

# CRID

CENTER FOR RESEARCH IN INFLAMMATORY DISEASES



# Estratégias para desenvolvimento de fármacos e biofármacos

Prof. Fernando de Queiroz Cunha  
FMRP, USP

# Questão para análise

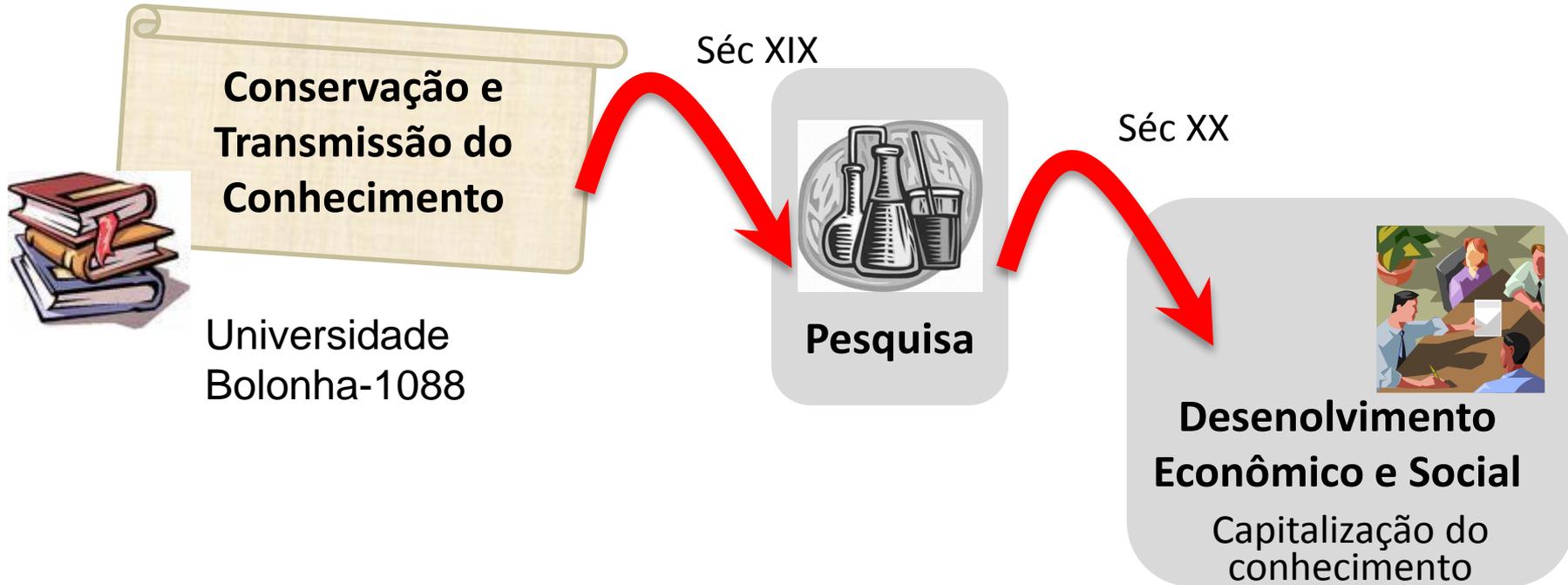
**Por que o Brasil não produz fármacos e biofármacos relevantes?**

# Apesar disto

- Sucesso em outras áreas, por exemplo: agricultura e aeronáutica.
- Existe significativo número de cientistas nas áreas associadas a produção de medicamentos , os quais são reconhecidos internacionalmente
- Relevante produção científica na área.
- Relevante mercado consumidor (sexto do mundo)
- Presença no país das principais indústrias farmacêuticas.
- **Para contextualizar a discussão farei**
  - ***Histórico do desenvolvimento tecnológico mundial com ênfase na área medicamentos***

# Revoluções Acadêmicas

## Evolução do papel da Universidade



### Conceito da Universidade Empreendedora

A academia adquire um papel fundamental na inovação tecnológica, materializado na associação com o setor industrial inovador. **Ressalta-se que a Universidade não substitui as empresas na produção de fármacos**

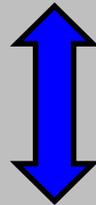


# Pesquisa e Desenvolvimento

- A partir de meados do século passado o desenvolvimento tecnológico de alto valor agregado passou a ser diretamente dependente do desenvolvimento científico.
- Assim, atualmente não existe **desenvolvimento tecnológico importante sem capacidade de fazer ciência**.
- Ou seja, fazer ciência garante a prerrogativa de inovação tecnológica de valor agregado, e por conseguinte mais riquezas, as quais **podem** melhorar a qualidade de vida das populações.

# Classificação geral dos Projetos de Pesquisa- versão atualizada

1) Pesquisa orientada para a descoberta do conhecimento.  
(Blue-sky research)



2) Pesquisa orientada para desenvolvimento tecnológico.  
(Target research)

# The drug discovery process...



---

...is completely scientific-based !.

# Pesquisa e Desenvolvimento

- Como consequência as principais empresas passaram a criar centros de pesquisas básicas;
- **No entanto, os altos custos envolvidos nas pesquisas científicas estavam inviabilizando o desenvolvimento tecnológico das empresas. Solução? :**

# Pesquisa e Desenvolvimento

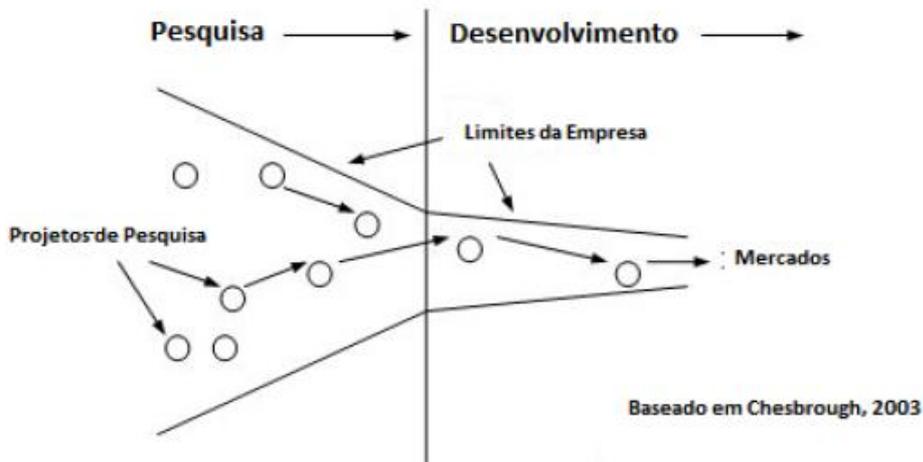
**Solução:** Nas últimas décadas, o conhecimento *científico relevante* passou a ser, em grande parte *produzido nas Universidades* e ***transferido*** para o setor produtivo (privado ou público) onde ocorre (ou deveria ocorrer) o desenvolvimento tecnológico inovador.

# Pesquisa, Desenvolvimento e Investimento

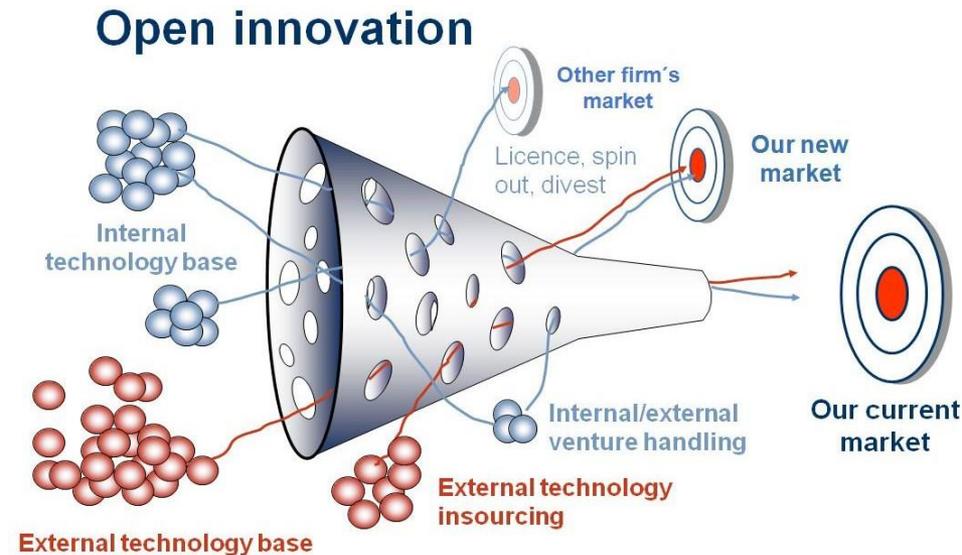
- Para que ocorra o desenvolvimento tecnológico, os conhecimentos científicos necessitam ser adaptados e ampliados por pesquisas tecnológicas que ocorrem primordialmente nos laboratórios industriais;
- Ou seja, transferência de conhecimento da Universidade para a Indústria não se dá por “*motu proprio*”. Esta transferência de conhecimentos requer a *pesquisa industrial* inovadora
- Os elos reais da transferência tecnológica são **os pesquisadores acadêmicos e os que trabalham laboratórios industriais. Jamais os diretores ou profissionais de marketing .**

# Modelos de Inovação

## Modelo de Inovação Fechado



## Modelo de Inovação Aberto



Comparação dos preços de substâncias selecionados com os de algumas “*commodities*” tradicionais para o consumidor final

<b>Commodity</b>	<b>Dólares (1 kg ou 1 litro)</b>
Adalimumabe (artrite reumatoide)	62.000.000
Hormônio de crescimento humano	26.000.000
Eculizimabe (hemoglobinúria)	22.000.000
Taxol (câncer)	13.000.000
Cocaína	250.000
Ouro	100.000
Tenofovir (HIV)	6.000
Café	200
Petróleo (gasolina)	1,5

Fonte: adaptado de *The Commercial Use of Biodiversity* (Revista Exame, 739 de 02/05/2001). Preços ao consumidor final, estimados em Reais para 2012 e corrigidos pela cotação do dolar de R\$2,00

# Conclusões parciais

Para produção de fármacos relevantes é necessário:

- Priorizar pesquisa experimental, que dependente de: a) financiamento significativo e estável; b) recursos humanos bem formados
- Núcleos de pesquisas tecnológicas no setor produtivo, constituído com presença de cientistas experientes.

# Interação Universidade - Empresa

## Contribuições para as Universidades:

- Melhoria do ensino
- Desafios trazidos pela sociedade
- Atualização de curriculum e temas de pesquisa
- Experiência prática aos alunos
- Aporte de recursos para pesquisa



## Contribuições para as Empresas

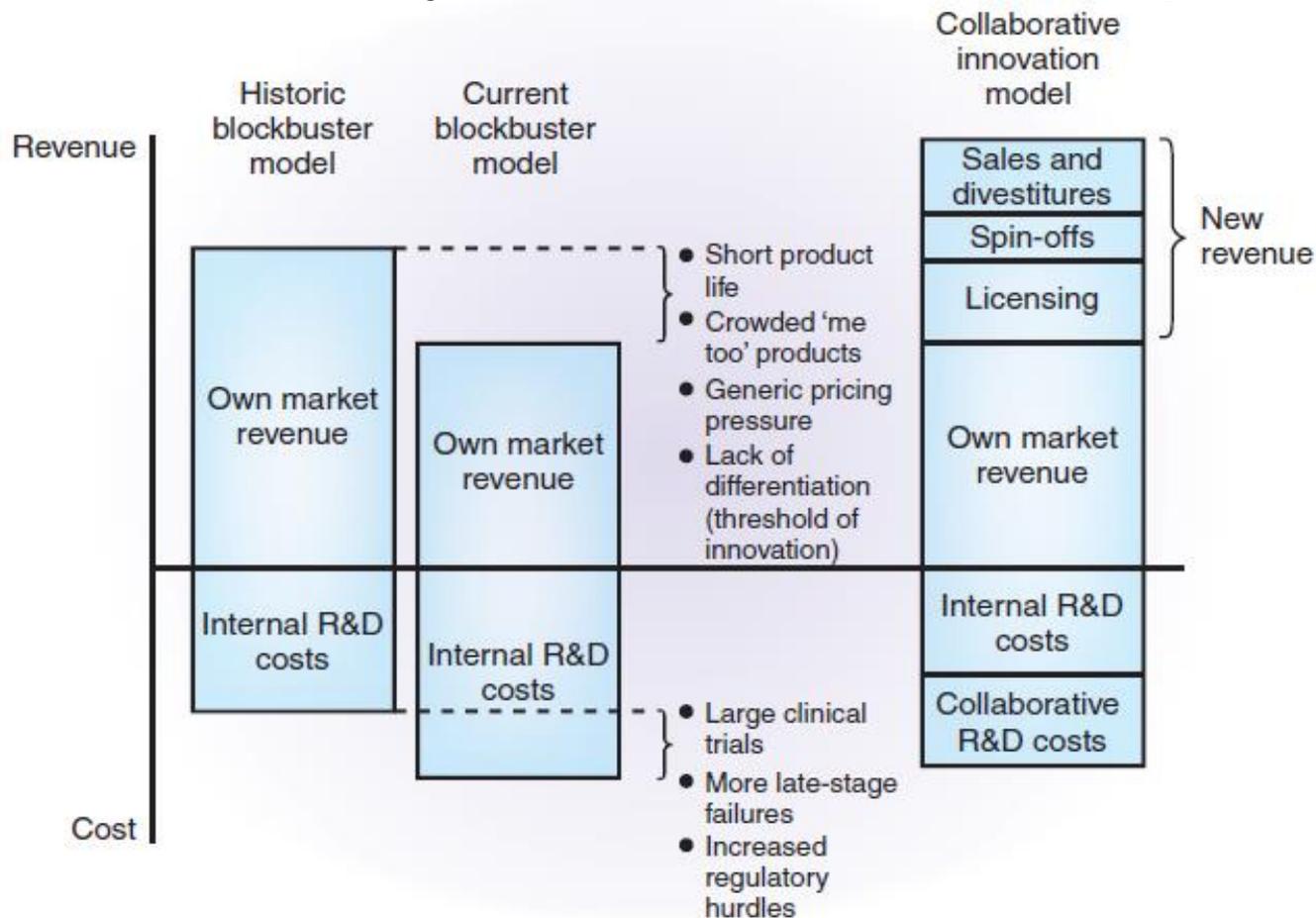
- Acesso ao conhecimento científico
- Estímulo à Inovação
- Identificação de talentos
- Redução de custos e riscos de P&D



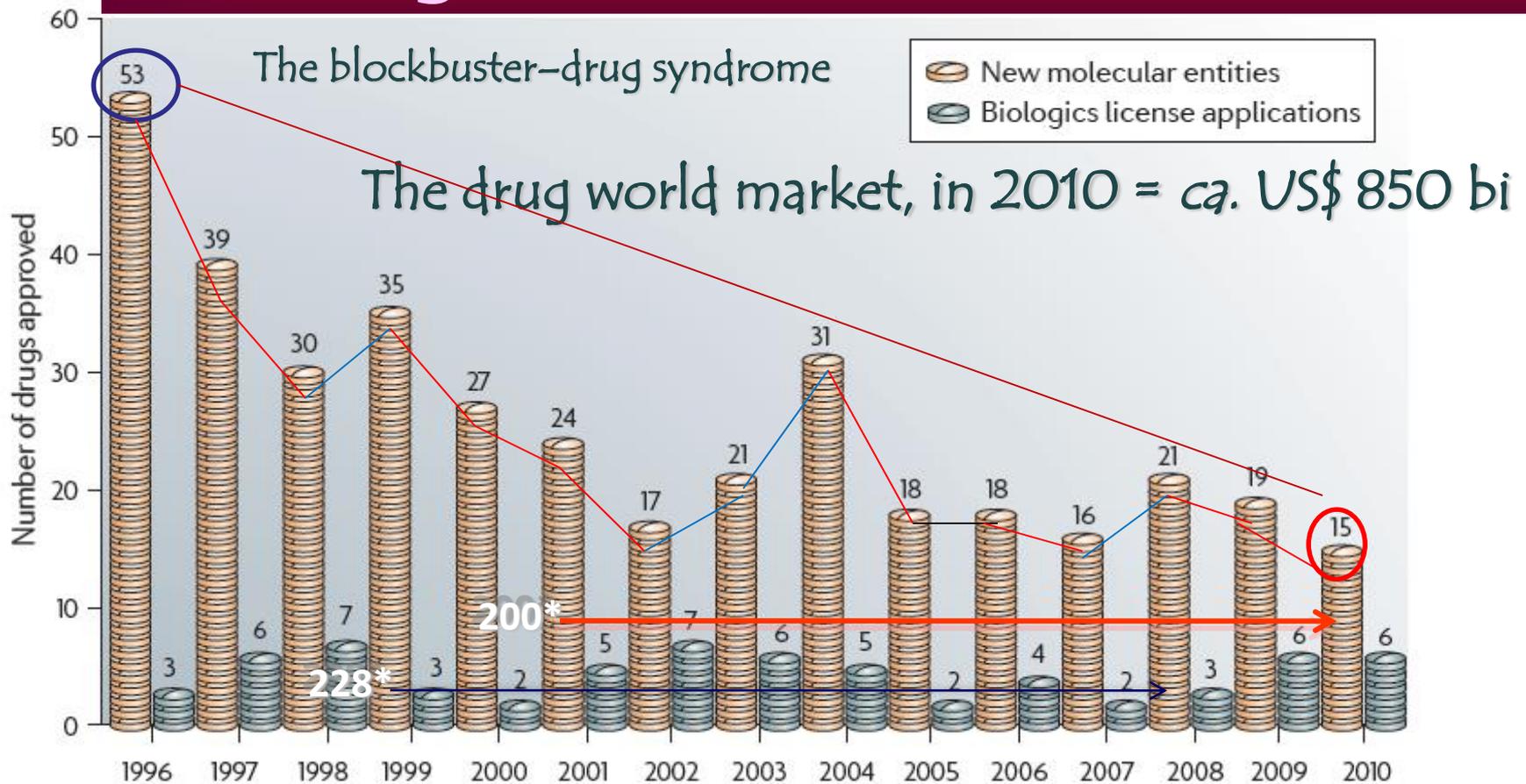
# Panorama do setor de P&D da indústria farmacêutica

Modelo de Inovação Fechado

Modelo de Inovação Aberto



# The Big Pharma innovation crisis...

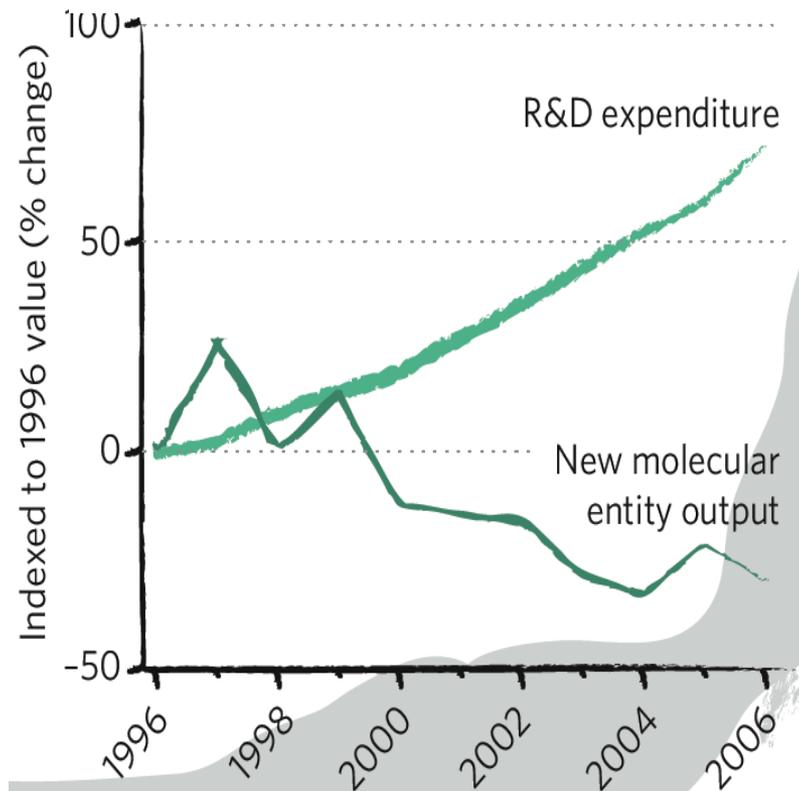


\* A. Mullard, 2010 FDA drug approvals, *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 82.

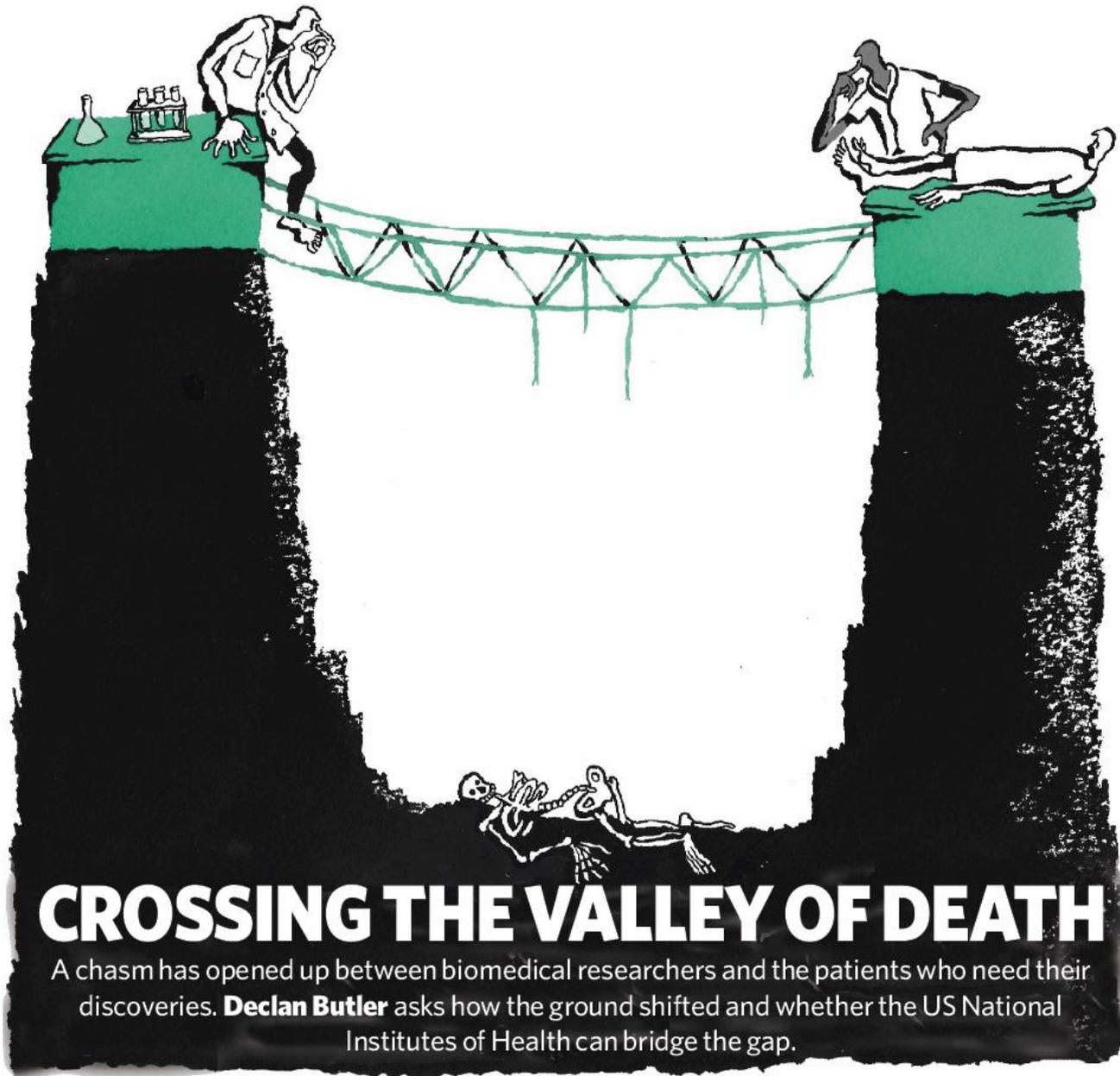
“In the 10-year period between 1999 and 2008, the FDA approved 183 small-molecule drugs...”\*

\* D Swinney & J Anthony, How were new medicines discovered? *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 507.

# Pharmaceutical industry spending and output



Source: NIH; CMR International & IMS Health



# CROSSING THE VALLEY OF DEATH

A chasm has opened up between biomedical researchers and the patients who need their discoveries. **Declan Butler** asks how the ground shifted and whether the US National Institutes of Health can bridge the gap.

# Possíveis explicações para a realidade do setor de P&D na área de fármacos e bio-fármacos

- Exigências rigorosas referentes estudos toxicológicos e clínicos
- Processos regulatórios rígidos e lentos
- Expectativas de altos retornos por parte dos acionistas.
- Queda na capacidade empreendedora e de inovação.
- Quebra de patentes dos medicamentos.
- Aumento da concorrência (genéricos, “me too”)

**Concomitante com a reorientação da indústria farmacêutica, iniciou-se a reorganização da pesquisa biomédica**

## Medicina Translacional

Objetiva a transferência do conhecimento da pesquisa básica para a criação de novos métodos para prevenir, diagnosticar e tratar as doenças.

Além disto, a partir de problemas clínicos criar hipóteses, para serem testadas e validadas em laboratórios de pesquisa básica.

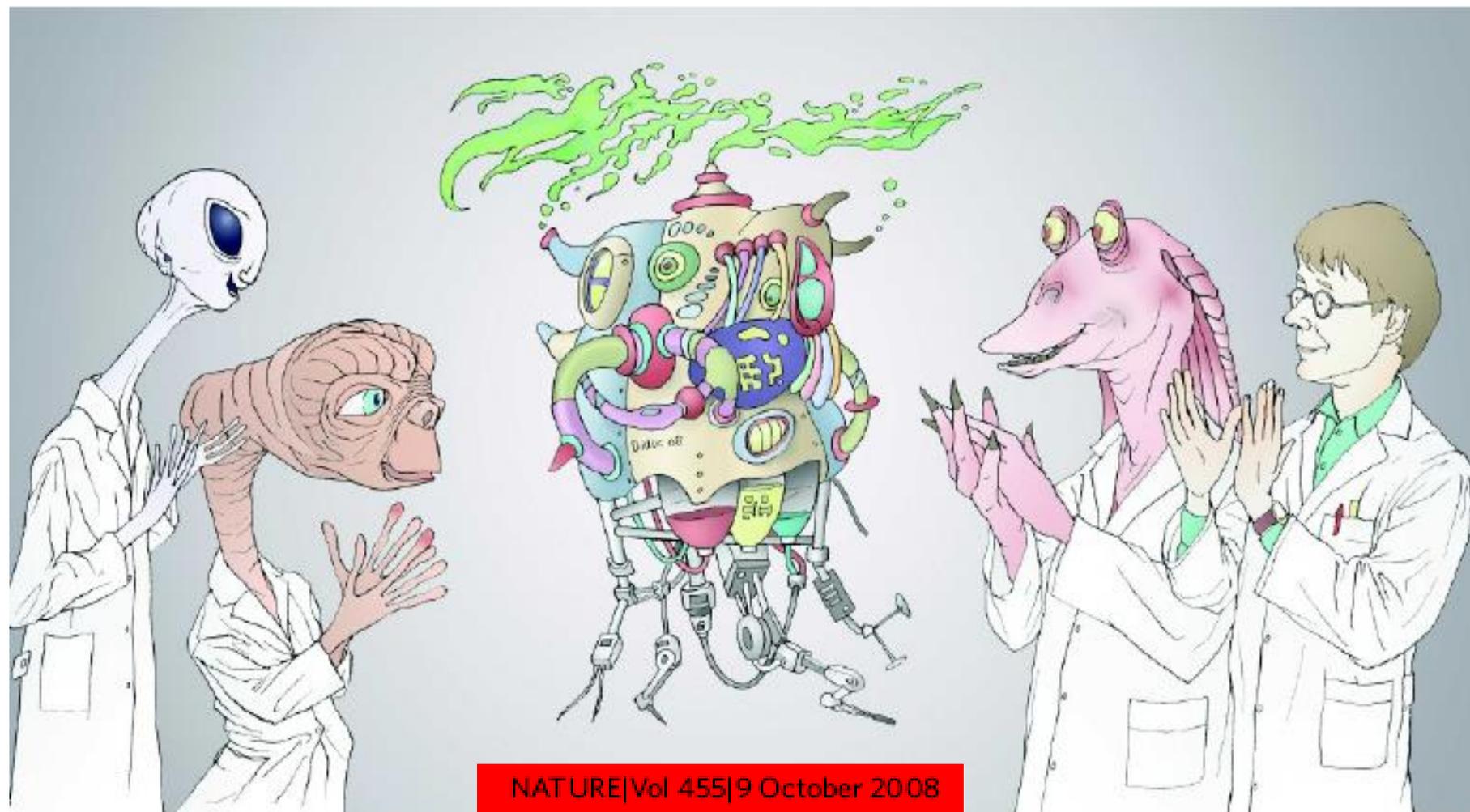
Bancada  $\Rightarrow$  Leito                      e      Leito  $\Rightarrow$  Bancada



Science  
**Translational  
Medicine**

Online issue 14 October 2009

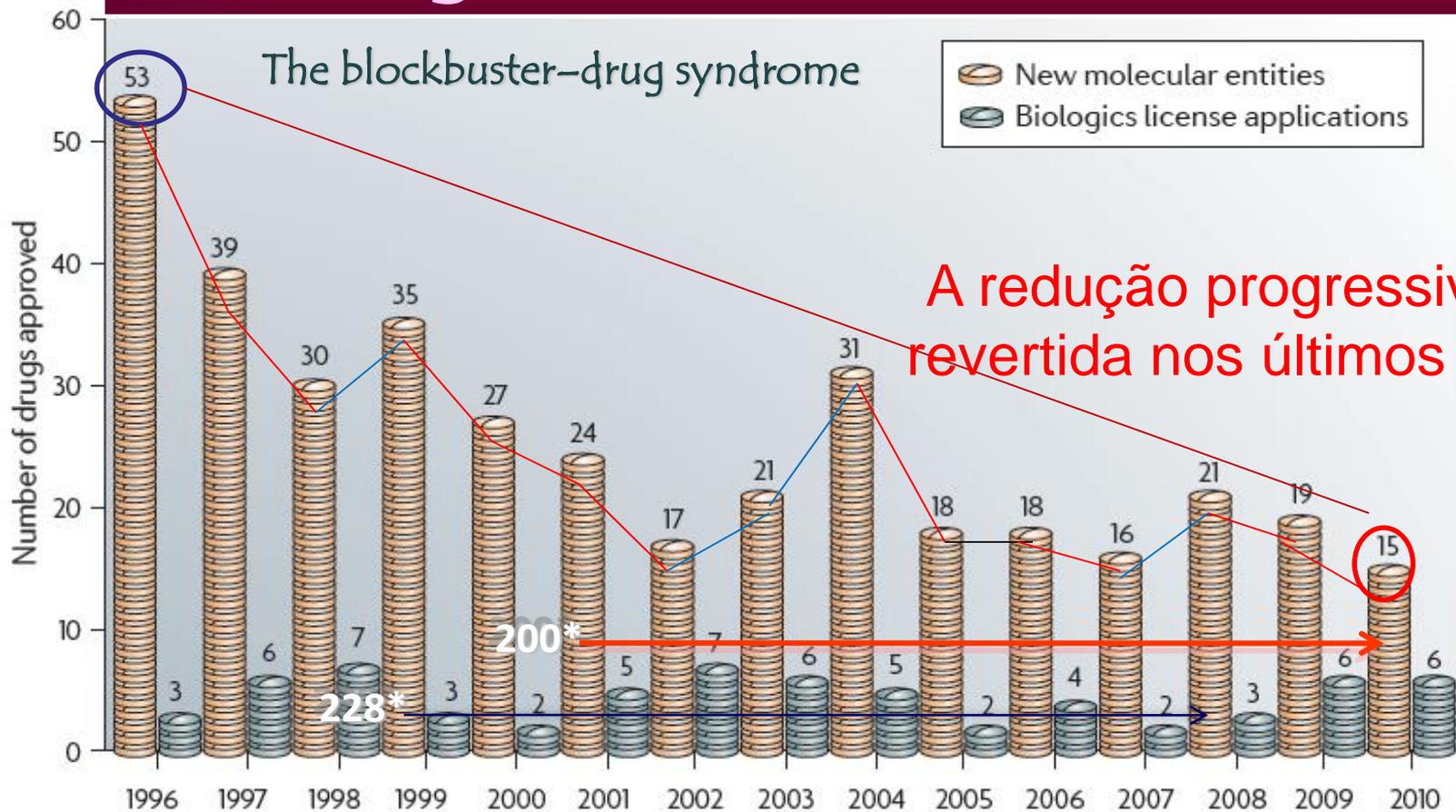
# *Sobre a interdisciplinaridade...*



NATURE|Vol 455|9 October 2008

O ensino & pesquisa interdisciplinares exigem posturas inovadoras

# The Big Pharma innovation crisis...



A redução progressiva foi revertida nos últimos anos.



\* A. Mullard, 2010 FDA drug approvals, *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 82.

“In the 10-year period between 1999 and 2008, the FDA approved 183 small-molecule drugs...”\*

\* D Swinney & J Anthony, How were new medicines discovered? *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 507.

# Qual é a realidade no Brasil na área de medicamentos?

- Mercado consumidor importante: Exemplo de 2004-2011, o mercado de medicamentos saiu de 11<sup>a</sup> para 6<sup>a</sup> posição (atrás de USA, Japão, China, Alemanha e França)
- Somente compras SUS próximo de 8.5 bilhões ano. Maior comprador individual de medicamentos do mundo
- Existe competência científica em várias universidades nas áreas envolvidos com desenvolvimento de medicamentos.
- Maioria das companhias farmacêuticas estão instaladas no país.
- No entanto, **ainda é insipiente** a cultura de pesquisa tecnológica na indústria farmacêutica. Idem em relação as interações entre as universidades e setor produtivo.

## **Neste contexto: Por que o Brasil não produz medicamentos relevantes?**

- Falta um projeto bem estruturado envolvendo Estado, Universidades e o Setor Produtivo, objetivando produção de fármacos e biofármacos no Brasil;
- Cada ator deve ter suas atividades claramente explicitadas. A falta de execução das atividades contratadas necessita ter consequências

# **Tópicos a serem considerados na preparação do projeto**

- Financiamento estável e por longo prazo para formação de grupos de pesquisa envolvidos com descobrimento de fármacos e biofármacos;
- Idem para formação de recursos humanos para área
- Financiamento para indústria química e farmoquímica
- A indústria farmacêutica necessita estruturar grupos de pesquisas tecnológicas semelhantes aos existentes nas matrizes.

# Tópicos a serem considerados na preparação do projeto

- Agencias regulatórias eficientes com marcos regulatórios claros (ANVISA, INPI, Alfandega, etc)
- **Rapidez** nas análises
- *Associar a política de compras do SUS ao projeto*

*As políticas de ciência e tecnologia  
Devem ser sempre uma mistura de  
Realismo e Idealismo.*

**Chris Freeman (1921-2010)**

Pai do conceito de sistema nacional de  
inovação

# Acknowledgments

FMRP/USP



# Governo: Obrigações gerais

## **Financiamento significativo e estável:**

- Formação de recursos humanos nas diversas áreas envolvidas com descobrimento de drogas, incluindo pesquisa translacional;
- Pesquisas nas diversas áreas necessárias para descobrimento de drogas;
- Agencias regulatórias eficientes com marcos regulatórios claros e rapidez e rigidez nas análises (ANVISA, INPI, alfandega, etc)
- Associar a política de compras do SUS ao projeto

# Universidades

- Formar os recursos humanos necessários
- Desenvolver projetos de pesquisa nas diversas áreas envolvidas com descobrimento de drogas
- Desenvolver parcerias com o setor produtivo

# Setor Produtivo

- Estruturar grupos de pesquisas tecnológicas semelhantes aos existentes nas matrizes.
- Priorizar pesquisas no Brasil
- Desenvolver parcerias com as Universidades

# Acknowledgments

FMRP/USP



# Exemplo de sucesso

1, Criação da FAPESP em 1960: Recebe 1% das receitas estaduais. Soma-se a isto o fato que a FAPESP recebeu uma doação de U\$2.7 milhões para formar um patrimônio rentável.

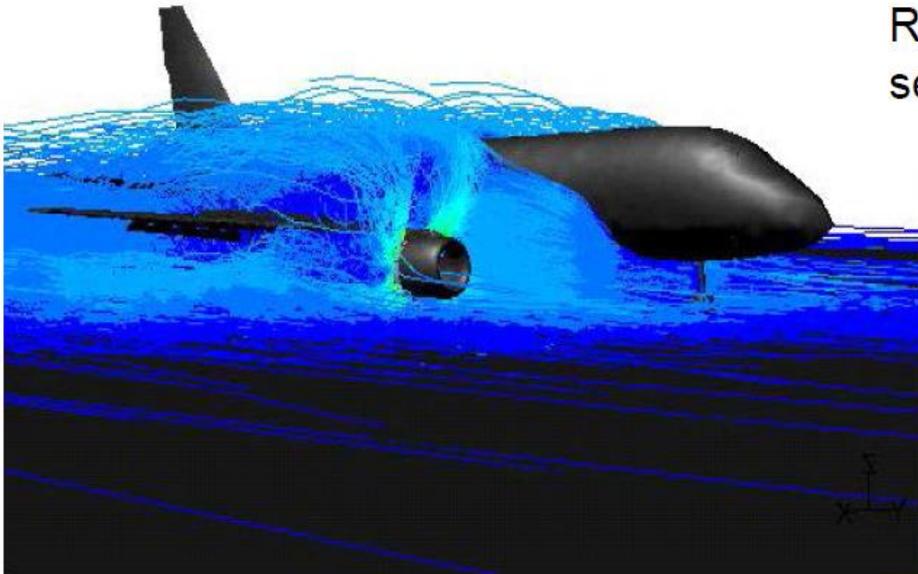
A FAPESP financia projeto de longo prazo (ex: CEPIDs)

2. Criação das Universidades Estaduais do Estado de SP: USP (1934), Unicamp (1962) e Unesp (1976). Recebem 9.8% das receitas estaduais.

# *Embraer-FAPESP: R&D to build an innovative jet*

Computational Fluid Dynamics (CFD)  
simulation and tests

Research co-funded by FAPESP, involving  
several universities



**Tabela 1. Composição do dispêndio em P&D no estado de São Paulo em 2001 e em 2011, com os valores absolutos em R\$ de 2011 corrigidos pelo IGP-DI. (Fonte: Indicadores FAPESP de C&T&I)**

	2001			2011		
	MR\$ 2011	%	% do PIB	MR\$ 2011	%	% do PIB
<b>Total</b>	<b>14.219,4</b>	<b>100%</b>	<b>1,4%</b>	<b>22.042,7</b>	<b>100%</b>	<b>1,6%</b>
<b>Dispêndio Público</b>	<b>5.731,9</b>	<b>40%</b>	<b>0,6%</b>	<b>8.047,4</b>	<b>37%</b>	<b>0,6%</b>
Federal	1.779,2	13%	0,2%	2.964,6	13%	0,2%
Estadual	3.952,6	28%	0,4%	5.082,8	23%	0,4%
<b>Dispêndio Privado</b>	<b>8.487,5</b>	<b>60%</b>	<b>0,8%</b>	<b>13.995,3</b>	<b>63%</b>	<b>1,0%</b>
P&D Empresas	8.333,1	59%	0,8%	13.491,7	61%	1,0%
IES Particulares	154,4	1%	0,01%	503,6	2%	0,04%

**Tabela 3. Dispêndio em P&D nos principais estados. (Fonte: Indicadores MCTI de C&T)**

Estado	Dispêndio Estadual em P&D, 2011 (MR\$)	% do total	PIB per capita 2008 (R\$)
<b>Dispêndio Estadual Total em P&amp;D</b>	<b>8.598,4</b>	<b>100%</b>	
São Paulo	6.267,3	73%	24.457
Rio de Janeiro	599,3	7%	21.621
Paraná	438,0	5%	16.928
Minas Gerais	336,0	4%	14.233
Santa Catarina	201,1	2%	20.369
Bahia	195,8	2%	8.378
Demais estados	559,9	7%	11.979

**Recursos públicos estaduais**

# Results can be, and are, published

International Journal for Numerical Methods in Fluids [Explore this journal >](#)

Research Article

## Adaptive mesh refinement and coarsening for aerodynamic flow simulations

Leonardo Costa Scalabrin, João Luiz F. Azevedo 

First published: 14 May 2004 [Full publication history](#)

DOI: 10.1002/fld.731 [View/save citation](#)

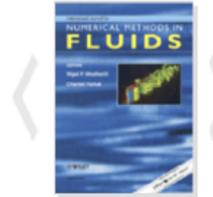
Cited by: 3 articles [Refresh](#) [Citing literature](#)



[Funding Information](#)

### Abstract

A new mesh refinement technique for unstructured grids is discussed. The new technique presents the important advantage of maintaining the original grid skewness, thanks to the capability of handling hanging nodes. The paper also presents an interpretation of MacCormack's method in an unstructured grid context. Results for a transonic convergent-divergent nozzle, for a convergent nozzle with a supersonic entrance and for transonic flow over a NACA 0012 airfoil are presented and discussed. Copyright © 2004 John Wiley & Sons, Ltd.



[View issue TOC](#)  
Volume 45, Issue 1  
10 August 2004  
Pages 1107-1122

## Navier–Stokes-Based Study into Linearity in Transonic Flow for Flutter Analysis

Roberto G. A. Silva,\* Olympio A. F. Mello,<sup>†</sup>  
and João L. F. Azevedo<sup>‡</sup>  
*Centro Técnico Aeroespacial,  
12228-904 São José dos Campos SP, Brazil*

### Introduction

**I**T has been known for quite some time<sup>1</sup> that transonic flow conditions are critical for flutter, with the flutter dynamic pressure being substantially reduced for Mach numbers near unity, in a phenomenon usually termed as “transonic dip.”<sup>2</sup> The severity of

# AREA DE SAÚDE

1. EXISTEM EXEMPLOS DE SUCESSO

2. NO ENTANTO, NÃO TEMOS NENHUMA  
“BLOCKBUSTER DRUG” PRODUZIDA NO BRASIL  
(ainda)

# Obrigado

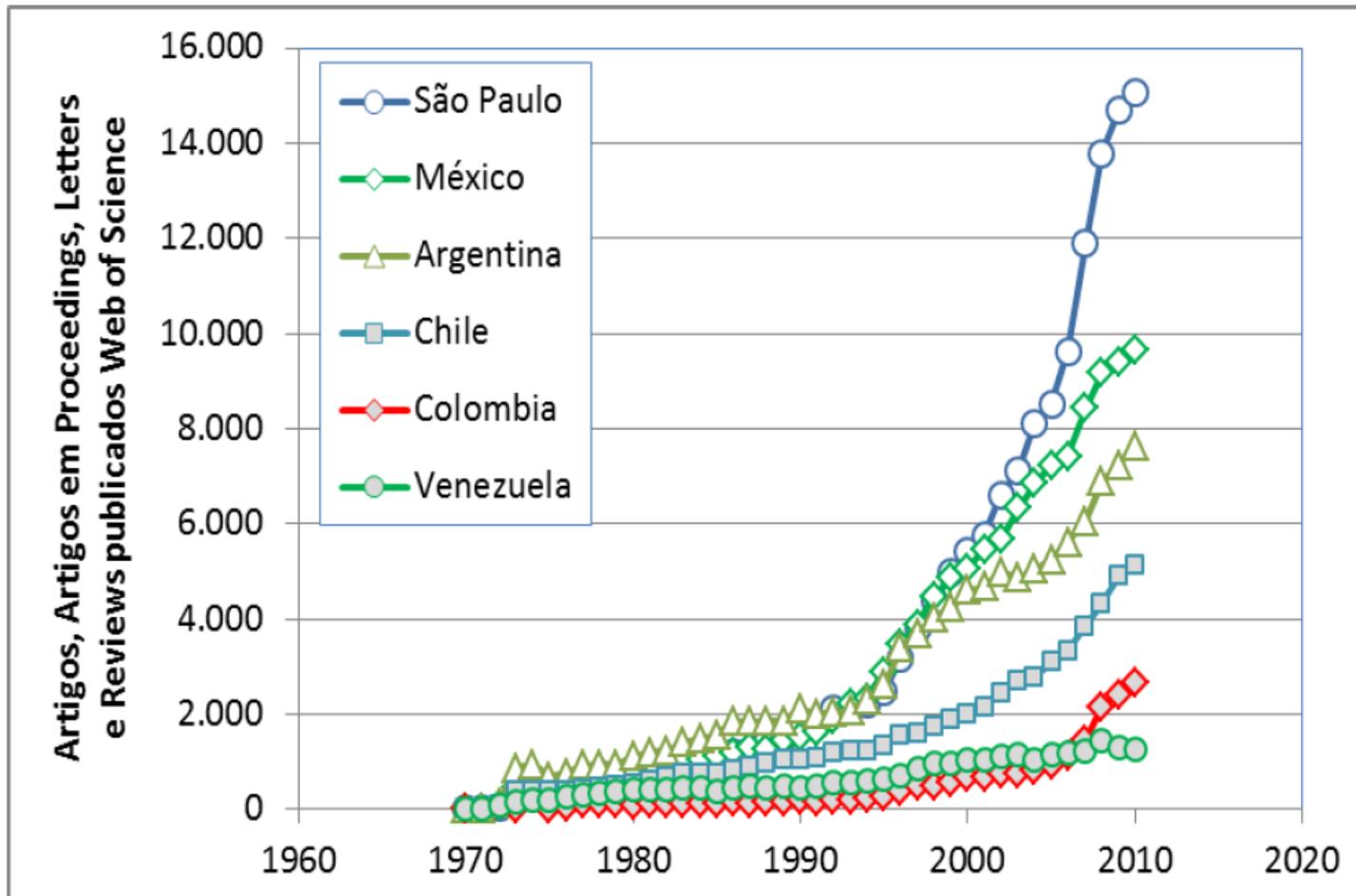
e-mail: [fdqcunha@fmrp.usp.br](mailto:fdqcunha@fmrp.usp.br)



**Q&A** Francis Collins

# The bridge between lab and clinic

# *São Paulo creates more articles than any country in Latin America*



# *Ideas might start as abstractions*



Pergamon

*Int. Comm. Heat Mass Transfer*, Vol. 28, No. 7, pp. 963–972, 2001  
Copyright © 2001 Elsevier Science Ltd  
Printed in the USA. All rights reserved  
0735-1933/01/\$–see front matter

**PII: S0735-1933(01)00300-1**

## **UNSTEADY HEAT CONDUCTION IN 3D ELLIPTICAL CYLINDERS**

M.S. Ferreira and J.I. Yanagihara  
Department of Mechanical Engineering  
Polytechnic School – University of São Paulo  
São Paulo, SP 05508-900, Brazil

### **ABSTRACT**

The main purpose of this paper is to present a numerical calculation procedure for transient heat conduction in a 3D elliptical cylinder. A non-orthogonal analytical transformation converting an elliptical cylinder into a parallelepiped was developed. The finite-volume method was applied to the transformed partial differential equations. The resulting algebraic equations were solved by a technique similar to the alternating-direction-implicit scheme.

# ...then evolve into a concrete idea that industry can recognize...



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

International Communications in Heat and Mass Transfer

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ichmt](http://www.elsevier.com/locate/ichmt)



## A transient three-dimensional heat transfer model of the human body<sup>☆</sup>

M.S. Ferreira<sup>a</sup>, J.I. Yanagihara<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Mechanical Engineering, FEJ (Fundação Educacional Inaciana), São Bernardo do Campo, Brazil

<sup>b</sup> Department of Mechanical Engineering, Polytechnic School, University of São Paulo, Av. Prof. Mello Moraes, 2231, 05508-900, São Paulo, SP, Brazil

### ARTICLE INFO

Available online 16 April 2009

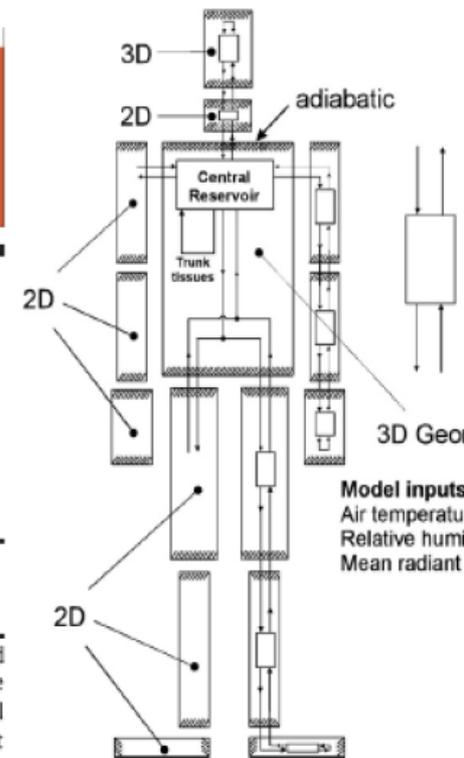
#### Keywords:

Human body thermal model  
Human thermal system  
Bio-heat transfer  
Thermoregulation  
Thermal comfort

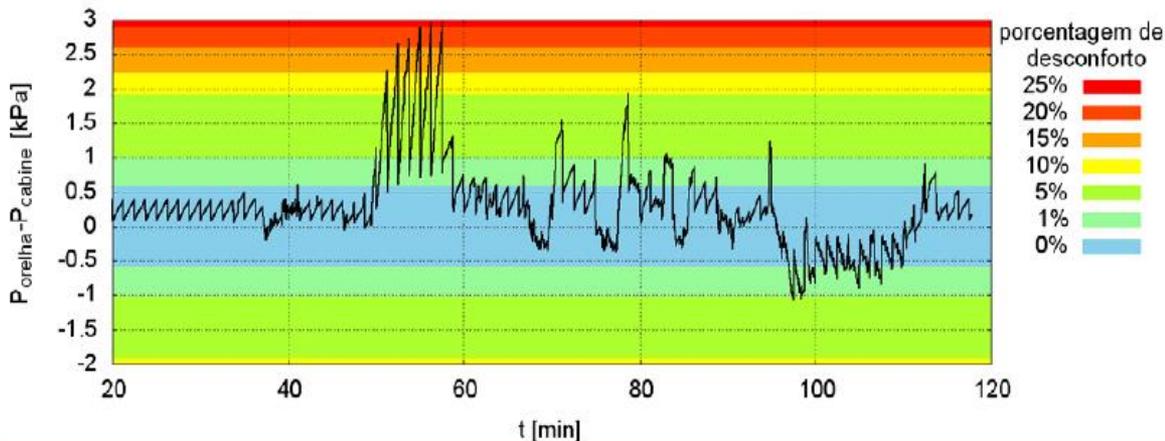
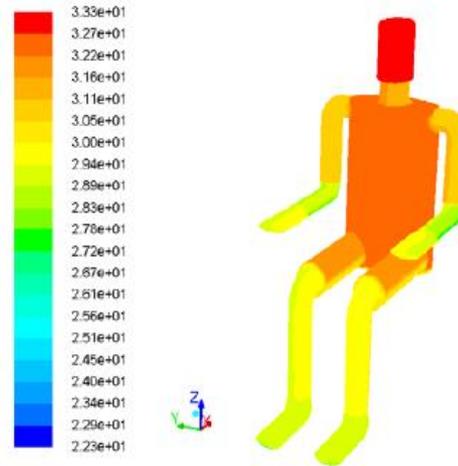
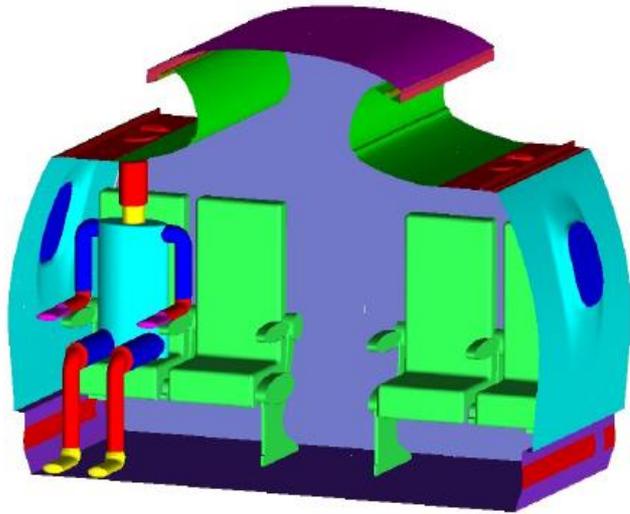
### ABSTRACT

The objective of this work is to develop an improved model of the human thermal system. The features included are important to solve real problems: 3D heat conduction, the use of elliptical cylinders to adequately approximate body geometry, the careful representation of tissues and important organs, and the flexibility of the computational implementation. Focus is on the passive system, which is composed by 15 cylindrical elements and it includes heat transfer between large arteries and veins. The results of thermal neutrality and transient simulations are in excellent agreement with experimental data, indicating that the model represents adequately the behavior of the human thermal system.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

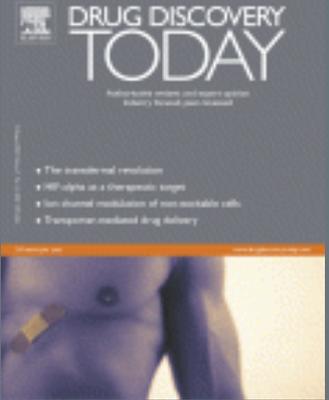


# Result: FAPESP-Embraer-Poli, USP Research Center for Comfort Engineering



Drug Discovery Today • Volume 14, Numbers 1/2 • January 2009

REVIEWS



**Universidade**

**Empresa**

Reviews • POST SCREEN

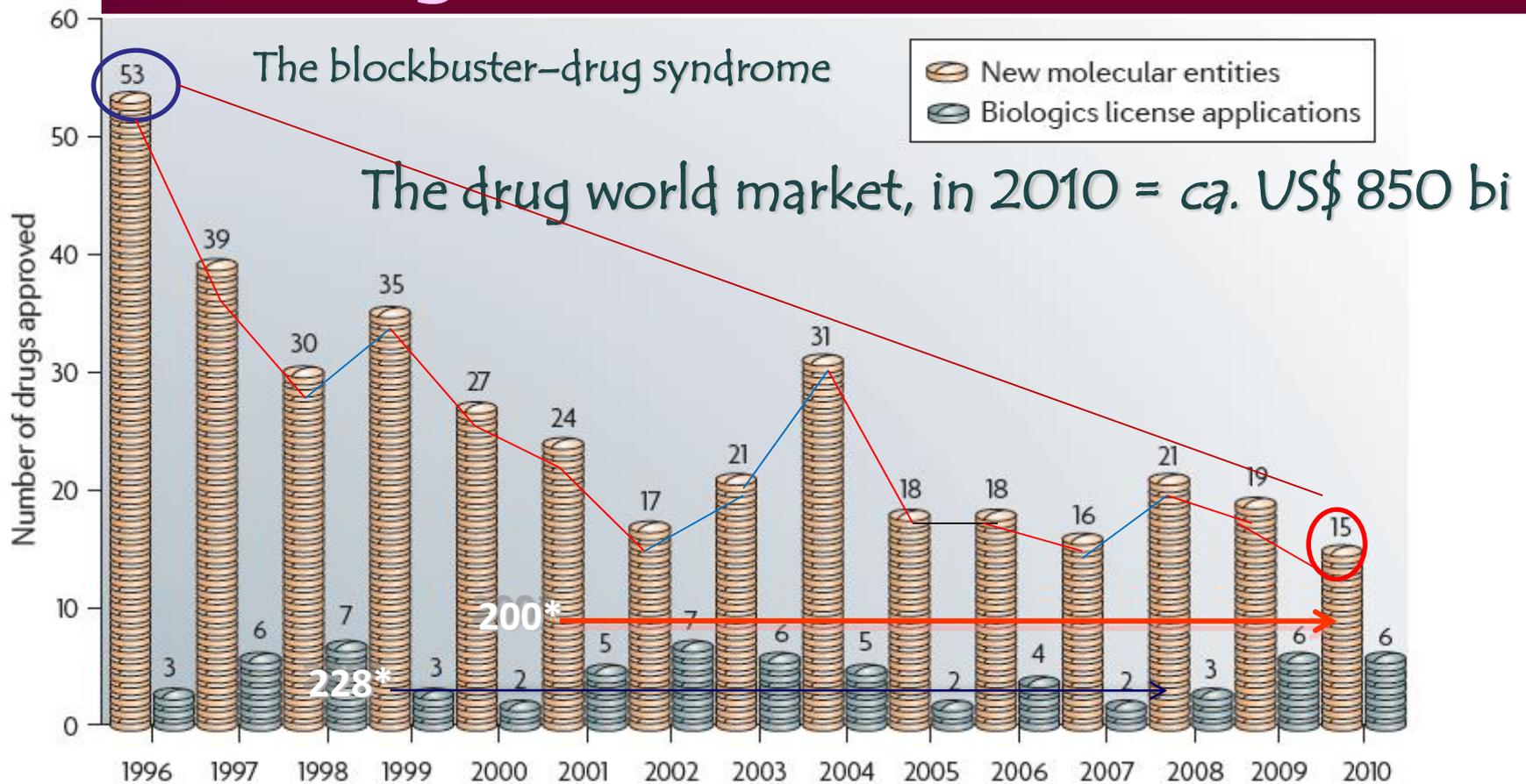
# Drug discovery: new models for industry–academic partnerships

**Cathy J. Tralau-Stewart, Colin A. Wyatt, Dominique E. Kleyn and Alex Ayad**

Drug Discovery Centre and Business Development, Imperial College London SW7 2AZ, UK

The re-focusing of pharmaceutical industry research away from early discovery activities is stimulating the development of novel models of drug discovery, notably involving academia as a 'front end'. In this article the authors explore the drivers of change, the role of new entrants (universities with specialised core facilities) and novel partnership models. If they are to be sustainable and deliver, these new models must be flexible and properly funded by industry or public funding, rewarding all partners for contributions. The introduction of an industry-like process and experienced management teams signals a revolution in discovery that benefits society by improving the value gained from publicly funded research.

# The Big Pharma innovation crisis...



\* A. Mullard, 2010 FDA drug approvals, *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 82.

“In the 10-year period between 1999 and 2008, the FDA approved 183 small-molecule drugs...”\*

\* D Swinney & J Anthony, How were new medicines discovered? *Nature Rev. Drug Discov.* **2011**, 10, 507.

Talvez um pouco de  
heroína poderia melhorar a  
tosse de seus filhos com  
resfriado (1898)  
*Aprovada pela American  
Medical Association*

# BAYER

## PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians through-  
out the United States literature and sam-  
ples of

# ASPIRIN

The substitute for the Salicylates, agree-  
able of taste, free from unpleasant after-  
effects.

# HEROIN

The Sedative for Coughs,

## HEROIN HYDROCHLORIDE

Its water-soluble salt.

You will have call for them. Order  
a supply from your Jobber.

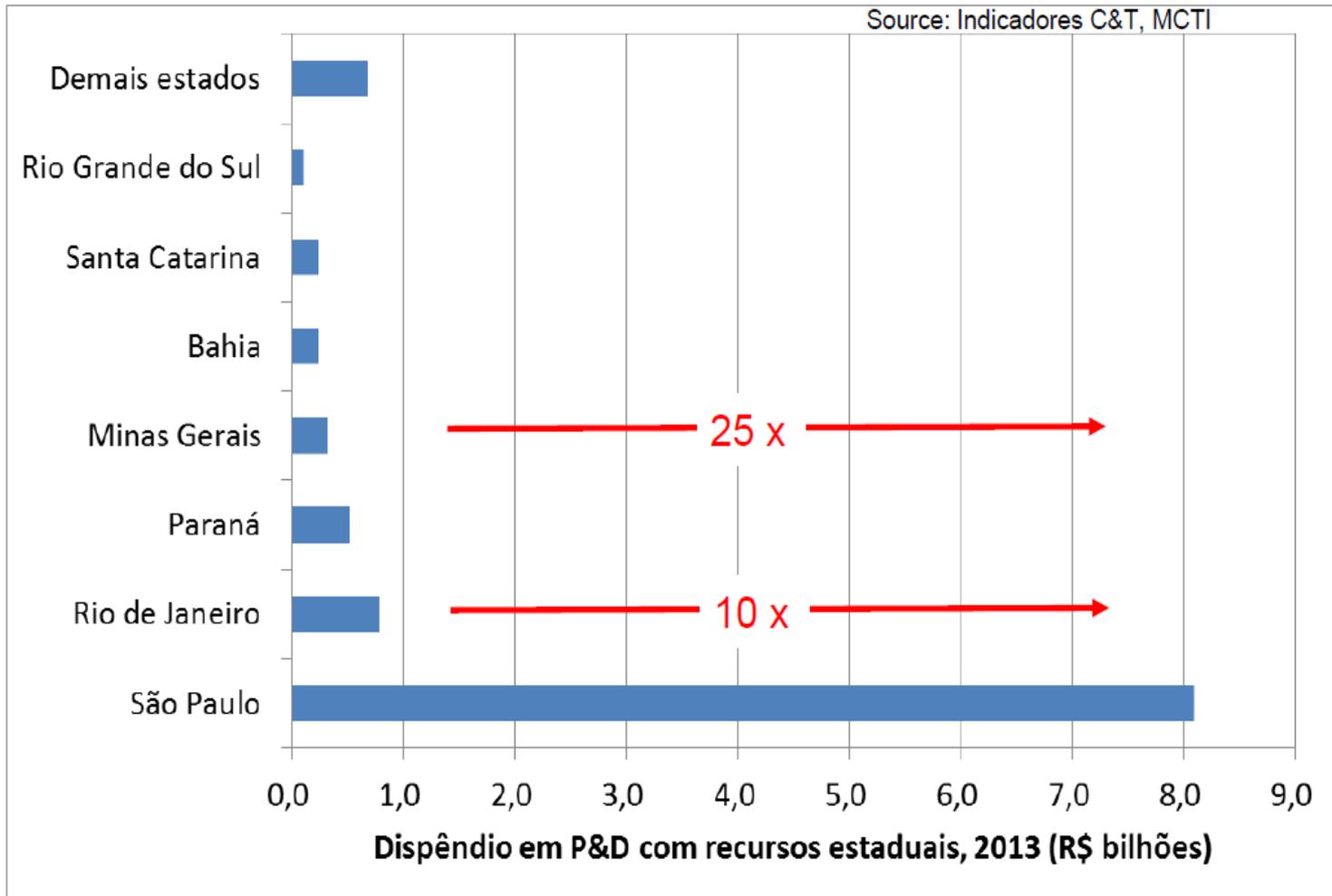
Write for literature to

## FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.

40 Stone Street, New York,

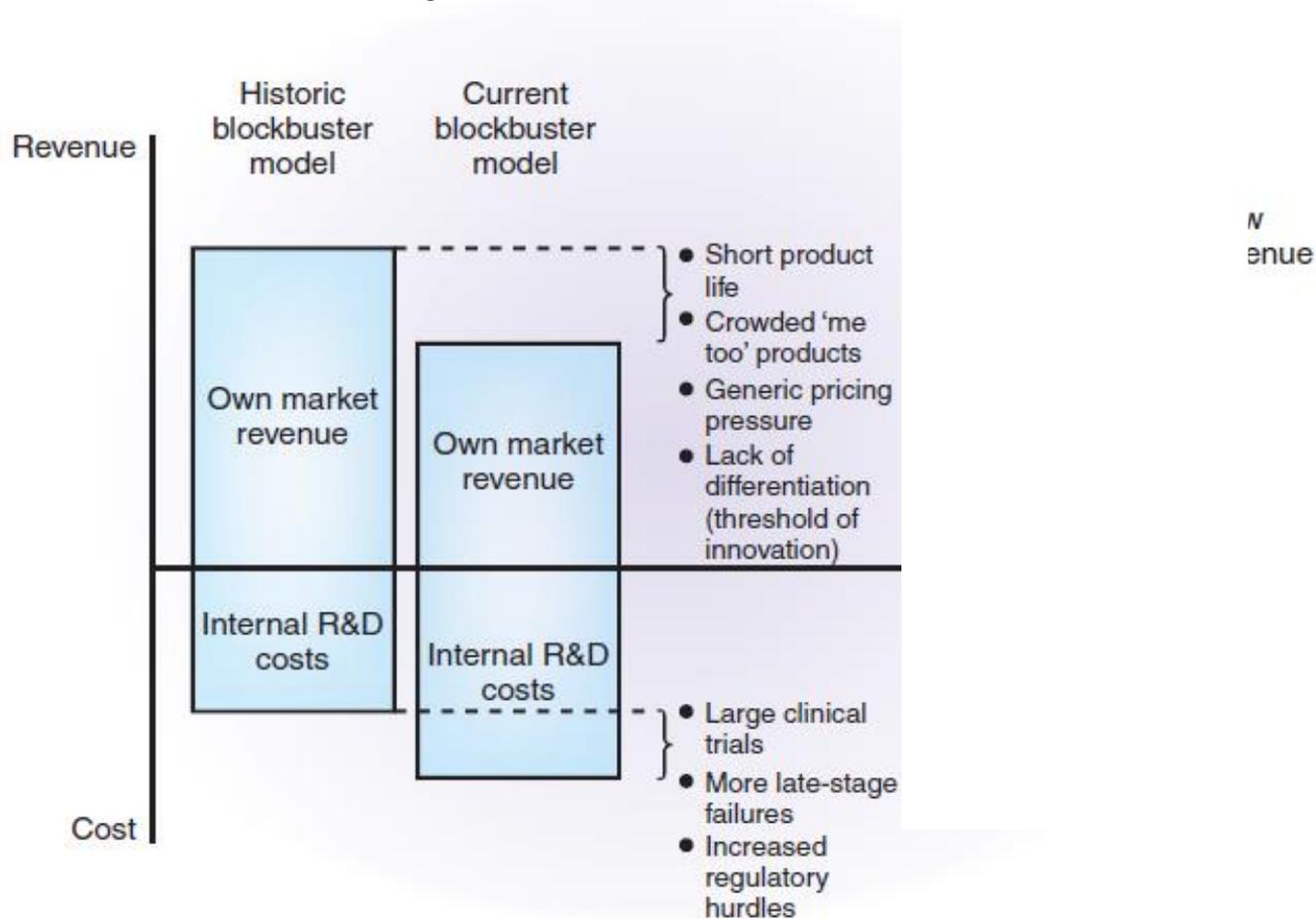
SELLING AGENTS

# Gastos em P&D com recursos dos Estados, 2013

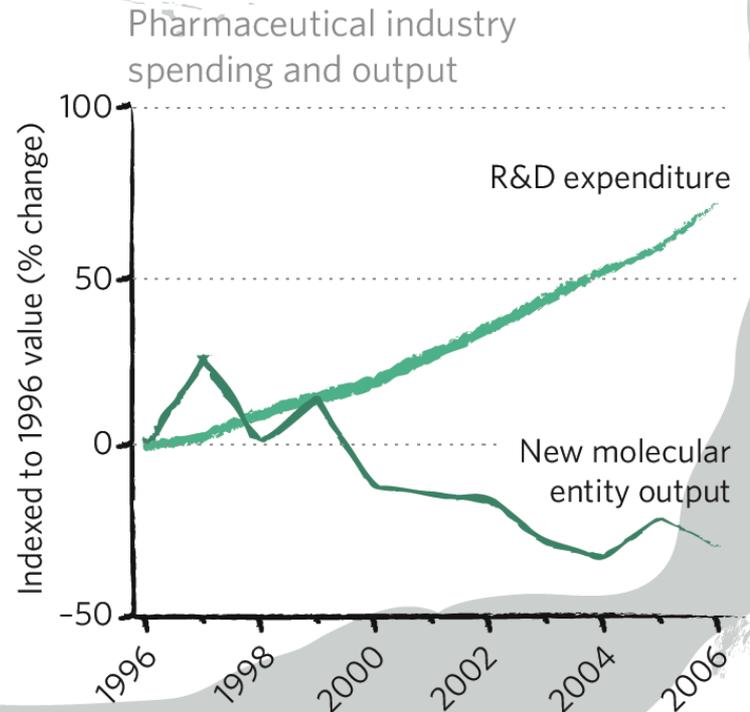
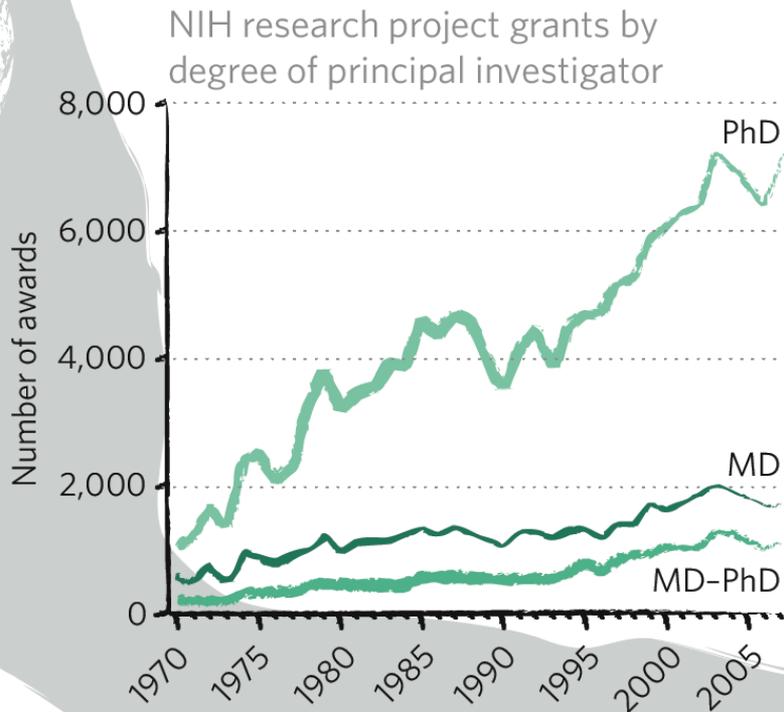


# Panorama do setor de P&D da indústria farmacêutica

## Modelo de Inovação Fechado



# THE TRANSLATION GAP



Source: NIH; CMR International & IMS Health

# Desenvolvimento tecnológico de alto valor agregado no Brasil

**Existem exemplos de sucesso?**

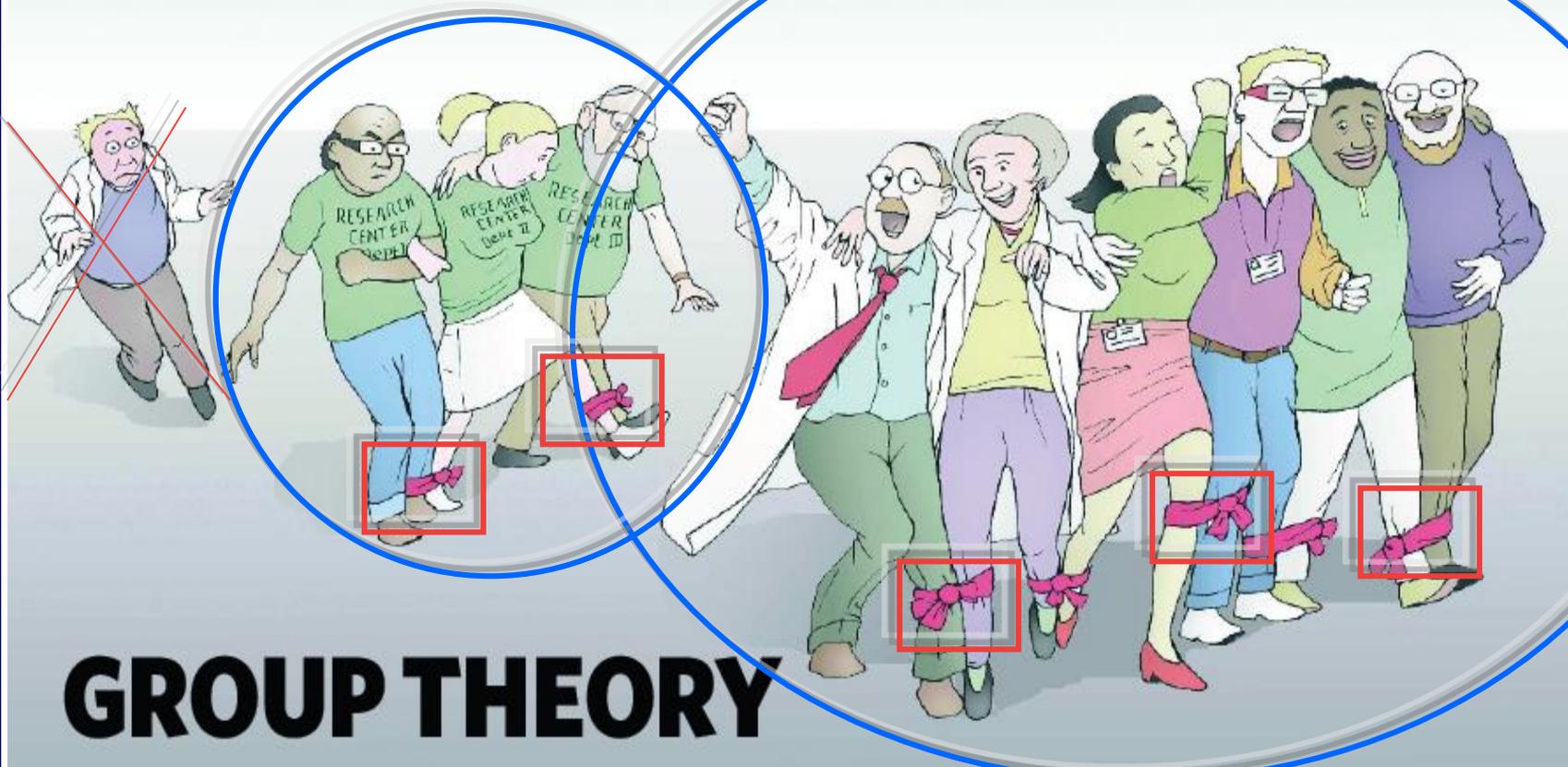
**Agruicultura → Embrapa**

J. Whitfield, *Nature* **2008**, 455, 720

NEWS FEATURE

NATURE | Vol 455 | 9 October 2008

## What makes a successful team?



# GROUP THEORY

What makes a successful team? **John Whitfield** looks at research that uses massive online databases and network analysis to come up with some rules of thumb for productive collaborations.

O trabalho colaborativo multidisciplinar

# Panorama do setor de P&D na indústria farmacêutica

- Alto Investimento em P&D: maior que U\$ 30 bilhões/ano.
- Foco em drogas big blockbuster (vendas superior que U\$ 1 bilhão/ano).
- Processos regulatórios lentos
- Expectativas de altos retornos por parte dos acionistas.
- **Modelo de inovação fechada.**
- Queda na capacidade empreendedora e de inovação.
- Quebra de patentes dos medicamentos.
- Aumento da concorrência (genéricos, “me too”, produtos biológicos)

Alto custo em P&D

Baixo retorno

Necessidade de redução de investimentos em P&D

Redução das inovações e clinical pipelines