



Descoberta de novos fármacos no contexto da interação universidade-empresa

Drug discovery in the context of university-industry interaction

Jean Leandro dos Santos^{1*}

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araraquara, SP, Brasil.

A pesquisa de novos fármacos é uma área estratégica para a independência e desenvolvimento científico e tecnológico do país. A falta de competências estabelecidas nessa área, nos torna frágeis e vulneráveis aos interesses comerciais externos, comprometendo as diretrizes norteadoras da constituição brasileira que visam garantir saúde à toda nossa população.

Uma simples análise da balança comercial brasileira na área de fármacos e medicamentos revelaria um preocupante desequilíbrio econômico, com maiores gastos em importação de insumos farmacêuticos e medicamentos, comparado à respectiva exportação. O fato de que a pesquisa de novos fármacos esta principalmente centrada nos países desenvolvidos, nos quais as principais indústrias farmacêuticas multinacionais estão sediadas, nos coloca em uma desconfortável posição de dependência externa. Por isso, nos últimos anos arcabouços legais foram estruturados para permitir o desenvolvimento da indústria nacional, como a Lei de Inovação Tecnológica (lei nº 10.973/2004), Lei do bem (lei nº 11.196/2005) e o Decreto n. 9.283/2018 (2018).

A inovação na área de fármacos e medicamentos é a força motriz para o rompimento desse vicioso ciclo de dependência externa. Especificamente para novos fármacos, a inovação em processos e/ou produtos são as mais representativas. Conveniu-se subdividi-las em incremental e radical (Tigre, 2014). As inovações incrementais são aquelas que conferem a um novo fármaco melhorias nas propriedades farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Já as inovações radicais, representam verdadeiras rupturas na forma de tratamento, uma vez que não possuem produtos com aparente grau de semelhança descritos no estado da técnica. Entre os exemplos de inovação radical é possível citar o clordiazepóxido (primeiro benzodiazepínico usado como hipnótico, e com maior segurança ao paciente quando comparado aos barbitúricos), omeprazol (primeiro antiulceroso atuando por meio da inibição da bomba prótonica), celecoxibe (primeiro antiinflamatório inibidor seletivo da ciclooxigenase-2), sildenafil (primeiro fármaco inibidor de fosfodiesterase-5 usado por via oral para tratamento de disfunção erétil), entre outros.

Do ponto de vista comercial, as inovações radicais proporcionam às indústrias farmacêuticas maiores faturamentos, e são, por isso, uma das motivações para

pesquisa e desenvolvimento (P&D). Apesar das vantagens da inovação radical, no período de 1996-2007, foi observado decréscimo geral no número de novos fármacos descobertos, o que convencionou-se denominar ‘crise da inovação’.

Historicamente, a P&D na indústria farmacêutica era completamente internalizada (*‘in house’*), fato que se modificou com a crise. Dessa forma, surgiram oportunidades relacionadas a um novo tipo de inovação, denominada inovação aberta (*‘open innovation’*). Neste novo modelo, parcerias externas agregariam novos conhecimentos e tecnologias alavancando o setor de P&D. Fato, é que no período entre 2007-2017, houve aumento no número de novos fármacos descobertos, e ampla expansão do mercado de biofármacos. Parte deste sucesso, decorre do modelo de inovação aberta, que possui como um dos principais colaboradores a academia (Frearson & Wyatt, 2010).

Diversos exemplos de novos fármacos foram descobertos através de parcerias envolvendo indústria farmacêutica e a academia. Entre estes é possível citar: vorinostat, darunavir, raltitrexede, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina, valrubicina, carboplatina, temozolamida, dexrazoxano, pemetrexede, zidovudina, entre outros. Mesmo no Brasil, fruto da Lei de Inovação, a colaboração entre indústria e academia tem permitido a descoberta de novos fármacos. Um exemplo de inovação oriundo do laboratório Cristália é o dímero do carbonato de lodelafila, usando para tratamento de disfunção erétil, que contou com a colaboração de pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas nos ensaios pré-clínicos e clínicos (Fase 1) (Toque et al., 2008; Mendes et al., 2012).

Outro exemplo de interação frutífera com a universidade, originada da inovação de processo, foi o desenvolvimento do medicamento anestésico denominado Novabupi[®]. Este foi desenvolvido através da interação entre o laboratório farmacêutico Cristália e o grupo de pesquisa da professora Maria d.os Prazeres Barbalho Simonetti pertencente à Universidade de São Paulo. Na patente depositada em co-titularidade, um processo para enriquecimento enantiomérico da bupivacaína permitiu o desenvolvimento de um produto contendo 75% do eutômero levobupivacaína, ao invés da comercialização da mistura racêmica, diminuindo assim, os efeitos adversos como as arritmias cardíacas (Sudo et al., 2001).

Estudo realizado por DiMasi e colaboradores mostrou que, no período de 1990 a 1999, a indústria farmacêutica era responsável por 93.3% da inovação, enquanto as universidades contribuíam com apenas 3.5% e o setor público/governo

*Autor correspondente: jean.santos@unesp.br

com 3.2%. Uma análise do período de 1998 a 2007 mostrou que dos 252 fármacos e biofármacos descobertos, cerca de 24% tiveram participação ativa e direta das universidades. Estes dados confirmam a importância da universidade nos últimos anos, contribuindo com P&D por meio do modelo de inovação aberta (Dimasi et al., 2003; Kneller, 2010; Pammolli et al., 2011).

As vantagens para o setor industrial decorrentes da interação com academia são traduzidas diretamente no aumento de novos produtos gerados, e crescimento econômico da empresa. Considerando a brevidade da existência da Lei de Inovação, arestas ainda precisam ser aparadas decorrentes da interação empresa-universidade. Dificuldades como a morosidade no estabelecimento de convênios e acordos, ausência de laboratórios certificados e validados no meio acadêmico, velocidade da pesquisa, interesse acadêmico por temas considerados de 'valor mercadológico' para as empresas, políticas de proteção da propriedade intelectual, burocracias, entre outros, são exemplos de fatores que dificultam a interação academia-empresa.

Por outro lado, para as universidades a pesquisa em colaboração com empresas pode contribuir com recursos financeiros oriundos de 'royalties' ou licenciamentos de produtos, financiamento de pesquisas, formação mais qualificada e com potencial direto para ser absorvido pela indústria, maior organização e eficácia nos processos com focos definidos, celeridade na pesquisa, formação de recursos humanos com melhor experiência profissional, alinhamento das temáticas de pesquisa, entre outros. Obviamente, discussões sobre os vieses de manter um interesse comum em um determinado tema podem ser levantadas, trazendo à tona as principais vantagens e as desvantagens desse alinhamento. Mas o fato, é que esta questão já é uma realidade em países como os Estados Unidos, onde interesses comuns entre a universidade e empresa são encontrados na área dos fármacos antineoplásicos.

Dessa forma, o modelo de interação universidade-empresa se estabeleceu nos últimos anos por meio do processo de inovação aberta, e trouxe à ambas partes benefícios e pontos a serem trabalhados. Somente através de uma parceria sólida e fortalecida entre universidade-empresa, estruturação da indústria farmoquímica nacional e políticas destinadas ao setor, será possível vencer as barreiras e limitações da pesquisa de novos fármacos no país. Quando resolvido, este entrave garantirá soberania e independência do país em relação ao mercado externo, e possibilitará melhorias à saúde de nossa população.

REFERÊNCIAS

- Brasil. Lei n. 10.973, de 02 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. Diário Oficial da União; Brasília; 3 dez. 2004.
- Brasil. Lei nº. 11.196, de 21 de novembro de 2005. Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica;
- altera o Decreto-Lei nº 288, de 28 de fevereiro de 1967, o Decreto nº 70.235, de 6 de março de 1972, o Decreto-Lei nº 2.287, de 23 de julho de 1986, as Leis nºs 4.502, de 30 de novembro de 1964, 8.212, de 24 de julho de 1991, 8.245, de 18 de outubro de 1991, 8.387, de 30 de dezembro de 1991, 8.666, de 21 de junho de 1993, 8.981, de 20 de janeiro de 1995, 8.987, de 13 de fevereiro de 1995, 8.989, de 24 de fevereiro de 1995, 9.249, de 26 de dezembro de 1995, 9.250, de 26 de dezembro de 1995, 9.311, de 24 de outubro de 1996, 9.317, de 5 de dezembro de 1996, 9.430, de 27 de dezembro de 1996, 9.718, de 27 de novembro de 1998, 10.336, de 19 de dezembro de 2001, 10.438, de 26 de abril de 2002, 10.485, de 3 de julho de 2002, 10.637, de 30 de dezembro de 2002, 10.755, de 3 de novembro de 2003, 10.833, de 29 de dezembro de 2003, 10.865, de 30 de abril de 2004, 10.925, de 23 de julho de 2004, 10.931, de 2 de agosto de 2004, 11.033, de 21 de dezembro de 2004, 11.051, de 29 de dezembro de 2004, 11.053, de 29 de dezembro de 2004, 11.101, de 9 de fevereiro de 2005, 11.128, de 28 de junho de 2005, e a Medida Provisória nº 2.199-14, de 24 de agosto de 2001; revoga a Lei nº 8.661, de 2 de junho de 1993, e dispositivos das Leis nºs 8.668, de 25 de junho de 1993, 8.981, de 20 de janeiro de 1995, 10.637, de 30 de dezembro de 2002, 10.755, de 3 de novembro de 2003, 10.865, de 30 de abril de 2004, 10.931, de 2 de agosto de 2004, e da Medida Provisória nº 2.158-35, de 24 de agosto de 2001; e dá outras providências. Diário Oficial da União; Brasília; 22 nov. 2005.
- Brasil. Decreto n. 9.283, de 07 de fevereiro de 2018. Estabelece medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional. Diário Oficial da União; Brasília; 8 fev. 2018.
- Dimasi J, Hansen R, Grabowski H. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ.* 2003;22(2):151-85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-6296\(02\)00126-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-6296(02)00126-1). PMID:12606142.
- Frearson J, Wyatt P. Drug discovery in academia- the third way? *Expert Opin Drug Discov.* 2010;5(10):909-19. <http://dx.doi.org/10.1517/17460441.2010.506508>. PMID:20922062.
- Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(11):867-82. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3251>. PMID:21031002.
- Mendes GD, Santos HO Fo, Pereira AS, Mendes FD, Ilha JO, Alkharfy KM, De Nucci G. A Phase I clinical trial of lodenafil carbonate, a new phosphodiesterase Type 5 (PDE5) inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(12):896-906. <http://dx.doi.org/10.5414/CP201624>. PMID:23073140.
- Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(6):428-38. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3405>. PMID:21629293.

Sudo RT, Simonetti MPB, Russo VFT, Russo EMS, inventores; Cristália Produtos Químicos, cessionário. Process of making racemic bupivacaine's enantiomers, levobupivacaine's pharmaceutical compositions, levobupivacaine's pharmaceutical compositions formulated on its free base form and its pharmaceutical acceptable salts and use of levobupivacaine's pharmaceutical compositions formulated on its free base form. Patent WO 01/76599A1. 2001 Apr. 5.

Tigre PB. Gestão da inovação: uma abordagem estratégica, organizacional e de gestão de conhecimento. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. 296 p.

Toque HA, Teixeira CE, Lorenzetti R, Okuyama CE, Antunes E, De Nucci G. Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. *Eur J Pharm.* 2008;591(1-3):189-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.055>. PMID:18593576.