no Núcleo de Inovação Radical	USP: graduação Universidade Estadual de Campinas (Unicamp): mestranda
Valquíria Arantes, farmacêutica, pesquisadora em Desenvolvimento Farmacotécnico	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG): graduação e mestrado

trabalham exclusivamente com Pesquisa e Desenvolvimento (P&D): Inovação Radical (descoberta de novos princípios ativos), Inovação Incremental (uso de novas tecnologias ou formulações de medicamentos já existentes) e Desenvolvimento Farmacotécnico e Analítico (transformação de um princípio ativo ou tecnologia em produto produzido em escala industrial). Existem ainda as diretorias de Desenvolvimento de Negócios, Alianças e Internacionalização e a Diretoria Médico-Científica. Participam do Núcleo de Inovação cerca de 300 pessoas. Desse total, 9%, ou 27 pessoas, possuem mestrado, doutorado ou pós-doutorado. Na Inovação Radical, coordenada por Cristiano Guimarães, dos 14 membros da equipe, 12 têm pós-graduação.

“As empresas farmacêuticas brasileiras que investem nessa área também têm um percentual que gira em torno de 7%. As grandes líderes globais desenvolvedoras e produtoras de medicamentos investem acima de 10% do faturamento em P&D. Antes dos genéricos, as brasileiras não passavam de 1% a 2% no máximo”, analisa Reinaldo Guimarães, vice-presidente da Associação Brasileira da In-

dústria de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (Abifina), que reúne empresas farmacêuticas brasileiras.

FITOTERÁPICO TÓPICO

A experiência de lançar um produto inédito e comercialmente bem-sucedido também contribuiu para essa nova fase do Aché. Foi em 2006, quando a empresa lançou o anti-inflamatório tópico Acheflan, um fitomedicamento produzido do óleo das folhas da erva-baleira (*Cordia verbenacea*), uma planta nativa da Mata Atlântica facilmente encontrada em quintais e campos. O Acheflan se tornou líder de mercado em prescrições desse segmento, com 27,6% de participação em 2016 e vendas de um pouco mais de 1 milhão de unidades, resultando em R\$ 30,3 milhões de faturamento no ano passado. Em segundo, com 14,78%, veio o Flexive, produzido pela Merck, um fitoterápico feito com confrei (*Symphytum officinale*). A exportação do Acheflan para Japão, Chile, México, Costa Rica, Equador e Peru representa 10% do faturamento do produto. O desenvolvimento do fitomedicamento contou com a parceria de pesquisadores da Unicamp e da Universidade Federal de Santa Catarina (*ver Pesquisa FAPESP nº 110*).

O Aché tem quase 20 projetos de inovação radical. Um deles, que está em fase mais adiantada, é destinado ao tratamento de vitiligo, uma doença autoimune

com manifestação dermatológica caracterizada pela perda de melanócitos e consequente despigmentação da pele. É um fitomedicamento que chegou ao final da fase pré-clínica, quando são feitos os testes *in vitro* e com animais. É produzido a partir da planta conhecida como gervão, do gênero *Stachytarpheta*, encontrada na região Nordeste do país. A empresa continuou os trabalhos iniciados na Universidade Federal da Paraíba (UFPB) depois de licenciar o uso da patente sobre o tratamento de vitiligo com a planta.

“Nossa expectativa é de que esse fitofármaco seja um novo marco para a inovação farmacêutica no Brasil”, afirma Stephani Savério, diretor do Núcleo de Inovação do Aché. Para que possa ser comercializado globalmente da forma mais eficiente possível nos principais mercados mundiais, a empresa está identificando um parceiro, uma outra empresa, para que faça parte do projeto ainda na fase clínica, quando são feitos os testes em seres humanos. “Desenvolvemos até a fase pré-clínica para demonstrarmos eficácia e segurança. Depois partimos para a busca de um parceiro que compartilhe os riscos e os altos investimentos inerentes a um desenvolvimento clínico global”, explica Savério. Os valores de uma fase clínica, com testes em humanos, variam em média de US\$ 50 milhões a centenas de milhões de dólares, dependendo da indicação terapêutica”, afirma Savério. ■



Diretores da área de inovação da empresa: Miller Freitas, Edson Bernes, Stephani Savério, Eduardo Motti e Cristiano Guimarães (da esq. para dir.)