

2^a

CONFERÊNCIA INTERNACIONAL sobre
PROCESSOS INOVATIVOS
na AMAZÔNIA
Interfaces entre ICT • Empresários • Investidores



Planejamento e Seleção de Substâncias Bioativas Candidatas ao Tratamento da Leishmaniose Cutânea

Antonia M R Franco
afranco@inpa.gov.br

Brasília, 6 de junho de 2019

Doenças negligenciadas (DNs)

Afetam mais de 1 bilhão de pessoas no mundo, e recebem essa denominação porque afetam majoritariamente as populações de baixa renda, mas também contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade, já que representam forte entrave ao desenvolvimento dos países.

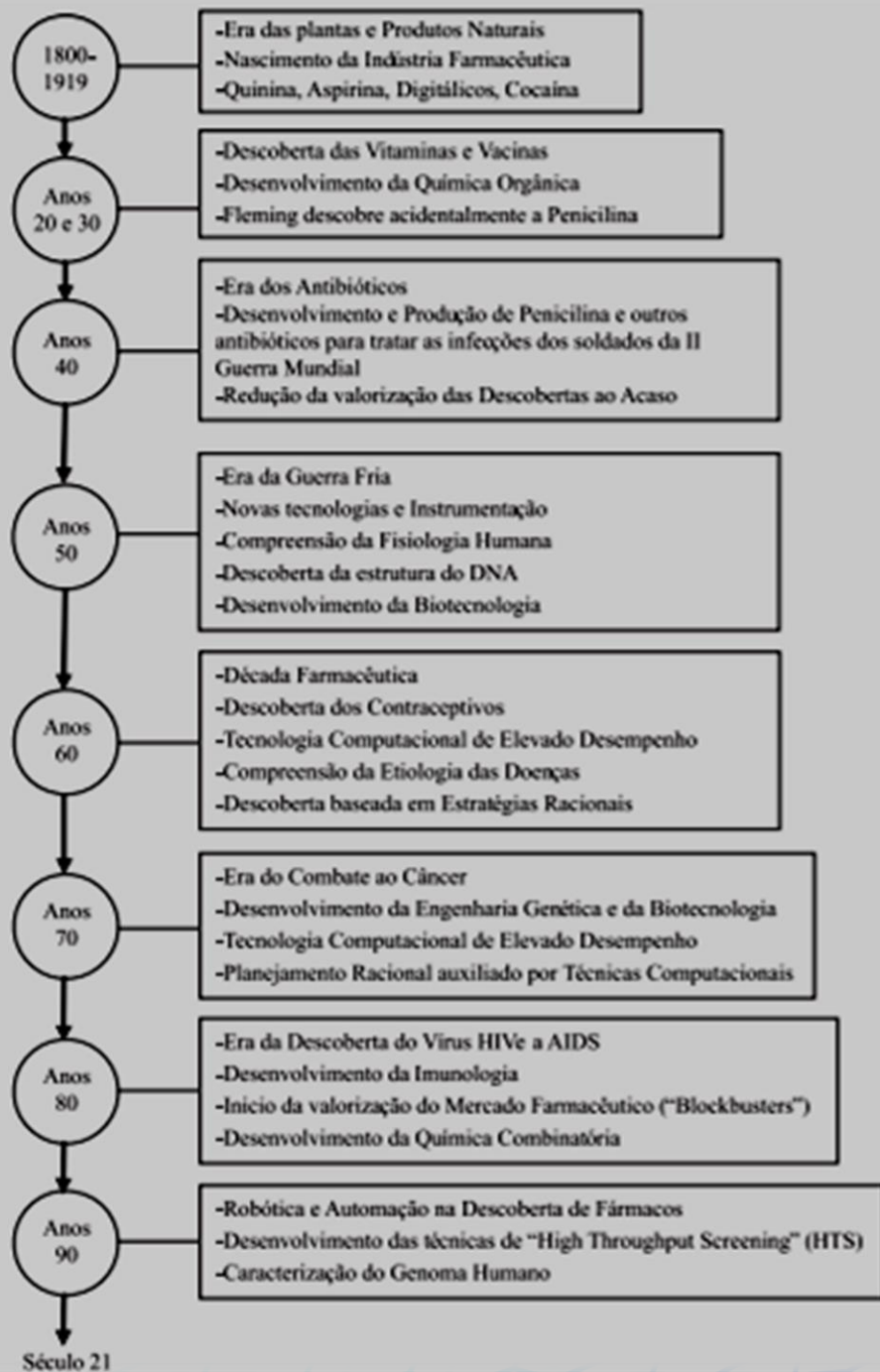


- Consequências marcantes do subdesenvolvimento social;
- Entrave ao desenvolvimento;

FÁRMACOS CONTRA DTN DESENVOLVIDOS ATRAVÉS DE PARCERIAS PÚBLICO-PRIVADAS

Fármaco	Registro	Indicação terapêutica	Parcerias público-privadas
Praziquantel	1976	Esquistossomose	Bayer / TDR
Mefloquina	1984	Malária	Hoffman La Roche / Wrair* / TDR
Ivermectina	1987	Oncocercose	Merck / TDR
Halofantrina	1988	Malária	Smith Kline Beecham, Wrair* / TDR
Eflornitina	1991	Doença do Sono	Marion Merrel Dow / TDR
Anfotericina B Liposomal	1994	Leishmaniose	NeXstar / TDR
Artemisinina	1997	Malária	Rhone Poulenc Rorer / Kunming / TDR
Artemisinina-lumefantrina	1999	Malária	Novartis / governo chinês
Artemotila	2000	Malária	Artecef / WRAIR / TDR
Miltefosina	2002	Leishmaniose	Zentaris, Indian CMR / TDR
Artesunato-amodiaquina	2007	Malária	Sanofi-Aventis / DNDi
Artesunato-mefloquina	2008	Malária	Farmaguinhos / DNDi

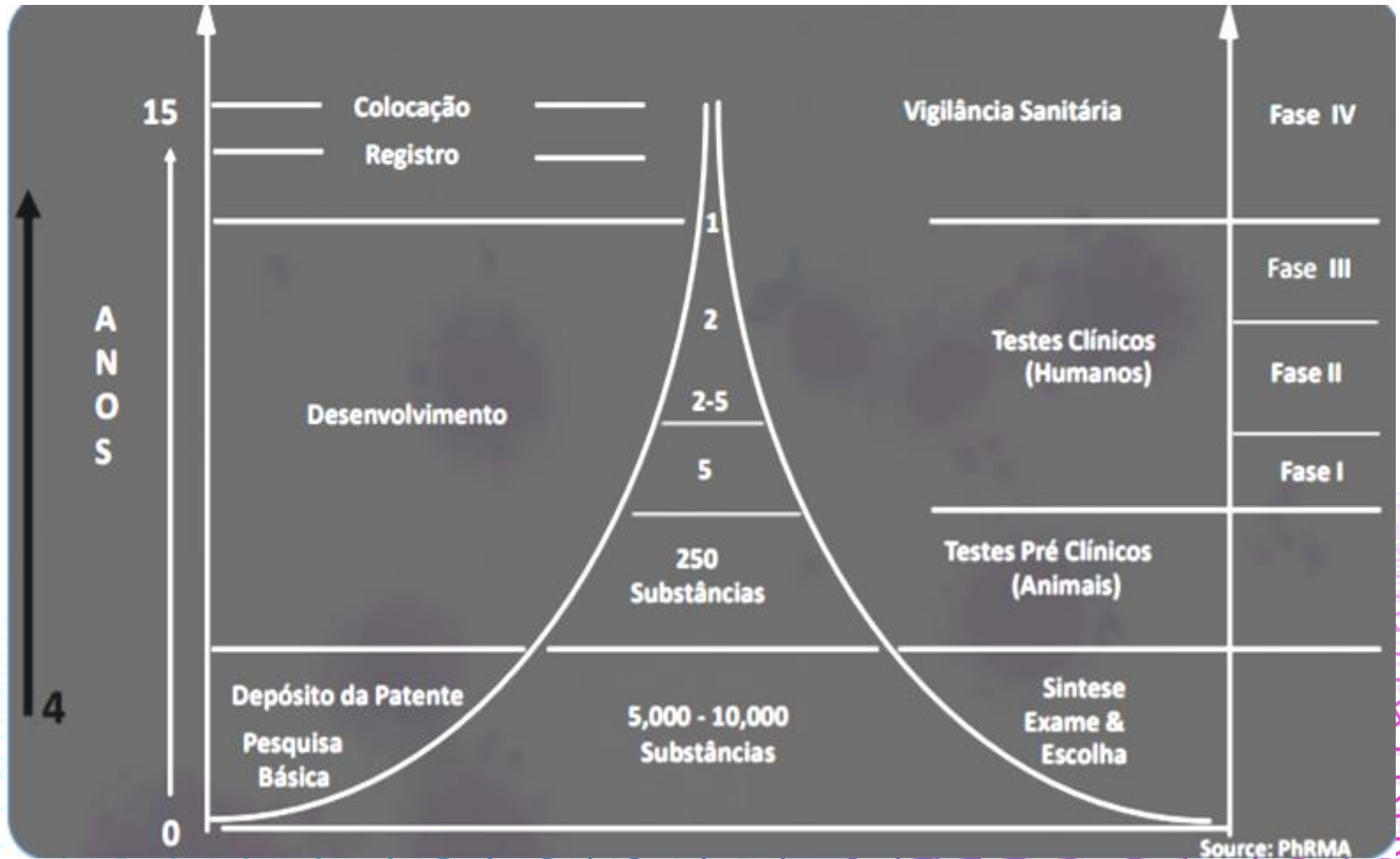
* Instituto Militar de Pesquisa Walter Reed (Wrair, do inglês Walter Reed Army Institute of Research).



Uma visão sucinta da evolução cronológica do processo de descoberta de fármacos

Barreiro & Fraga, 2005

Quais seriam as etapas de seleção?



Análise de medicamentos novos registrados no Brasil

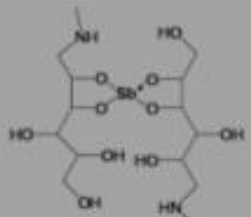
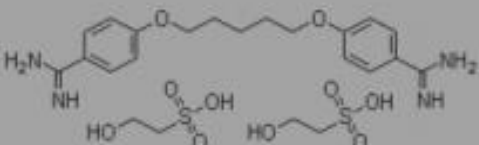
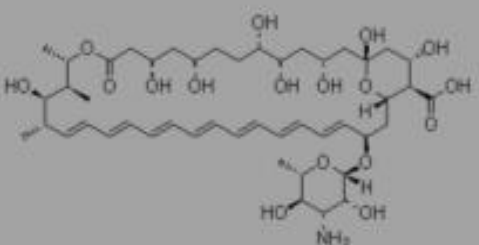


Gráfico 1. Representação da relação número de medicamentos novos e carga de doença no Brasil.

FORMAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR



Drogas sistêmicas utilizadas no tratamento de Leishmaniose Tegumentar nas Américas^{1,2}

Droga	Fórmula	Esquema terapêutico	Vantagens**	Desvantagens**
Antimônio Pentavalente		10 a 20 mg/kg/dia (depende da forma clínica) Mínimo: 20 dias de tratamento*	Eficácia comprovada na terapêutica; Facilidade de acesso ao tratamento.	Resistência de espécies, alta incidência de efeitos colaterais, e tratamento longo e doloroso.
Isetionato de Pentamidina		3 a 4 mg/kg/dia, em dias alternados 3 a 10 doses*	Acentuada atividade como terapia de substituição aos antimoniais; menor tempo de tratamento.	Alto custo; toxicidade por indução de diabetes <i>mellitus</i> insulino-dependente irreversível; variedade de efeitos adversos.
Anfotericina B		Convencional: 0,7 - 1 mg/kg/dia consecutivos ou alternados, não ultrapassando 50 mg/dia* 25 a 45 doses* Lipossomal: 2 - 5 mg/kg/dia consecutivo ou alternados* Até dose total de 25 a 40mg/kg	Ótima atividade como terapia de substituição aos antimoniais; menor tempo de tratamento.	Alto custo; alta toxicidade; variedade de efeitos adversos; necessidade de internação.

Fonte: (1) = WHO, 2010; (2) = BRASIL, 2017; LC = Leishmaniose cutânea; LM = Leishmaniose mucocutânea; LV = Leishmaniose visceral; (*) a quantidade utilizada por aplicação e o período de aplicação depende da forma clínica e/ou espécie de *Leishmania* envolvida; (**) DNDi, 2016; REITHINGER, 2007; WHO, 2010.

Por que do diagrama de Ishikawa?

Para mostrar a relação causa x efeito com objetivo de justificar o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do problema

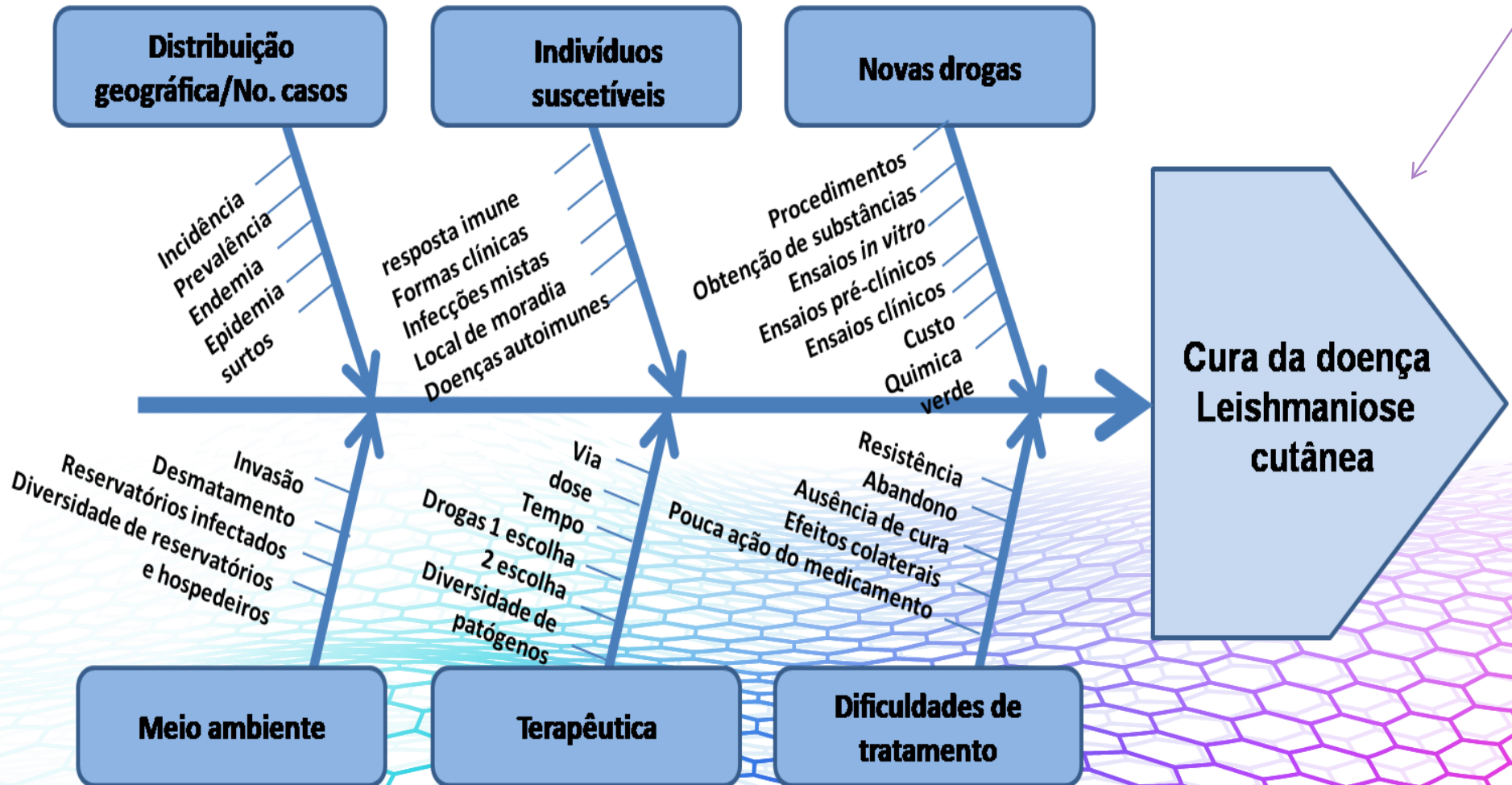
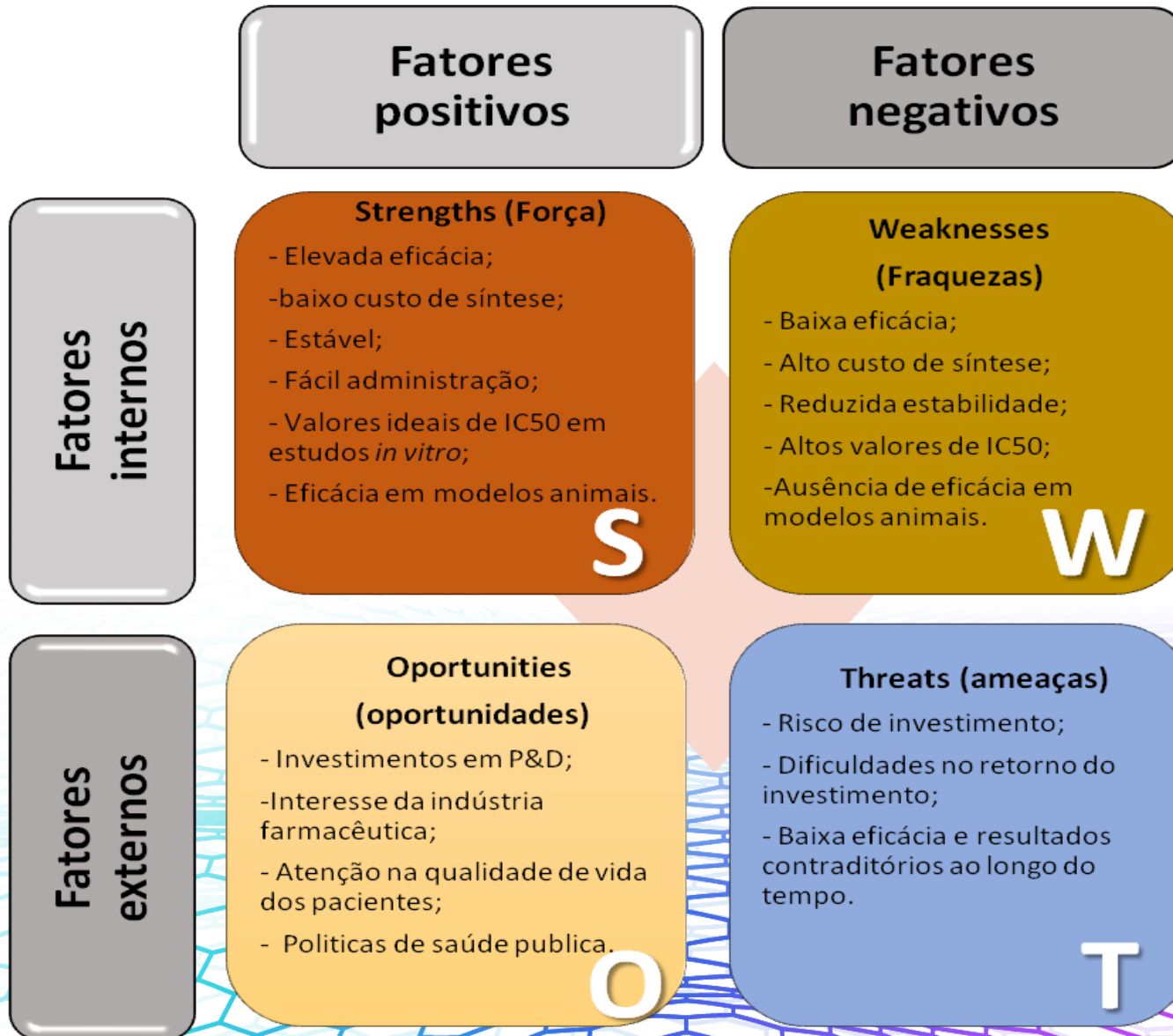


Diagrama de Ishikawa (causa e Efeito)

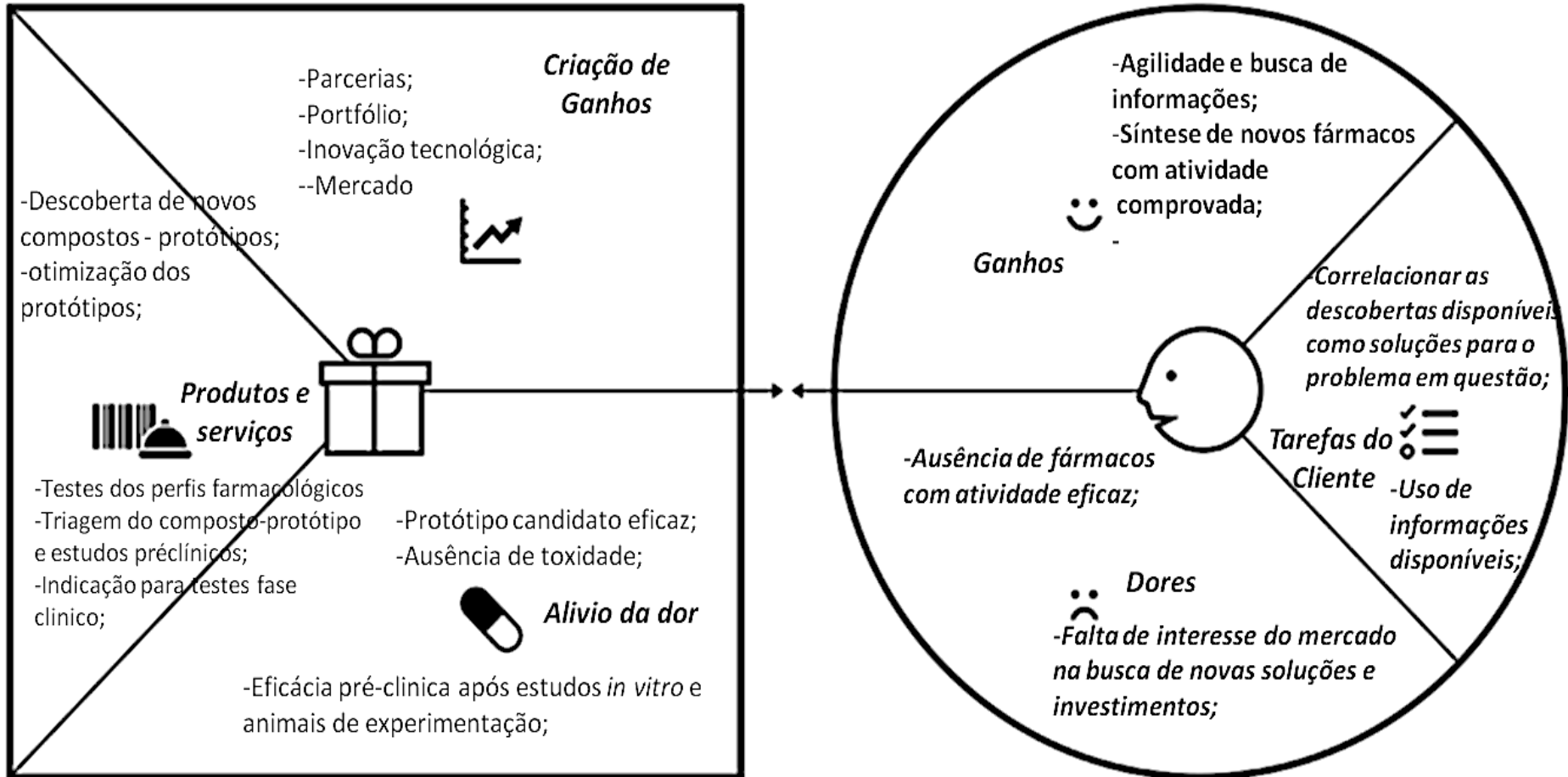
E quanto a estrutura analítica do projeto – EAP?



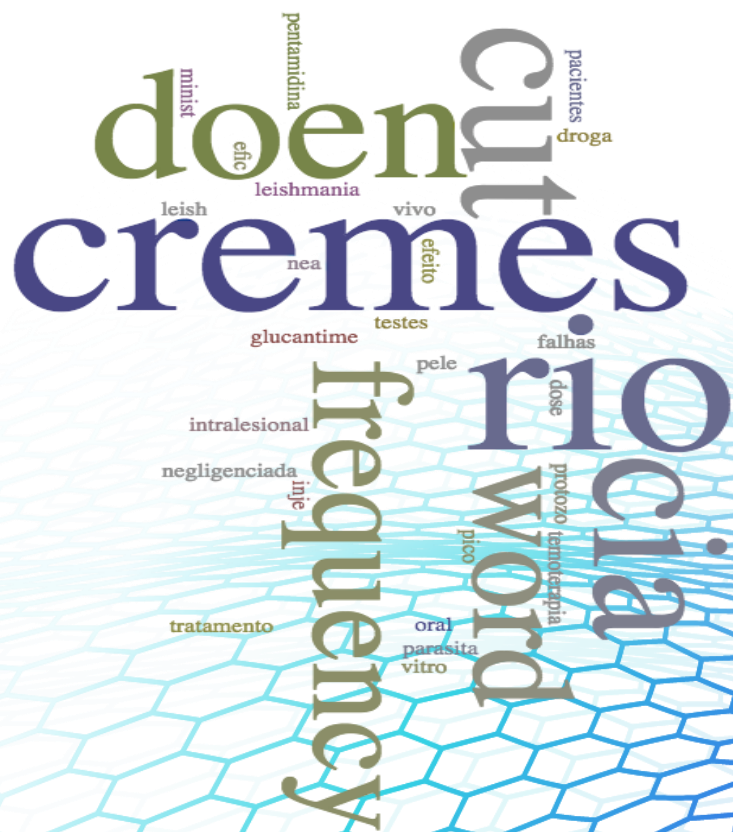
Análise de SWOT da proposta de estudo



Resumo de Estratégia de intervenção a luz do Canvas



Como podemos **INOVAR?** na terapia para a Leishmaniose



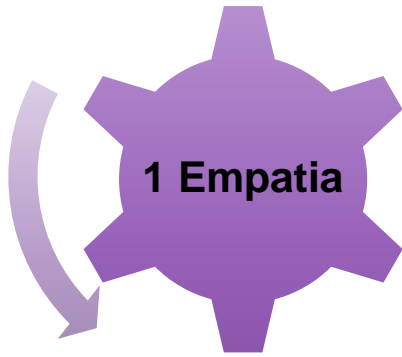
Design thinking do projeto



Etapas do *design thinking* e estratégicas

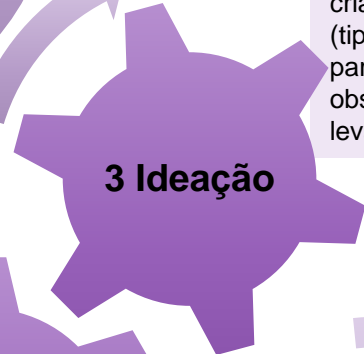
conjunto de ideias e insights para abordar problemas, relacionados a futuras aquisições de informações, análise de conhecimento e propostas de soluções.

1 levantamentos para melhor conhecer sobre os diferentes tipos de tratamentos e dos fármacos existentes no mercado buscas bibliográficas e avaliada a dificuldade quanto aos efeitos colaterais com os produtos disponíveis comercialmente;

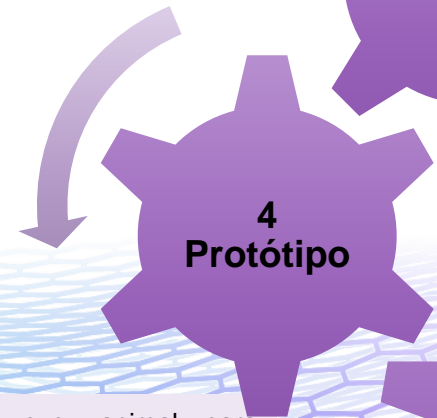


2 formuladas as hipóteses e testadas novas possibilidades de uso de drogas orgânicas e/ou inorgânicas candidatas ao uso no tratamento

3 fase de exploração, criação de novas ideias (tipos de substâncias) a partir das informações observadas e dados levantados



4 fármacos orgânicos e inorgânicos produzidos em laboratório e testes realizados para avaliação selecionados os fármacos mais promissores para os estudos de experimentação animal e elaboração de protótipo, permitindo a indicação de formulações candidatas a serem produzidas e recebidas no mercado, como drogas para o tratamento alternativo ou em combinação com outras drogas já utilizadas comercialmente no tratamento da forma cutânea.

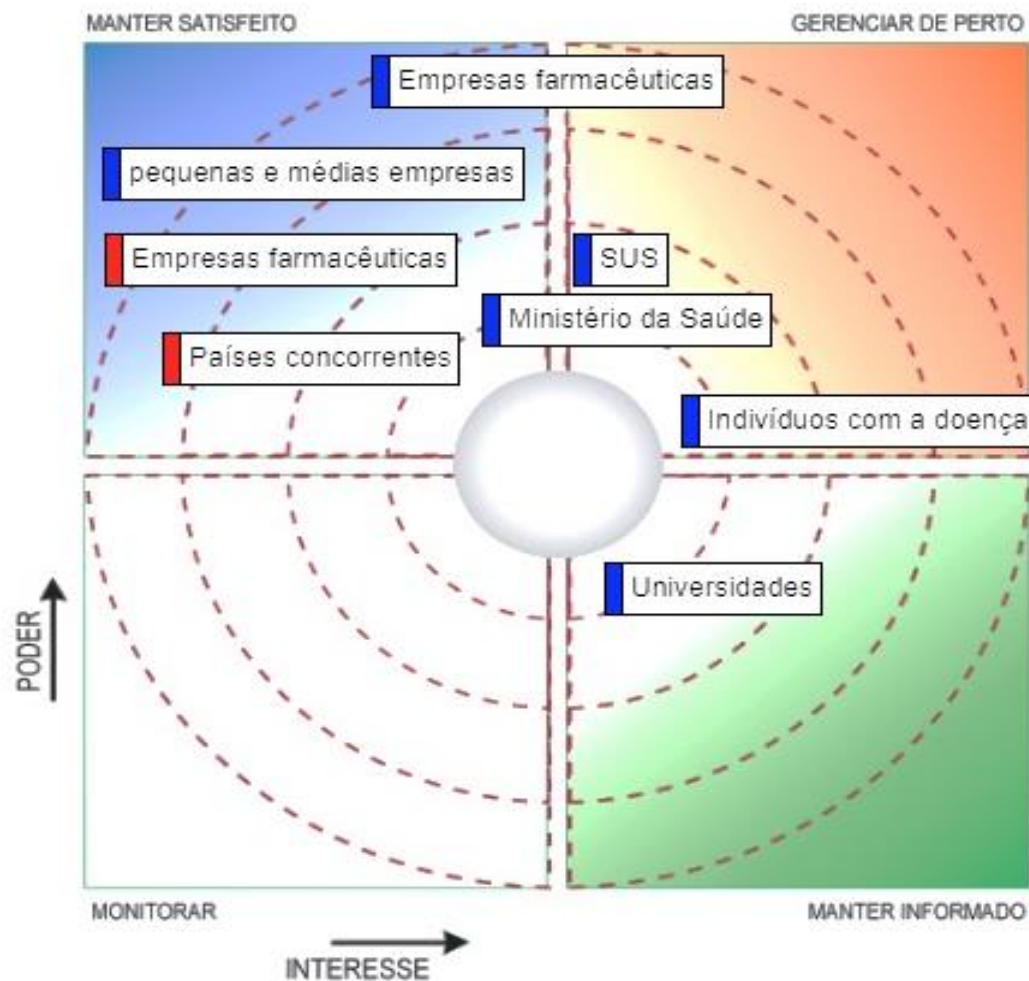


5 testes por exp. animal para confirmação de sua atividade *in vivo*.
-avaliação da ação, toxicidade, dose, efeito e eficácia.
-aprovação do portfólio pelo NIT e INPA
apresentado em reunião para parceiros nacionais e internacionais, que também ficaram de continuar a divulgação entre outros grupos de empreendedores.



Parceiros e partes interessadas

Alguns desses foram contatados, mas ainda sem retorno quanto ao interesse em investimentos e parcerias. Deve ser mais divulgados e ter uma divulgação contínua



NOME	TIPO
SUS	Apoiador
Empresas farmacêuticas	Apoiador
Ministério da Saúde	Apoiador
Empresas farmacêuticas	Opositor
pequenas e médias empresas	Apoiador
Universidades	Apoiador
Indivíduos com a doença	Apoiador
Países concorrentes	Opositor

Planejamento e seleção de substâncias bioativas candidatas ao tratamento da Leishmaniose Cutânea

DESCOBERTA

Substâncias Orgânicas
Substâncias Inorgânicas

• correspondem àqueles compostos que derivam do elemento carbono.

• são formadas por todos os demais elementos químicos.

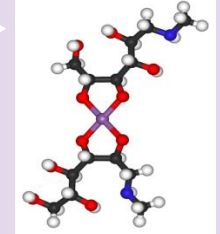


Figura 1: Procedimentos gerais para a obtenção de compostos bioativos de plantas

<http://www.locus.ufv.br/bitstream/handle/123456789/8708/texto%20completo.pdf?sequence=1> Silveira, 2015

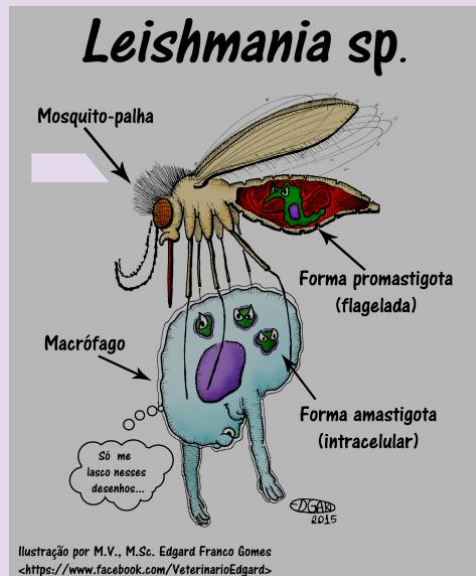


<https://conceito.de/metais.3.3.0>



DESIGN

MEDICAMENTOS ATUAIS



Droga	Fórmula
Antimônio Pentavalente	<chem>As2O5</chem>
Ertionato de Pentamidina	<chem>C1=CC=C(C=C1)OCCN2C=CC(=O)N2</chem>
Anfotericina B	<chem>C1=CC=C(C=C1)OCCN2C=CC(=O)N2</chem>

Figura 3: Formas clássicas de LTA. A - Cutâneo; B - Mucocutâneo; C - Cutâneo Difuso; D - Cutâneo Disseminado.



Fontes: Fig A - AFPMB, 2007; Uppal³; Fig B - Soto⁴; Cuervo et al., 2003⁵; Fig C - Morja et al., 2014⁶; Vendas et al., 2009⁷; Fig D - Sousa et al., 2006⁸.

RESISTÊNCIA X ABAND

Requisitos

1. Síntese e obtenção das formulações;
2. Ensaios biológicos in vitro contra formas promastigotas do patógeno Leishmania;
3. Obtenção dos valores de CI50;
4. Análise dos valores e classificação das formulações e dos grupos.

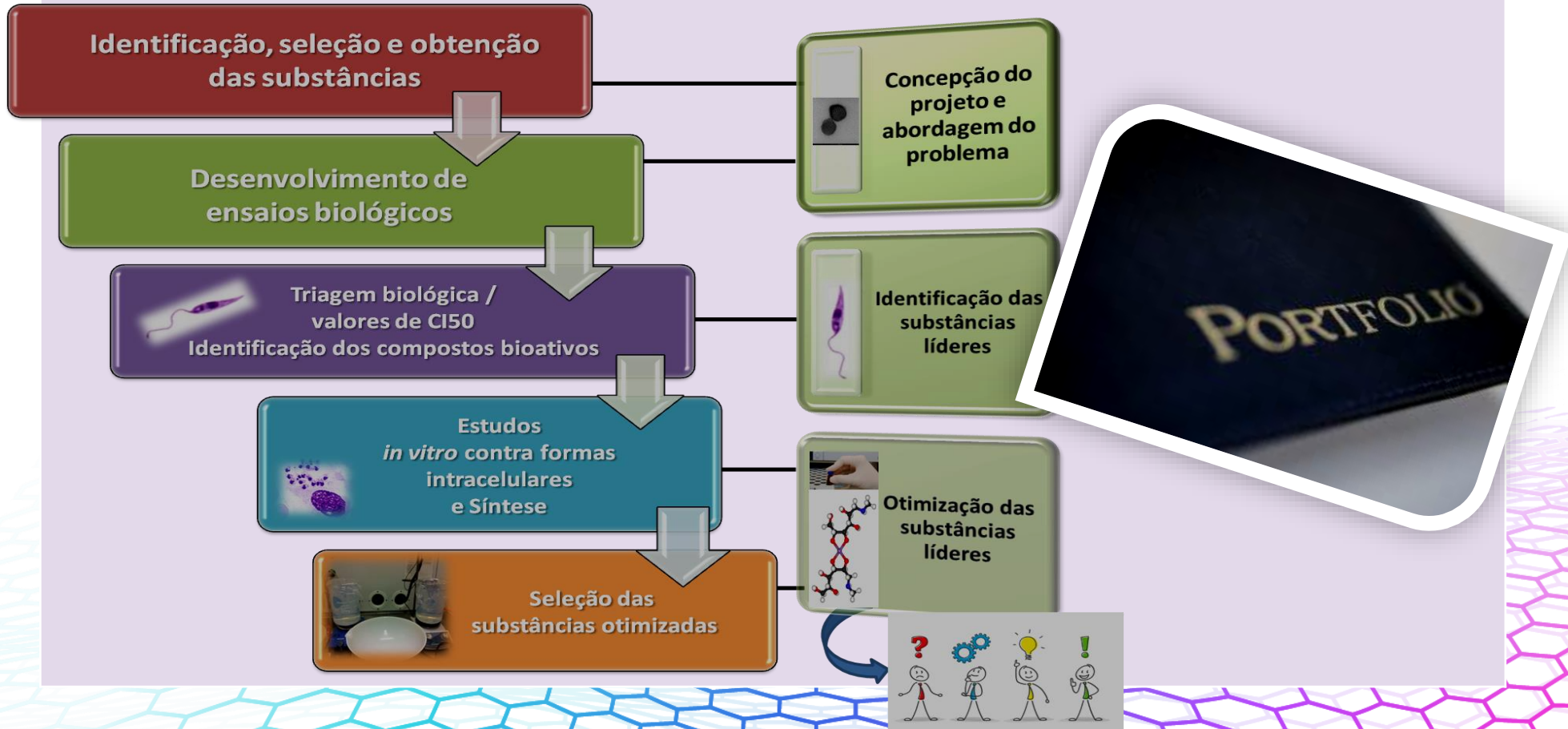
Produto final

1. Classificação das formulações (substâncias/moléculas/compostos/extratos/ frações) testadas in vitro pela equipe do laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas do INPA, de acordo com a concentração inibitória (CI50) em uM;
2. Seleção de formulações com CI50 abaixo de 10 µM bioativos contra as formas flageladas promastigotas;
3. Indicação de novas formulações farmacêuticas candidatas pontências ao tratamento da Leishmaniose cutânea para a realização de estudos pré-clínicos.



MÉTODO DE GESTÃO DA INOVAÇÃO

DESENVOLVIMENTO



Resultados

Ativo de processo

INPI



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



CARTA PATENTE Nº BR 102013029618-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102013029618-0

(22) Data do Depósito: 18/11/2013

(43) Data da Publicação do Pedido: 08/09/2015

(51) Classificação Internacional: C01G 30/02; C01G 29/00; B82Y 5/00; A61K 31/29; A61P 33/02

(54) Título: PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE MATERIAL NANOHÍBRIDO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS

(73) Titular: INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA - INPA. CGC/CPF: 01263899001560. Endereço: Av. André Araújo, nº 2938, Petrópolis, Manaus, AM, BRASIL(BR), 69060-001

(72) Inventor: ANDRIY GRAFOV; IRYNA GRAFOVA; ANTONIA MARIA RAMOS FRANCO PEREIRIRA; MARKKU ANTERO LESKELA

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 18/11/2013, observadas as condições legais

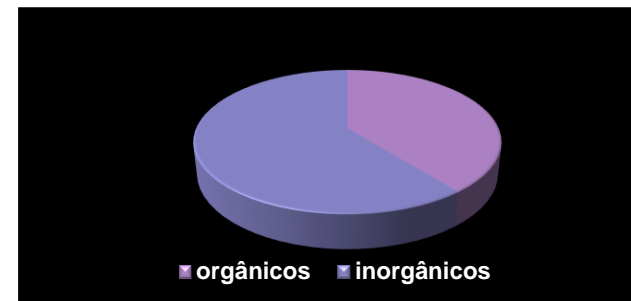
Expedida em: 19/09/2017

Assinado digitalmente por:
Julio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

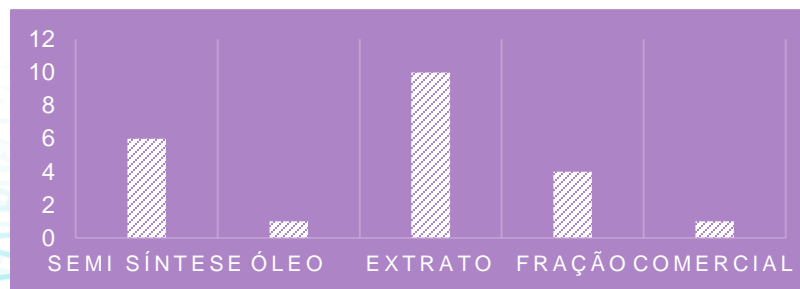
15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

56 substâncias

22 de origem orgânica (39%) e
34 inorgânicas (61%)

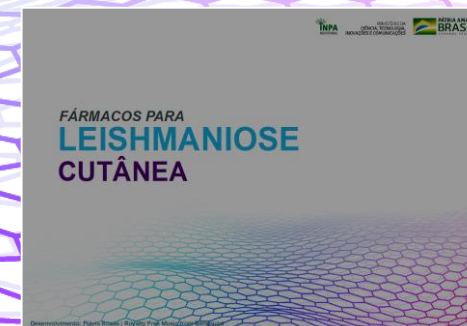
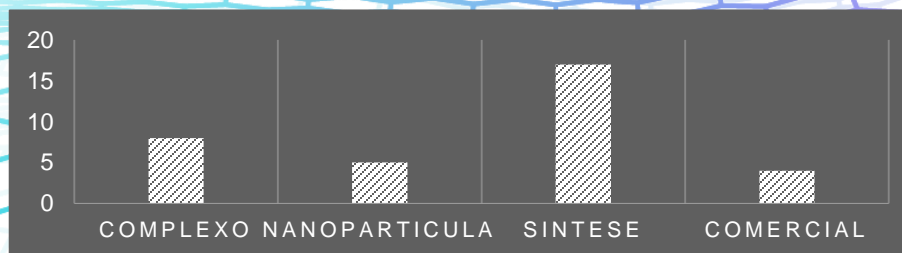


duas (2) patentes, três (3) depósitos de patentes, quatro (4) vídeos, três (3) teses de doutorado e cinco (5) dissertações de mestrado, até o momento, sendo que atualmente sete alunos de doutorado e um (1) pós-doutor estão realizando estudos direcionados à temática de fármacos



Tipos de substâncias orgânicas testadas para atividade antiLeishmania.

Tipos de substâncias inorgânicas testadas para atividade antiLeishmania.



LEGENDA
 Ss - semi síntese
 Si – síntese
 Ol – Óleo
 Ex – Extrato
 Fr – Fração
 Co – Complexo
 CO – Comercial
 Np – Nanopartícula

Nº	Orgânicos	Nº	Inorgânicos
O.1	Ss	I.1	Co
O.2	Ss	I.2	Co
O.3	Ol	I.3	Co
O.4	Ex	I.4	Co
O.5	Ex	I.5	Co
O.6	Ex	I.6	Co
O.7	Ex	I.7	Co
O.8	Ex	I.8	Co
O.9	Ex	I.9	Np
O.10	Fr	I.10	Np
O.11	Fr	I.11	Np
O.12	Fr	I.12	Si
O.13	Fr	I.13	Si
O.14	Ex	I.14	Si
O.15	Ex	I.15	Si
O.16	Ex	I.16	Si
O.17	Ex	I.17	Si
O.18	Ss	I.18	Np
O.19	Ss	I.19	Np
O.20	Ss	I.20	Si
O.21	Ss	I.21	Si
O.22	CO	I.22	Si
		I.23	CO
		I.24	CO
		I.25	Si
		I.26	CO
		I.27	CO
		I.28	Si
		I.29	Si
		I.30	Si
		I.31	Si
		I.32	Si
		I.33	Si
		I.34	Si
TOTAL	22	TOTAL	34

Ao final, duas substâncias foram selecionadas:

1 orgânica
1 inorgânica

O.10

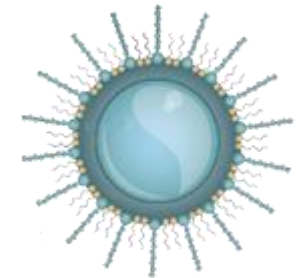
Substância orgânica

Tratamento tópico

VANTAGENS

- ✓ **Eficácia do medicamento**
- ✓ **Facilidade de aplicação pelo paciente**
A aplicação tópica ou local, favorece os menores índices de toxicidade e a facilidade na aplicação
- ✓ **Evita**
Deslocamento diário dos pacientes e, conseqüentemente, o agravamento da doença por negligência

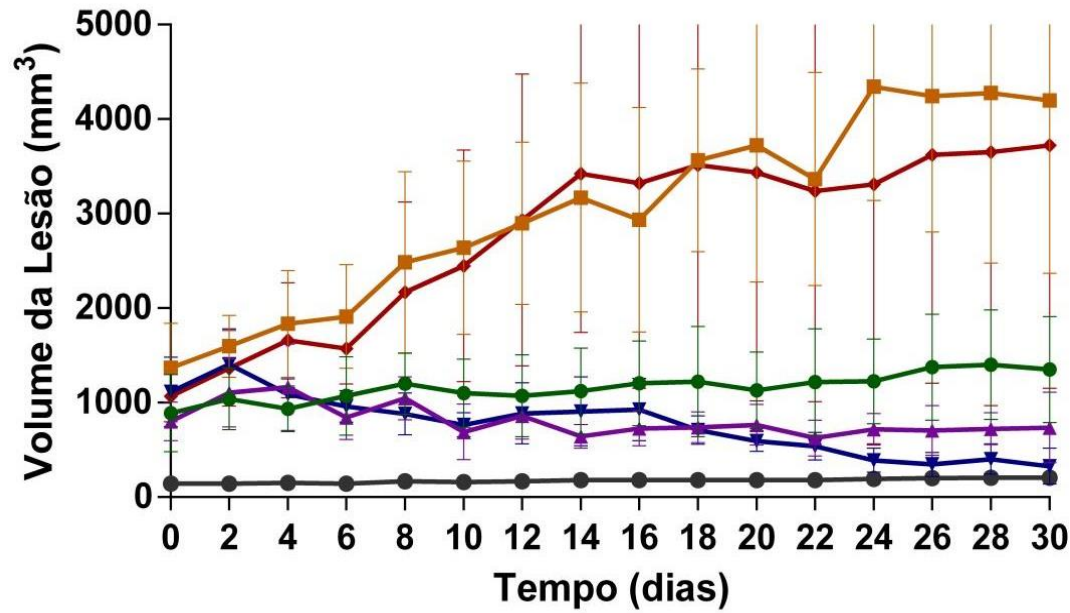
—○— EmulFr2



Microemulsão com fração Diclorometano de *Libidibia ferrea*

Jucá

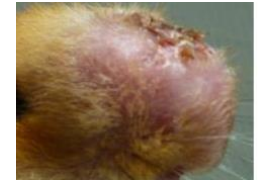




Placebo



Sem tratamento



TOPICLEISH



GIM



GIL



Sem infecção



O.10

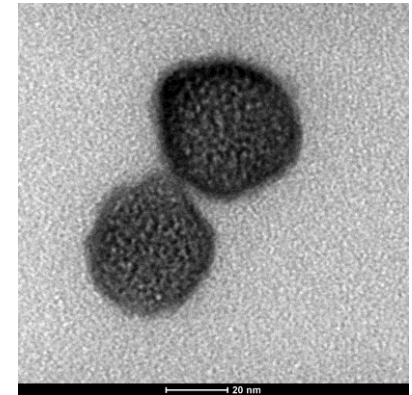
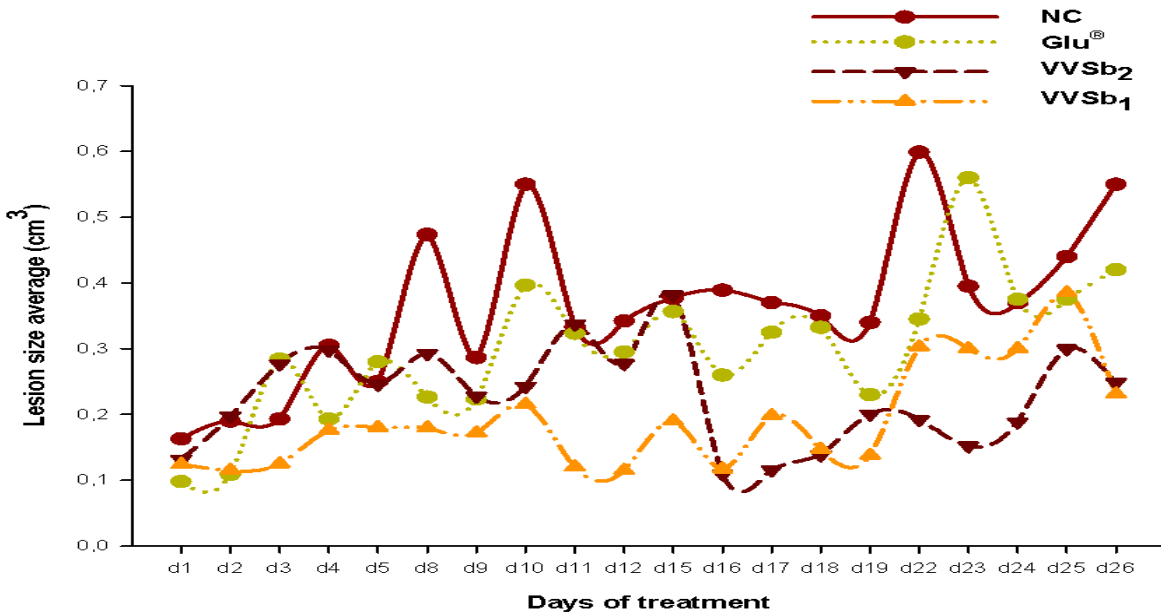
Substância orgânica

Tratamento tóxico

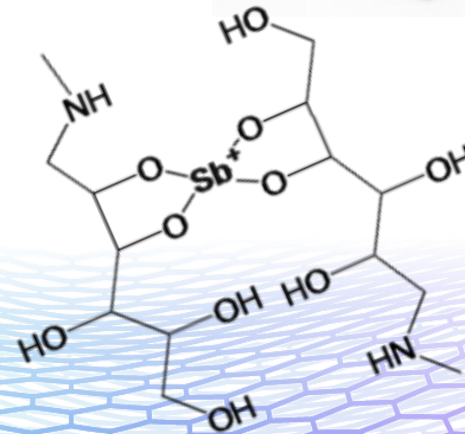
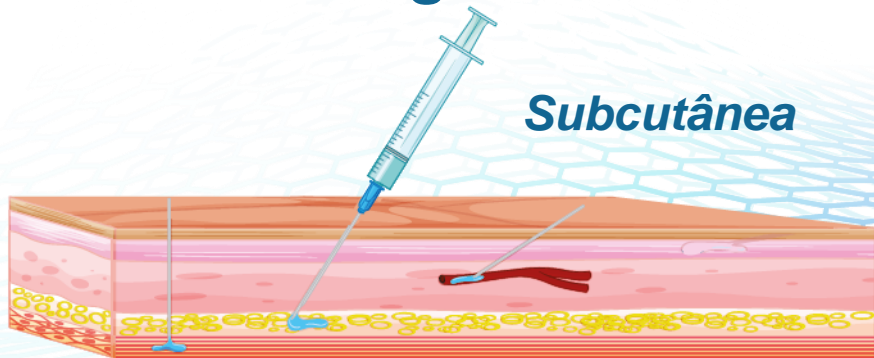
I.9

Substância inorgânica

Tratamento intralesional



Com a nanotecnologia...



Relação EFICÁCIA x CUSTO dos medicamentos padrão para Leishmaniose Tegumentar

Droga Padrão	Eficácia	Custo
Anfotericina B	> 95%	~ US\$ 100
Anfotericina Lipossomal	~100%	US\$ 280
Pentamidina	70 – 80%	~ US\$ 100
Antimoniato de Meglumina	35 – 95%	US\$ 50 - 70
Pentoxifilina	-	US\$ 15 - 63

CHEMICAL REVIEWS

Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis

Advait S. Nagle,¹ Shilpi Khare,¹ Arun Babu Kumar,² Frantisek Supek,¹ Andriy Buchynskyy,² Casey J. N. Mathison,¹ Naveen Kumar Chennamaneni,² Nagendar Pendem,² Frederick S. Buckner,¹ Michael H. Gelb,^{2,8} and Valentina Molteni^{1*}

¹Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121, United States

²Departments of Chemistry, ³Biochemistry, and ⁴Medicine, University of Washington, Seattle, Washington 98195, United States

Estimativa de custos de material

para produção dos fármacos selecionados para o tratamento da Leishmaniose cutânea (tratamento/indivíduo)

Fármaco	Apresentação	Via de aplicação	Dosagem	Custo	
				BRL	USD
O.11	ME	Tp	5 g	86,4	20.0
I.09	Np A	IL	3 mL	10	2.5

LEGENDA

O.11 - Fármaco orgânico 11

I.09 - Fármaco inorgânico 09

ME – Microemulsão

Np A - Nanopartícula forma aquosa

Tp – Tópico

IL - Intralesional

Estudo sendo avaliado em associação com drogas padrão | Fonte: Brasil, 2017

Obrigada!



Laboratory of Inorganic Chemistry
Department of Chemistry
Faculty of Science

