

Inovação radical e pesquisa cooperativa: o caso COINFAR

William Marandola
Gerente Executivo

Seminário
sobre o
Complexo
Econômico-Industrial
da Saúde

**Em busca de uma Articulação entre
Inovação, Acesso e Desenvolvimento
Industrial**

Rio de Janeiro, 19 a 21 de maio de 2008.

1. O que é o COINFAR?

O que é o COINFAR?

- ***Joint venture*** para P&D entre as empresas nacionais



- **Dedica-se à prospecção de novas substâncias da biodiversidade brasileira e seu desenvolvimento em áreas como câncer e dor**

Projeto CNF021.03 (FAPESP / Butantan)

- Analgésico
 - Dor neuropática
- Peptídeo líder e diferentes análogos
 - Viabilidade oral e outras rotas
 - Ação de longa duração, com redução de efeitos colaterais
- Validação de prova de princípio em CROs no exterior



Projeto CNF011.04 (FAPESP / Butantan)

- **Composto de ação anti-tumoral**
- **Proteína líder em diferentes sistemas de expressão**
- **Produção em escala de laboratório desenvolvida no Instituto Butantan**
 - **Morte de células tumorais, sem ação sobre células normais**
 - **Inibição do aumento de tumores e número metástases**
- **Aumento de escala e comprovação de prova de princípio em CMOs e CROs no exterior**



Carteira de projetos e patentes do COINFAR

Projetos	7
Patentes INPI	13
Patentes no exterior	48

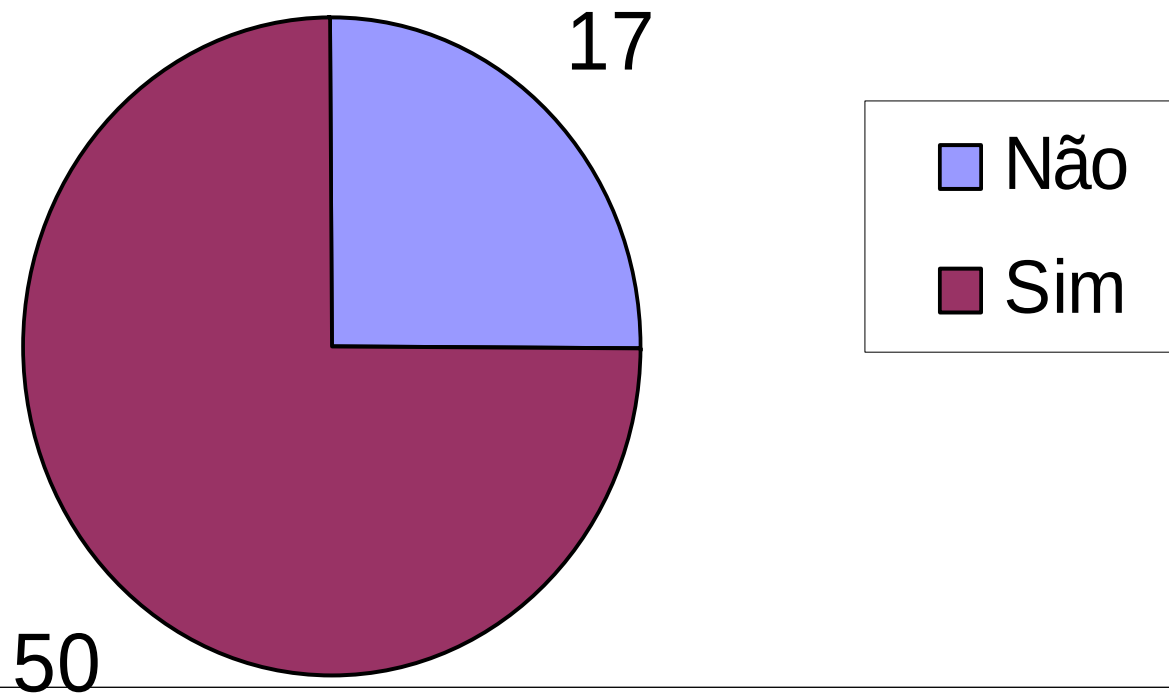
2. Chamada de projetos 01/2008 do COINFAR

Chamada de Projetos 01/2008

- **Objetivos**
 - **Novas moléculas da biodiversidade brasileira em cooperação com ICTs**
 - **Desenvolver, em parceria com ICTs ou EBTs, plataformas de descoberta de compostos terapêuticos**
- **Investimentos: R\$3 milhões em 24 meses**

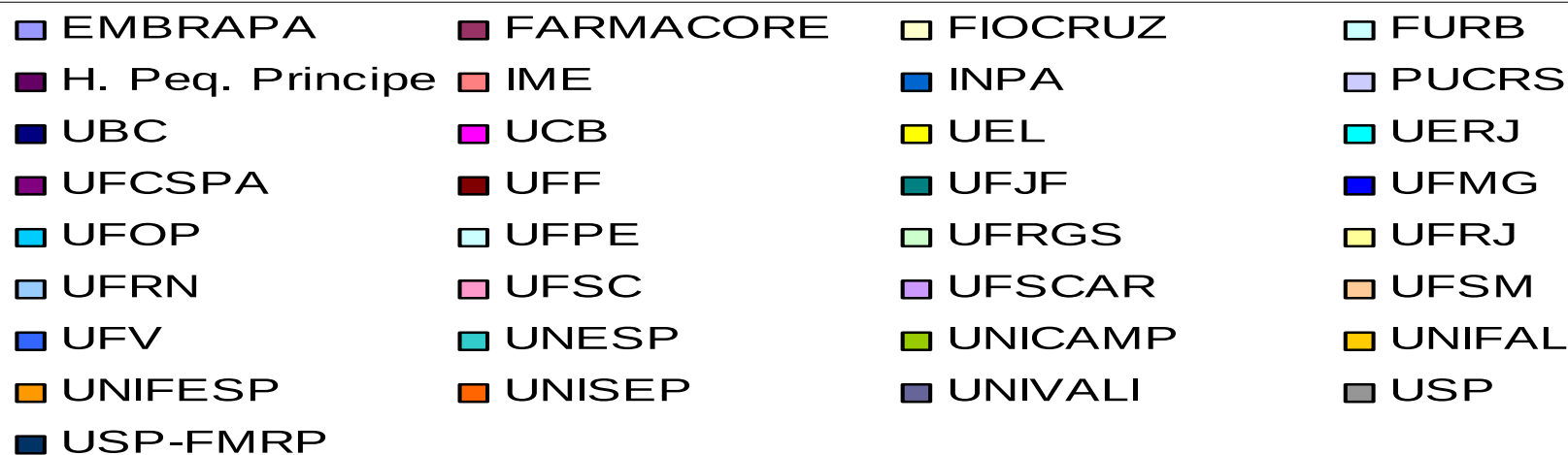
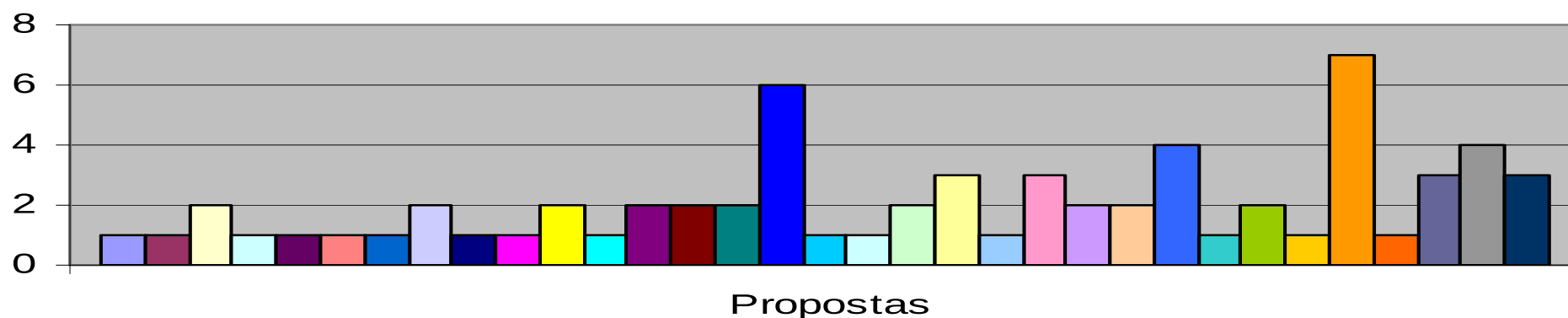
Resultados da 1ª Fase da Chamada

Propostas envolvendo biodiversidade brasileira



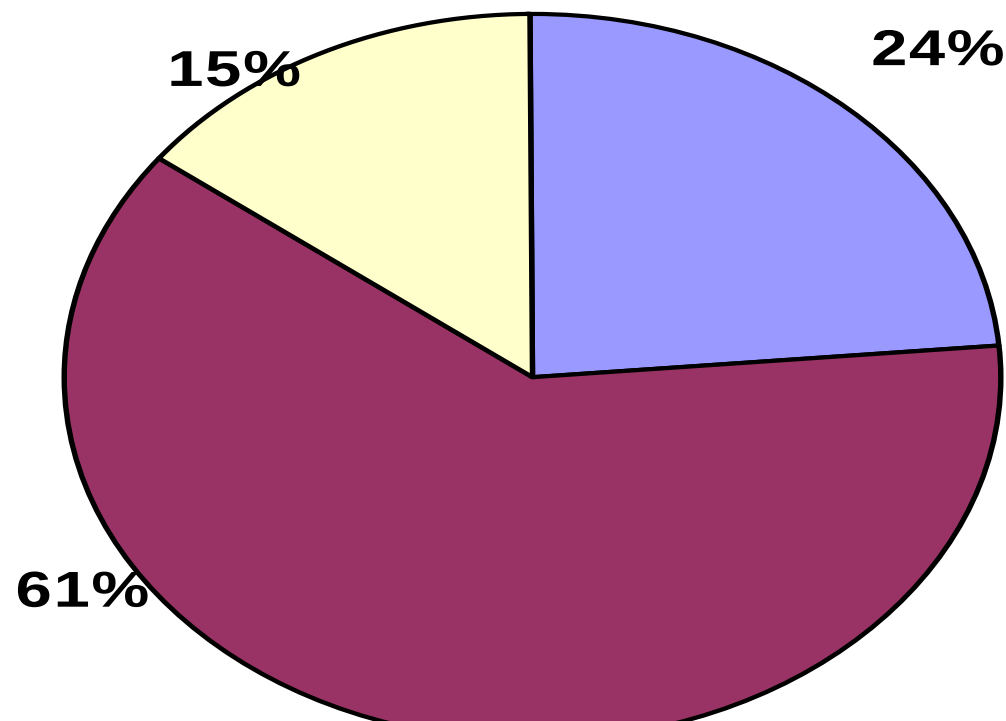
Instituições

Instituições participantes



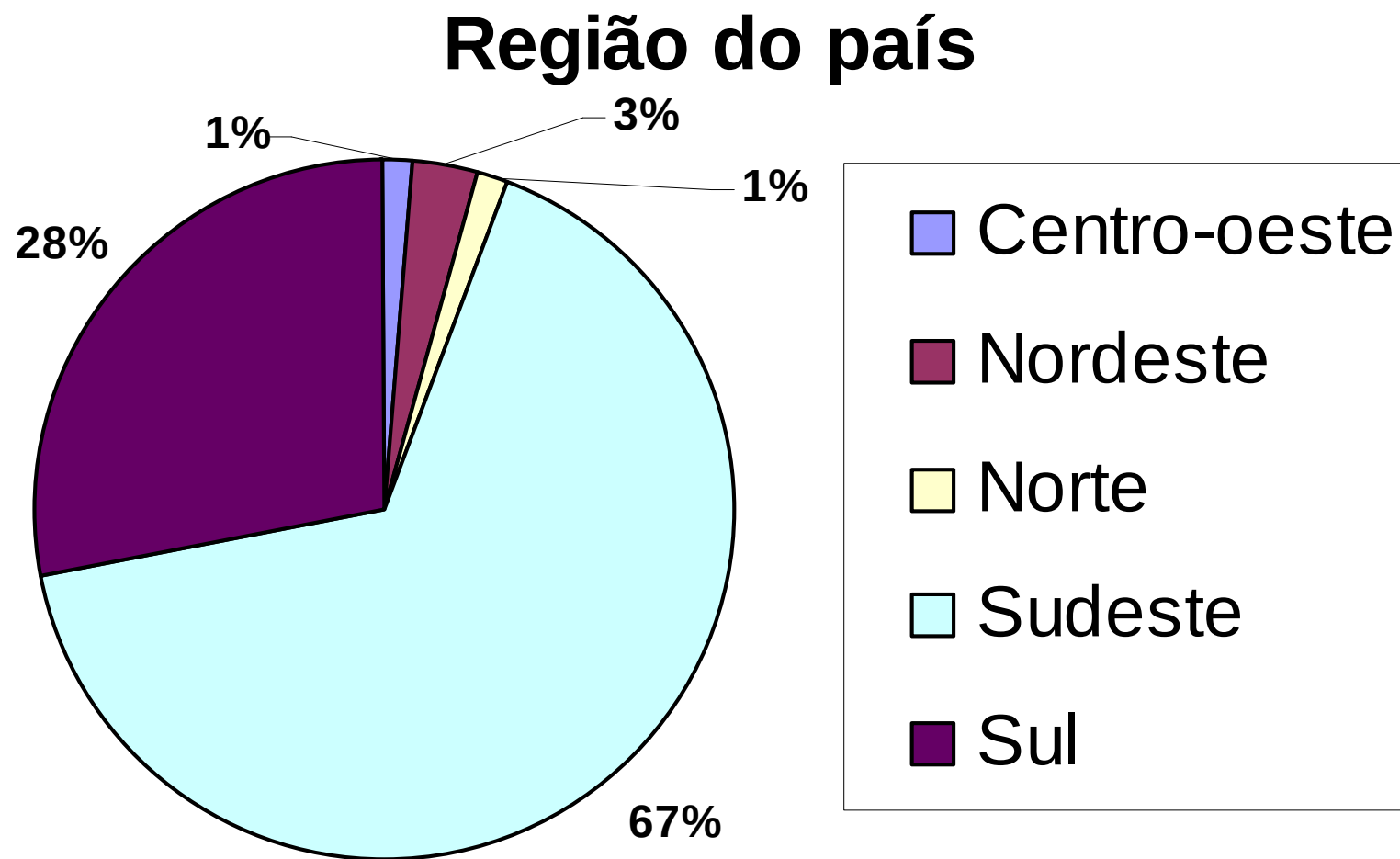
Tipo de Instituição

Tipo de Instituição



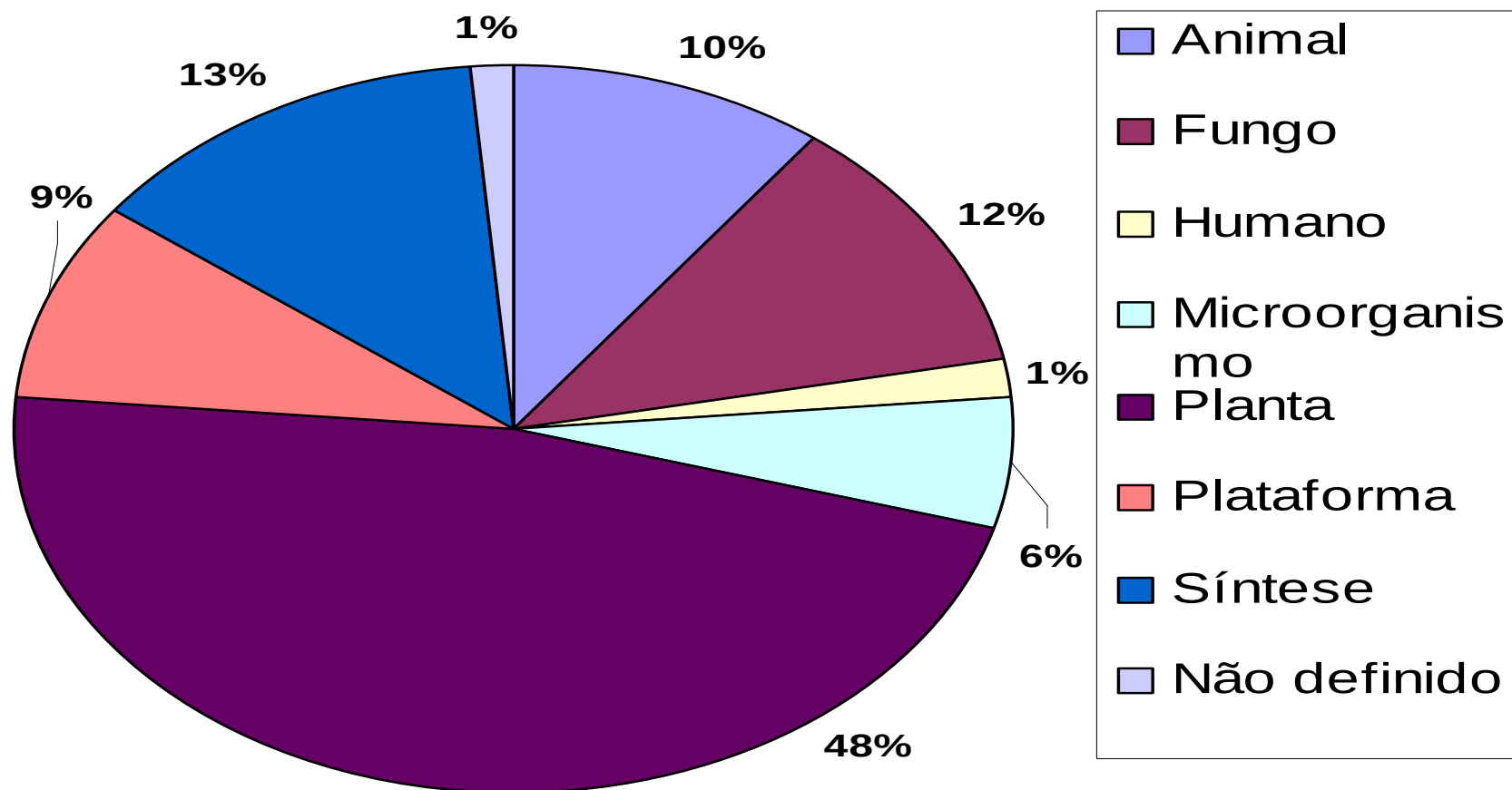
■ Estadual ■ Federal ■ Privada

Região do país

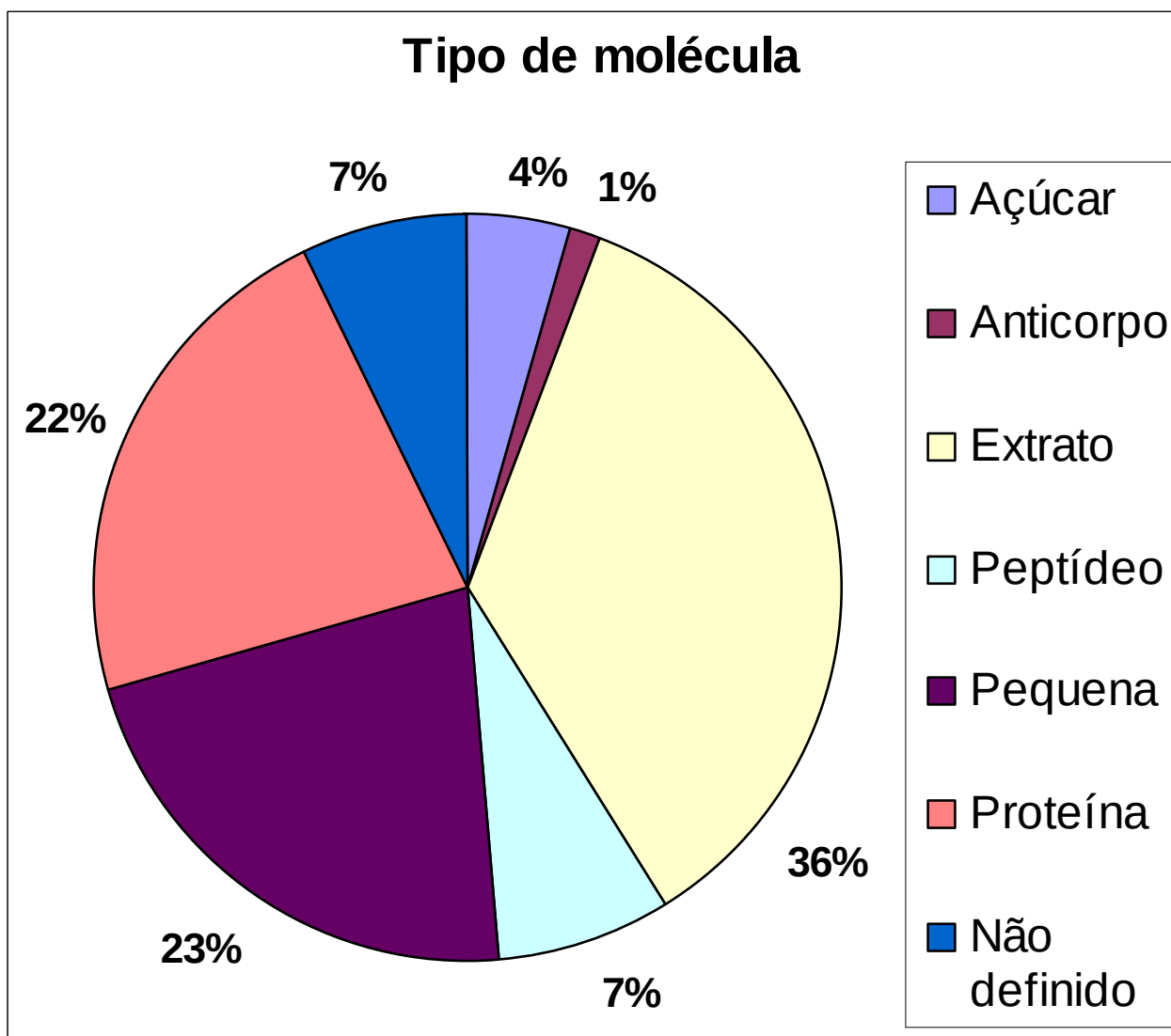


Origem da molécula

Origem da molécula

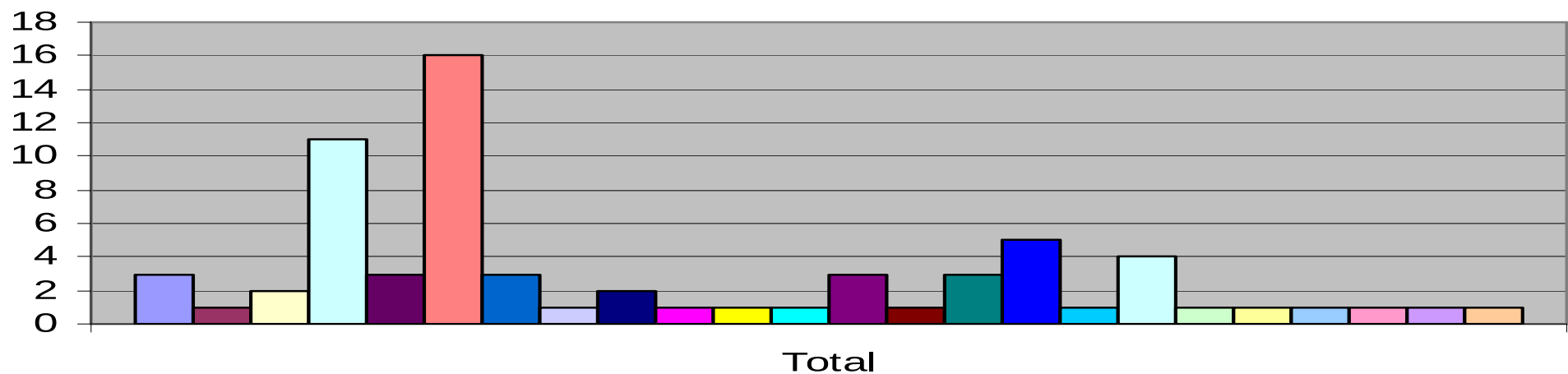


Tipo de molécula



Áreas terapêuticas

Áreas terapêuticas



- | | | |
|------------------------|---------------------------|--------------------|
| ■ Analgesia | ■ Anticonvulsivante (SNC) | ■ Antiinflamatório |
| ■ Antimicrobiano | ■ Antitrombótico | ■ Antitumoral |
| ■ Antiviral | ■ Coagulação | ■ Depressão (SNC) |
| ■ Device | ■ Esclerose múltipla | ■ Geral |
| ■ Hiperlipidemia | ■ Hipertensão | ■ Imunomoduladora |
| ■ Inflamação | ■ Laxante | ■ Negligenciada |
| ■ Neurodegenerativo | ■ Oftalmologia | ■ Parkinson |
| ■ Regeneração tecidual | ■ Úlcera | ■ Vacina |

3. Desafios e oportunidades na cooperação com ICTs no Brasil

A importância do “caixa” para o P&D

“(…) Desta forma, os orçamentos de P&D das empresas são determinados pelo fluxo de caixa e o nível de investimentos em P&D dos anos imediatamente anteriores. Continuidade no suporte dos investimentos na função pesquisa é essencial devido ao caráter de longo prazo de projetos de inovação farmacêutica e também porque os departamentos de P&D e seu pessoal altamente especializado representam um recurso valioso para as empresas e sofrem largamente por cortes ou descontinuidade na alocação de recursos.”

Source: Achilladelis, B. and Antonakis, N. (2001), 'The Dynamics of Technological Innovation: the case of pharmaceutical industry', Research Policy, vol. 30.

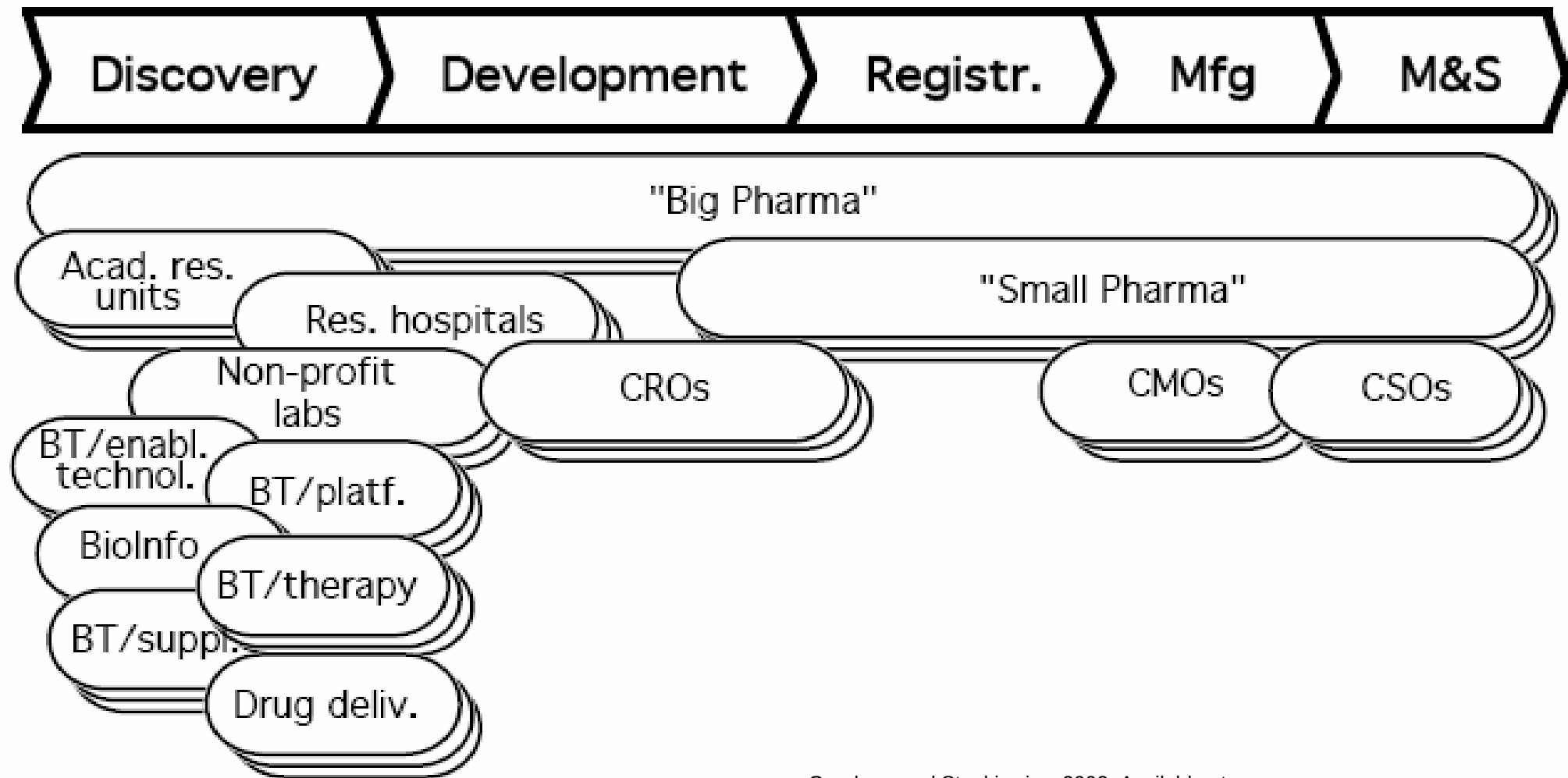
Algumas percepções e constatações: Prospecção e descoberta

- **Oferta concentrada em poucas áreas tecnológicas (e.g. fitos, extratos, etc)**
- **Dificuldades para síntese e biotecnologia**
- **Provas de princípio incompletas ou inadequadas**
- **Infra-estrutura deficiente e necessidade de capacitação em P&D**
- **Dificuldades na assinatura de contratos de colaboração**

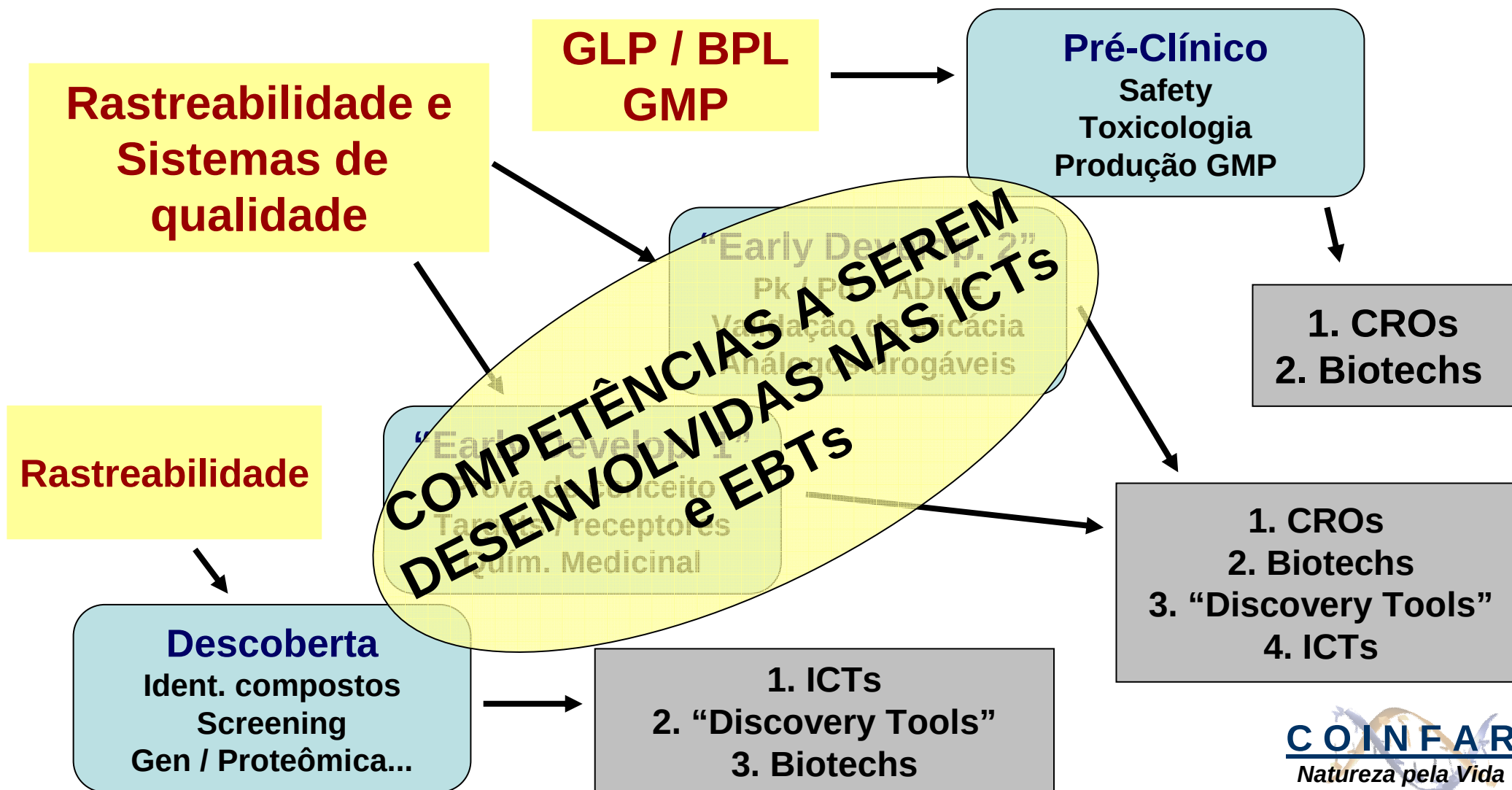
Algumas percepções e constatações: Desenvolvimento inicial

- Pouca cultura de prestação de serviços e dificuldades burocráticas de contratação
- Oferta insuficiente de serviços tecnológicos via ICTs e EBTs (antes de pré-clínico)
- Sérios problemas com qualidade de animais para experimentação e biotérios
- Pouca cultura de garantia de qualidade e rastreabilidade
- Inexistência de certificações BPL

The evolving set of institutional actors along the post-BT value chain



Cadeia de desenvolvimento biofarmacêutica no detalhe



Dificuldades estruturais encontradas nas ICTs durante o desenvolvimento dos projetos COINFAR (1/2)

Desenvolvimento de princípios ativos	
Síntese de peptídeos	• Instalações inadequadas • Capacidade e escala insuficientes • Prazos não competitivos • Pouca rastreabilidade / QA • Dificuldades em "custom synthesis" • Dificuldades na importação de reagentes e solventes
Proteínas recombinantes	• Instalações inadequadas • Pouca experiência em clonagem, expressão, escalonamento da fermentação e purificação com objetivos industriais
Análise	• Várias lacunas de ensaios necessários: sequenciamento, pureza, etc • Inexistência de POPs / QA • Prazos não competitivos

Dificuldades estruturais encontradas nas ICTs durante o desenvolvimento dos projetos COINFAR (2/2)

Eficácia e prova de princípio	
<i>In vitro</i>	•Acondicionamento e rastreabilidade das células •Dificuldades de importação do material •Poucos POPs e QA •Utilização de modelos inadequados
<i>In vivo</i>	•Instalações inadequadas •Qualidade dos animais e biotérios •Experiência em ambiente de prestação de serviços •Poucos POPs e QA •Utilização de modelos inadequados

Pilares estruturais para um bom programa de descoberta e "early development"

Desenvolvimento de ativos	Ensaio biológico
Lab. Síntese de peptídeos de mg a kg com rastreabilidade	Lab. Screening semi-HTS em áreas principais: oncologia, inflamação, dor, cardiovascular, etc (>80 alvos)
Lab. Clonagem, expressão, escalonamento, fermentação e purificação de 0,5L a 100L com rastreabilidade	Lab. Ensaio <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> com testes principais de prova de princípio para indicações mais utilizadas
Lab. Análise para testes principais de sequenciamento e pureza	Lab. de ADMET preditivo e de farmacocinética pré-clínica com rastreabilidade
Lab. Química Medicinal de alta escala (30-50 compostos / mês)	

Iniciativas consagradas

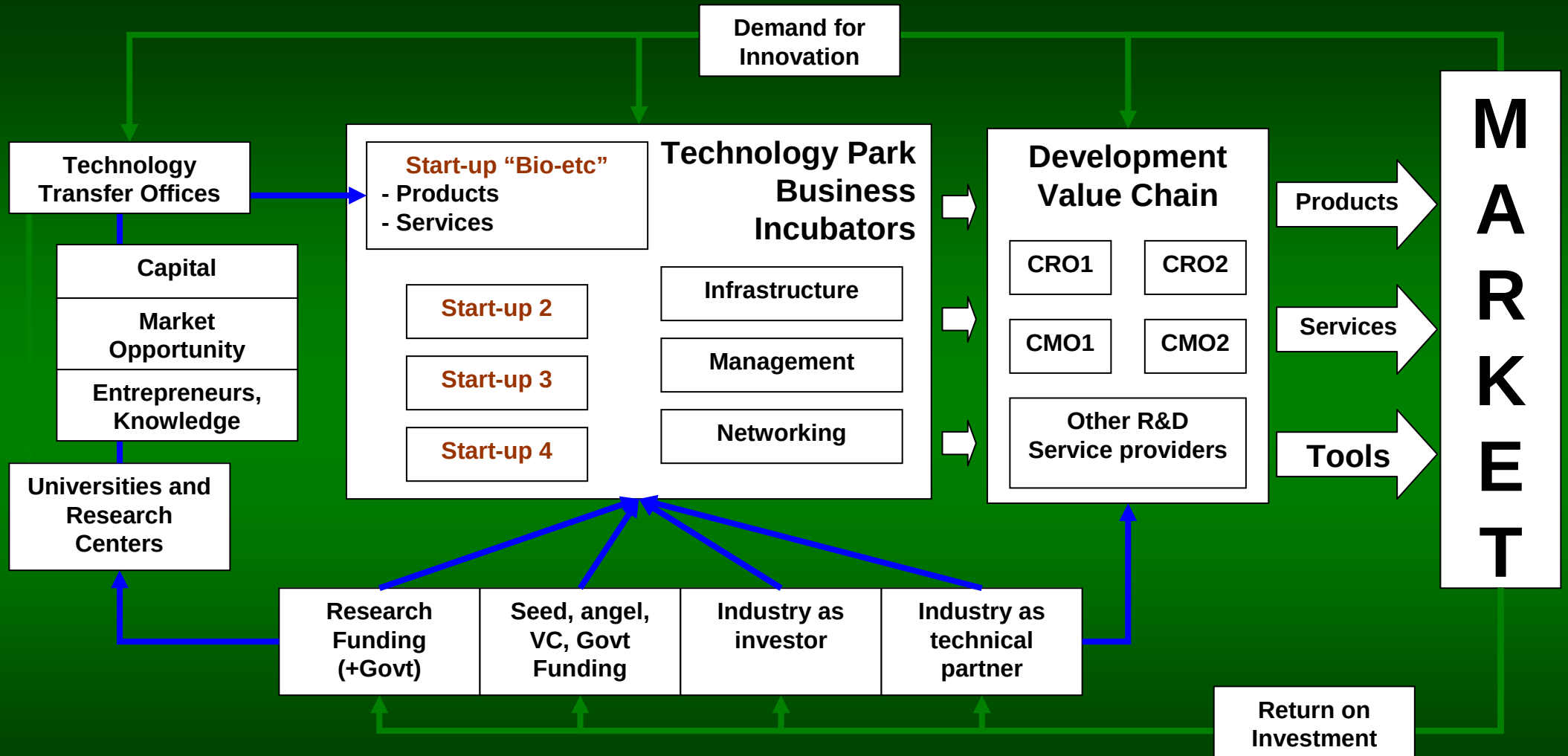
- Editais Fundos Setoriais
 - Projeto conjunto com Empresa, mas ICT coordena (e recebe os recursos)
 - Subvenção econômica
- Editais conjuntos FAPESP
 - Oxitenio
 - Ouro Fino
 - Natura
 - Etc

BNDES

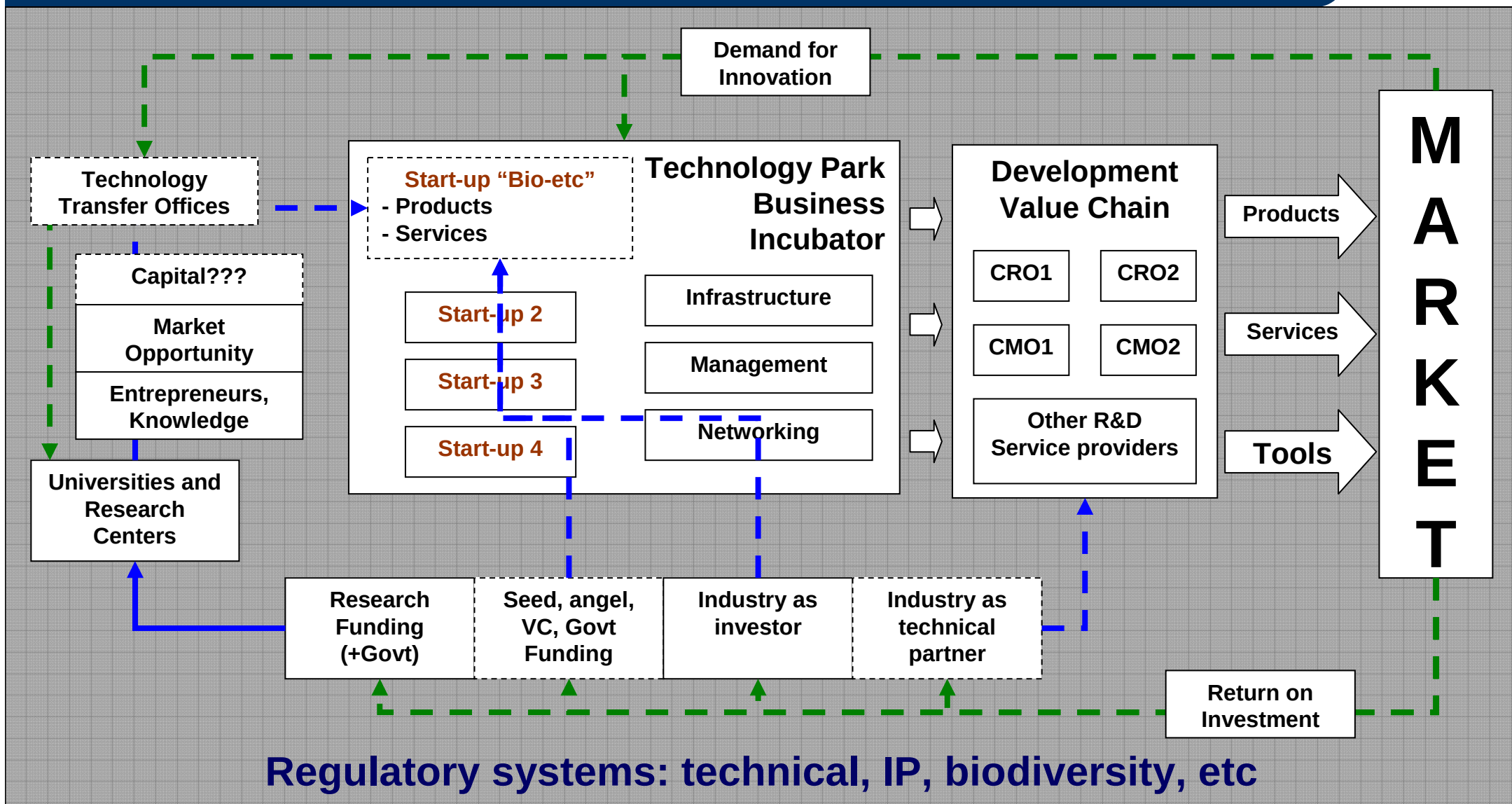
- **BNDES apóia com R\$ 7,2 milhões pesquisa da Coppe em medicamentos biotecnológicos**

O BNDES vai investir R\$ 7,2 milhões, para o projeto "Desenvolvimento de Medicamentos Recombinantes para Uso em Hematologia/Hemoterapia", uma parceria do Laboratório de Engenharia de Cultivos Celulares da Coppe/UFRJ com a empresa Hemobrás. A Hemobras também vai investir 700 mil reais no projeto.

Da descoberta ao retorno de investimento...



... e o que acontece no Brasil



4. Importância das ICTs e parques tecnológicos

Qual o racional?

- Investimentos de empresas privadas
 - Pesquisa e descoberta (colaboração com ICTs)
 - RH e material de consumo
 - Contratação de serviços de desenvolvimento

DEMANDA TECNOLÓGICA

- Investimentos do governo
 - Infra-estrutura: parques, ICTs, etc
 - Regulação: importação, técnica, econômica
 - Formação de RH
 - Incentivos

OFERTA TECNOLÓGICA

Dinâmica de suporte para formação de cadeia tecnológica bio-farmacêutica:

- CROs
- CMOs
- Biotechs

Sherbrooke Biomedical Park (Quebec, Canadá)

- Incentivos para empresas que se instalarem no parque:
 - A 30% tax credit on salaries paid to eligible employees (maximum of \$11 250 per year per employee), for a maximum ten-year period ending December 2013;
 - A three-year tax credit equal to 30% of the purchase or rental of eligible specialized equipment;
 - A five-year tax credit equal to 30% of the costs of using specialized facilities at the Sherbrooke Biotechnology Development Centre (SBDC), the Université de Sherbrooke or the Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke;
 - A five-year tax holiday (income taxes, capital tax, contributions to the Health Services Fund (HSF) on 75% of eligible amounts;
 - **A five-year provincial tax holiday on 75% of income for eligible foreign specialists;**
 - A five-year degressive municipal tax reduction.

Sherbrooke Biomedical Park (Quebec, Canadá)

- **Services offered:**
 - **Contract R&D (eligible for income tax credits)**
 - **Clinical trials Phases I to IV (ambulatory, 24 to 72 hours or hospitalized)**
 - **Technological incubator of start-up companies (renting of laboratories and offices with specialized services)**
 - **Access to a wide range of state-of-the-art equipments and highly specialized services**

Sherbrooke Biomedical Park (Quebec, Canadá)

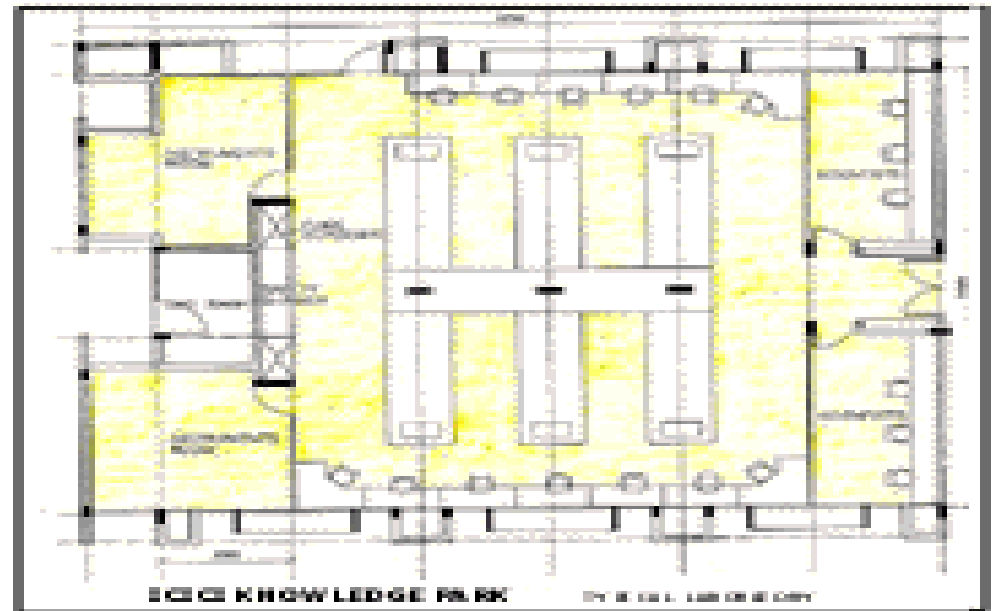
- **Other features for competitive advantage:**
 - **State-of-the-art animal facility**
 - **Medical library**
 - **Fully functional patient-oriented HIS, including access to a 10-year medico-administrative database**
 - **Support in methodology and biometry for the conduct of phase I and II clinical trials**
 - **Support for advanced ruling request relative to R&D tax credits**
 - **Access to a wide network of economic agencies and strategic contributors**

ICICI Knowledge Park (Índia): Ready-to-use laboratories

Matrix Laboratories R&D Centre
at the Park



Typical ready to use modular
laboratory. Layout approx. 3,000 sq.ft.



ICICI Knowledge Park (Índia): Technical infrastructure

Administration Block

Dining Hall

Cafeteria

Conference Hall

4 meeting rooms

Training room

Security Cabin

Maintenance Office

Doctor's Cabin

Gymnasium

Interaction plaza

Car Park

Resting room for
scientists

Modern Telecom
connectivity with LAN

Cold room

Virtual Information
Center

**Patent Facilitating
Cell**

Browsing Center

**Shared Analytical
facilities including
300 MHz NMR, LC-MS,
FT-IR, HPLC, GC,
Digital Polarimeter,
DNA Synthesizer and
Sequencer, SNP
Analysis**

**Dedicated Substation with
100% backup**

Electrical panel room

DG sets Diesel store

AC Plant

Telephone switch room

Servers Local Area Network
(LAN) through fiber optic
cable

Water treatment plant
Sewage treatment plant

Neutralization tank and
guard pond for process
effluents

Compressed Air generators

Vacuum generator

Chemical Store building

ICICI Knowledge Park (Índia): Business and administrative support

Round the clock surveillance and security

Utility services maintenance

IT maintenance

Housekeeping

Doctor on campus

Travel and secretarial services

CD Writer

Document scanning

Digital Photocopying

Transport services

Facilitating Housing & Schooling

Speedy Customs clearances

Environmental clearances

Access to Finance

Legal / Patent counseling

Liaison with Government departments

5. Conclusões e recomendações

Parâmetros de sucesso de empresas de bio-fármacos na Ásia

- 1. Percepção dos investidores sobre o potencial das EBTs**
- 2. Apoio governamental: políticas de suporte gerais, incluindo orientações claras para produção local e exportações. Incluem-se também os incentivos fiscais e sistema regulatório**
- 3. Recursos à disposição, como parques tecnológicos e pessoal treinado (pesquisadores, engenheiros e técnicos)**
- 4. Financiamento para EBTs**
- 5. Demanda local**

Fonte: http://pharmalicensing.com/articles/disp/1033647169_3d9c344136283

Recomendações para ICTs

- **Estabelecimento de “instituições híbridas”**
 - Pesquisa e prestação de serviços
 - Integração com parques tecnológicos
- **Implantação de sistemas de qualidade**
- **Estabelecimento dos ETTs – Escritórios de Transferência de Tecnologia, se possível ligado a um parque tecnológico, com competências setoriais e voltado a parcerias e comercialização tecnológica**
- **Treinamento e capacitação**
 - Empreendedorismo
 - Gestão tecnológica

Conclusões

- **Incremento do relacionamento entre ICTs e empresas ainda dependente de:**
 - **Aumentos dos investimentos pelas empresas**
 - **Formação de gerentes de tecnologia**
 - **Políticas específicas para o setor bio-farmacêutico**
 - **Parques tecnológicos**
 - **Cultura de colaboração e prestação de serviços**

OBIGADO!!!

William Marandola

Gerente Executivo

wmarandola@coinfar.com.br

Tel.: 55 11 5546-6902

Fax.: 55 11 5546-6866

COINFAR Pesquisa e Desenvolvimento

Av. das Nações Unidas, 22.428 - Jurubatuba

São Paulo, SP - 04.795-916

Exemplos práticos

What is a “hybrid institution” for Drug Discovery?

- **Dedicated facility aimed to research and services to the biopharmaceutical sector**
 - **Examples: Laboratory for Drug Discovery for Neurodegeneration – LDDN, Advanced Manufacturing Center**
 - **In Brazil: Center for Applied Toxinology – CAT/Butantan, Center for Structural Biotechnology, etc**
 - needs to be more service oriented
 - needs more industry collaborations
- **Utilizes existing infrastructure in universities and may expand depending on service revenues from industry**
- **Works “by the book”**
 - **Quality and regulatory issues**
 - **Business oriented**

LDDN - Laboratory for Drug Discovery in Neurodegeneration

- **Hypothesis-driven, screening-based approach**
- **Managed by industry-seasoned professionals**
- **Programs based on tight collaborations**
- **Resourced for success – Commercialization of disease modifying therapeutics**
- **Cover a broad range of targets in neurodegeneration**
- **Forward-looking – New collaborators and new disease areas**

New Biomanufacturing Center Projects To Strengthen Life Sciences Industry in Massachusetts

- WESTBOROUGH, MA (March 9, 2006) – A partnership among biotech industry leaders and academic research institutions, as well as state and local officials, will help existing and emerging biotech companies move more effectively from research & development to manufacturing new products in Massachusetts.
- Under a grant from the Massachusetts Technology Collaborative's (MTC) John Adams Innovation Institute, the University of Massachusetts Lowell will conduct two pilot projects at the Massachusetts BioManufacturing Center focused on improving the quality, cost and productivity of large-scale biomanufacturing. These projects will form the basis for creating a virtual network of industry and academic partners throughout Massachusetts. Industry partners include leading biotech companies such as Nova Biomedical, Antigenics, Cambrex, Genzyme, Invensys, Millenium and Wyeth. Academic research institutions in addition to UMass Lowell include UMass Dartmouth, Worcester Polytechnic Institute and Tufts.

DMMC - Dublin Molecular Medicine Centre

DMMC is a collaborative biomedical research partnership between Trinity College Dublin (TCD), University College Dublin (UCD), and Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI). Established to create a critical mass and centre of excellence in molecular medicine research and education, DMMC has helped align the activities of Dublin's biomedical research institutions and six affiliated teaching hospitals under a common framework designed to facilitate cross-institutional collaboration and enhance translational research capability.

Universidade de Iowa – Center for Biocatalysis and Bioprocessing

CBB offers an experienced professional staff and state-of-the-art fermentation and purification facilities to perform confidential contract services. Operations in the Good Laboratory Practices (GLP) facility started in 1995. During 2005, CBB acquired Good Manufacturing Practices (GMP) facility with three purification suites. In 2006, CBB expects to complete a cGMP fermentation suite containing 30, 100, and 300-liter fermentors. The GMP facilities are located on the Oakdale Campus adjacent to the GLP laboratories.

University of Nebraska-Lincoln Biological Process Development Facility (BPDF)

The University of Nebraska-Lincoln Biological Process Development Facility (BPDF) is a leading research laboratory in the development of vaccines and therapeutic agents from recombinant proteins.

The BPDF provides public and private sector clients with process research and early manufacturing of new therapeutic molecules for human clinical testing.

The BPDF offers state-of-the-art equipment, pilot-scale facilities and expert scale-up assistance that is time and cost effective. BPDF is uniquely qualified to offer this assistance, offering facilities and personnel that can optimize an entire process from the bench top to the final bulk product.

A large portion of the BPDF's work is in the development of vaccines against biological warfare agents and products that can be used as therapeutic countermeasures to treat people who have been exposed to biological agents.

The BPDF provides these advantages in vaccine/therapeutic agent development:

- Recognized as the leading expert in the recombinant expression system (*Pichia pastoris*), which is used to express the Botulinum vaccines
- One of the few University facilities working in the area of recombinant proteins for vaccines against biological warfare agents
- Focuses on Phase I/II clinical material, allowing rapid development of new processes and production of therapeutic proteins

Texas Tech University is gearing up for a blood substitute phase 1 trial (1/2)

- Texas Tech University (Lubbock, TX, USA) will be one of the first universities to perform phase 1 clinical trials on a product that it has mass-manufactured using its own biomanufacturing plant. The university is raising \$10 million to launch phase 1 trials to test blood products spun out of its research labs. But doubts remain over how safely universities can mass-produce biological products, specifically in comparison to the rigorous safety protocols of industry.
- Instead of entirely entrusting Hemotech's commercialization to a biotechnology company, however, Texas Tech is retaining control—and equity—over the product's future by manufacturing Hemotech for use in phase 1 clinical trials in its own biotechnology production facility. Texas Tech has relied on university donations and partial funding from early industrial partners to finance the \$1.5 million facility.
- At present capacity the university manufactures four-liter batches of Hemotech every two weeks, comparable to phase 1 industry levels. Texas Tech's facility is the only such facility in the blood industry able to manufacture the product in commercial quantities and one of only a handful throughout the biotechnology industry worldwide.

Texas Tech University is gearing up for a blood substitute phase 1 trial (2/2)

- Such an approach, say experts, is likely to become more common as universities are increasingly aggressive about pushing academic research into the market. The trend is part of a "paradigm shift as research begins to become more commercially focused," says Lance Anderson, a Texas Tech technology transfer officer. Areas such as orphan diseases, which pharmaceutical companies have traditionally avoided, could be particularly attractive as they target niche markets.
- And since its construction, the facility is proving to be attractive bait for funds to push Hemotech through trials. "Investors are afraid to invest in university laboratories but will be much more attracted to facilities," says Jan Simoni, a Texas Tech surgery professor and one of Hemotech's inventors. About three years ago, the team tied up with a company, the newly established HemoBioTech (Dallas, TX, USA), which is raising \$8–10 million to conduct phase 1 trials, slated to begin in mid-2005, for a product that could generate \$100 billion globally, according to its makers.