

Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos

Relatório de unidade curricular

Coimbra | 2013

João Nuno Sereno de Almeida Moreira

Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos

Relatório de unidade curricular

Coimbra | 2013

Relatório de unidade curricular em Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, apresentado para apreciação na prestação de provas para atribuição do título académico de Agregado em Ciências Farmacêuticas, especialidade de Tecnologia Farmacêutica, nos termos do Art. 5.º, alínea b, Decreto de Lei n.º 239/2007 de 19 de junho.

João Nuno Sereno de Almeida Moreira

ÍNDICE

1. Introdução	1
2. Objetivo da unidade curricular no contexto do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos.....	3
3. Enquadramento da unidade curricular no plano de estudos de 3.º ciclo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra	9
3.1. Breve descrição do 3.º ciclo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.....	9
3.2. Implementação da unidade curricular no plano de estudos de 3.º ciclo ...	13
3.3. Competências genéricas a desenvolver pelos estudantes.....	17
4. Programa da unidade curricular	19
4.1. Seminário: contextualização do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos	19
4.1.1. Justificação da temática do seminário	19
4.1.2. Objetivos de aprendizagem específicos	20
4.1.3. Conteúdos base	21
4.1.4. Metodologia de ensino	22
4.1.5. Bibliografia recomendada	22
4.2. Seminário: bioinformática e conceção racional de novos fármacos	23
4.2.1. Justificação da temática do seminário	23
4.2.2. Objetivos de aprendizagem específicos	24
4.2.3. Conteúdos base.....	25
4.2.4. Metodologia de ensino	25
4.2.5. Bibliografia recomendada	25
4.3. Seminário: medicamentos biológicos - da conceção à aplicação.....	27
4.3.1. Justificação da temática do seminário	27

4.3.2.	Objetivos de aprendizagem específicos	29
4.3.3.	Conteúdos base	29
4.3.4.	Metodologia de ensino	30
4.3.5.	Bibliografia recomendada	31
4.4.	Trabalho autónomo e orientação tutorial	32
4.5.	Trabalho autónomo e orientação tutorial	34
4.6.	Seminário: plataformas de base nanotecnológica para o transporte de agentes bioativos.....	34
4.6.1.	Justificação da temática do seminário	34
4.6.2.	Objetivos de aprendizagem específicos	37
4.6.3.	Conteúdos base.....	37
4.6.4.	Metodologia de ensino	38
4.6.5.	Bibliografia recomendada	38
4.7.	Seminário: propriedade intelectual e sua importância na transferência de tecnologia.....	40
4.7.1.	Justificação da temática do seminário	40
4.7.2.	Objetivos de aprendizagem específicos	41
4.7.3.	Conteúdos base.....	42
4.7.4.	Metodologia de ensino	43
4.7.5.	Bibliografia recomendada	43
4.8.	Trabalho autónomo e orientação tutorial	44
4.9.	Seminário: desenvolvimento clínico de novas entidades químicas	45
4.9.1.	Justificação da temática do seminário	45
4.9.2.	Objetivos de aprendizagem específicos	46
4.9.3.	Conteúdos base.....	47
4.9.4.	Metodologia de ensino	48
4.9.5.	Bibliografia recomendada	48
4.10.	Seminário: desenvolvimento farmacêutico - importância na conceção de novos medicamentos.....	50
4.10.1.	Justificação da temática do seminário	50

4.10.2.	Objetivos específicos de aprendizagem	51
4.10.3.	Conteúdos base.....	52
4.10.4.	Metodologia de ensino	52
4.10.5.	Bibliografia recomendada	52
4.11.	Trabalho autónomo e orientação tutorial	53
4.12.	Seminário: enquadramento regulamentar do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos	54
4.12.1.	Justificação da temática do seminário	54
4.12.2.	Objetivos de aprendizagem específicos.....	54
4.12.3.	Conteúdos base.....	55
4.12.4.	Metodologia de ensino	56
4.12.5.	Bibliografia recomendada	56
4.13.	Seminário: perspetiva empresarial do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos	57
4.13.1.	Justificação da temática do seminário	57
4.13.2.	Objetivos de aprendizagem específicos.....	58
4.13.1.	Conteúdos base.....	59
4.13.2.	Metodologia de ensino	59
4.13.3.	Bibliografia recomendada	59
4.14.	Trabalho autónomo e orientação tutorial	60
5.	Avaliação.....	61

1. INTRODUÇÃO

Nos termos do Art. 5.º, alínea b do Decreto-Lei n.º 239/2007 de 19 de junho, o presente documento corresponde ao relatório da Unidade Curricular em INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS no âmbito da prestação de Provas de Agregação.

Este relatório está dividido em 5 secções. Após breve introdução, caracteriza-se o processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos em termos das suas fases principais e realçam-se os fatores mais relevantes que contribuem para a necessidade de implementação de um novo paradigma. Na 3ª secção, explica-se a organização da unidade curricular em termos do tipo de ensino a implementar, contextualiza-se a sua integração no 3.º ciclo em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, e explicitam-se as competências genéricas a desenvolver pelos estudantes. Na secção seguinte, é apresentado o programa da unidade curricular, sendo, para cada seminário, desenvolvidos os seguintes aspetos:

- justificação da temática do seminário;
- objetivos de aprendizagem específicos;
- conteúdos base;
- metodologia de ensino;
- bibliografia recomendada.

A 5ª e última secção, diz respeito aos termos em que decorrerá a avaliação dos estudantes que frequentarem a unidade curricular de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos.

A apresentação da presente proposta decorre também da experiência adquirida pela participação do proponente na organização, coordenação e lecionação de uma unidade curricular análoga (*Principles and Practices in Drug Development*) integrada no programa doutoral MIT-Portugal e adotada também, pelo programa de 3.º ciclo em Biologia Experimental e Biomedicina do Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, bem como da sua participação como palestrante em várias edições de curso idêntico no *Massachusetts Institute of Technology* (Boston, Estados Unidos da América). No contexto da primeira atividade anteriormente referida, foi distinguido com o Prémio de Educação em Inovação 2010 na área de Bioengenharia de Sistemas. O prémio patrocinado pela Fundação Luso-Americana, pretende premiar o compromisso com a Inovação e a Excelência do ensino e desenvolvimento curricular, dentro das atividades de ensino que decorreram no âmbito do programa MIT-Portugal. Foi igualmente importante para a apresentação desta proposta, a experiência que o proponente tem adquirido no processo de constituição da *spin-off* da Universidade de Coimbra, Treat U, Lda, a partir de tecnologia desenvolvida no âmbito das suas atividades de investigação na Faculdade de Farmácia e no Centro de Neurociências e Biologia Celular da mesma Universidade.

2. OBJETIVO DA UNIDADE CURRICULAR NO CONTEXTO DO PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

Neste relatório, é descrita a unidade curricular de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos proposta para o programa de doutoramento (3.º ciclo) em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. A designação da unidade curricular é usada como sinónimo da terminologia anglo-saxónica *Drug Development*.

A fase inicial do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamento, consiste na seleção e validação de um alvo molecular numa determinada patologia. Esta fase proporcionará, posteriormente, a identificação de Compostos Candidatos a partir de um universo que, no caso de novas entidades químicas, pode variar tradicionalmente entre 5000 a 10000 moléculas. Por Compostos Candidatos entendem-se aqueles que demonstraram, *in vitro* e *in vivo*, atividade farmacológica e de segurança mais promissoras, bem como propriedades que lhe permitem ser produzidos em larga escala e ser veiculados através de uma forma farmacêutica. Seguem-se os estudos não clínicos que, em primeira instância, têm o objetivo de caracterizar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos Compostos Candidatos e definir o seu perfil de segurança (normalmente, em duas espécies animais), tendo em vista a sua utilização em humanos. Esta constitui uma fase do desenvolvimento, cujo planeamento e execução obedece a normas orientadoras emitidas pelas autoridades regulamentares da área jurisdicional correspondente. A informação gerada até esta fase de desenvolvimento é então reunida num documento que, na Europa, toma o

nome de Dossier de Produto de Investigação Medicinal (*IMPD - Investigational Medicinal Product Dossier*^{1,2,3}) a ser aprovado pelas autoridades regulamentares e comissões de ética de ensaios clínicos dos respetivos países. A informação apresentada neste documento inclui também aquela referente à qualidade química e farmacêutica do medicamento a ser testado em ensaios clínicos³. O documento análogo requerido pela *Food and Drug Administration* é designado *Investigational New Drug Application (IND)*⁴. Mediante aprovação deste tipo de documento, seguem-se os estudos clínicos, que são agrupados consoante o seu objetivo e que, tradicionalmente, estão divididos em quatro fases distintas⁵: fase I, que visa essencialmente a definição de parâmetros farmacocinéticos, avaliação da tolerabilidade e uma primeira avaliação do metabolismo e farmacodinâmica, numa população de 20 a 50 indivíduos/doentes; fase II, que perspetiva a avaliação de eficácia e segurança numa população de 100 a 500 doentes; fase III, que visa a confirmação da eficácia e segurança, mas agora numa população mais alargada de doentes (1000-5000), e que procura reforçar a relação benefício/risco que estará na base da aprovação; fase IV, realizada após entrada no mercado e que visa, sobretudo, aprofundar o conhecimento sobre a relação benefício/risco e identificar efeitos adversos menos comuns. Concluídas as três primeiras fases de ensaios clínicos e estabelecido o processo de produção do medicamento, segue-se a submissão do pedido de autorização de introdução no mercado às autoridades regulamentares^{6,7}.

¹ <http://www.impd.eu/> (consultado em 31 de agosto de 2012).

² Regulation of the european parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.

³ Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials (CHMP/QWP/185401/2004 final).

⁴ <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm#FDA%20Guidances%20for%20Investigational%20New%20Drugs> (consultado em 31 agosto de 2012).

⁵ Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH/291/95).

⁶ Kang, L., Chung, B. G., Langer, R., Khademhosseini, A. (2008). Microfluidics for drug discovery and development: from target selection to product lifecycle management. *Drug Discov Today* 13, 1-13.

⁷ Evens, R. P. (2007). Drug and Biological Development From Molecule to Product and Beyond, pp. 382. In *Springer Science+Business Media, LLC (Boston, MA)*.

Desde meados da década de 60 que o processo de aprovação de novos medicamentos tem sido modificado no sentido de aumentar a segurança e eficácia daqueles. Estas modificações são consequência de alterações científicas e regulamentares, e têm-se traduzido num aumento do custo e do tempo necessários para introduzir um novo medicamento no mercado. Estima-se que o custo do desenvolvimento de medicamentos envolvendo novas entidades químicas, desde a fase inicial de investigação e descoberta, seja superior a \$800 milhões e que demore cerca de 9-12 anos^{8,9}. A este dado, acresce a diminuição da rentabilidade que a indústria tem enfrentado decorrente do fim de patente de medicamentos considerados *blockbusters* (vendas anuais superiores a \$1000 milhões), a estagnação do número de novas entidades químicas que são introduzidas no mercado e que não tem correspondência com os investimentos crescentes em investigação e desenvolvimento, bem como a competição crescente resultante da aprovação de medicamentos genéricos. Para além destes aspetos, há que salientar também que a indústria farmacêutica ainda não conseguiu dar resposta a necessidades médicas essenciais, em áreas terapêuticas como a oncologia ou doenças do sistema nervoso central. Pelas razões apontadas, a indústria farmacêutica de grande dimensão enfrenta um desafio sem precedentes^{10,11,12,13}, deparando-se com uma necessidade premente de ganhos de eficiência a todos os níveis. Neste panorama, é assinalável o feito conseguido pela Bial, empresa portuguesa responsável pelo desenvolvimento completo do primeiro medicamento em Portugal, desde as fases iniciais de investigação e descoberta até à introdução no mercado (ZebinixTM).

⁸ DiMasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 22, 151-185.

⁹ Dickson, M., Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 3, 417-429.

¹⁰ Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther* 87, 356-361.

¹¹ Pammolli, F., Magazzini, L., Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 10, 428-438.

¹² Kaitin, K. I., DiMasi, J. A. (2011). Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade, 2000-2009. *Clin Pharmacol Ther* 89, 183-188.

¹³ Editorial (2012). A decade in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 11, 3.

A necessidade de maior eficácia no processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, cria também a oportunidade para a utilização de estratégias que permitam uma conceção e seleção de fármacos mais racional e eficaz, ou o recurso a estratégias terapêuticas baseadas, por exemplo, em nanotecnologias ou medicamentos biológicos. Estas últimas, poderão igualmente contribuir para tornar mais sustentável o *pipeline* das indústrias farmacêuticas de grande dimensão e proporcionar um tipo de soluções terapêuticas diferente daquelas conseguidas até ao momento.

A presente unidade curricular tem assim por objetivo a promoção do desenvolvimento de conhecimentos e competências no âmbito de seminários (complementados com trabalho autónomo e orientação tutorial) que versam diferentes componentes do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, que possam incluir não só novas entidades químicas, mas também novas indicações terapêuticas para fármacos já conhecidos (*drug reprofiling*). O desenvolvimento daquelas competências será feito a partir de uma discussão integrada das diferentes áreas do conhecimento abordadas, assente numa base científica sólida e numa perspetiva de criação de valor económico.

Um dos aspetos mais relevantes que deverão emergir com a unidade curricular aqui apresentada, será a capacidade dos estudantes poderem perspetivar a maneira como conhecimentos e competências genéricas e específicas que desenvolverão no decorrer do trabalho de elaboração da dissertação de doutoramento respetivo, se integram no processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos. Esta é uma questão considerada de grande importância, para que os estudantes possam, por exemplo, perspetivar a futura empregabilidade na cadeia de valor do medicamento. Este facto, justifica que este aspeto seja discutido desde o início da unidade curricular e de forma transversal às várias temáticas. Decorrente da ineficiência descrita do atual modelo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, é igualmente importante que os

alunos reconheçam que tal representa uma oportunidade para si próprios e para o país, em face das competências de excelência (humanas e materiais) existentes em Portugal, na área das Ciências da Saúde, onde se inclui a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

3. ENQUADRAMENTO DA UNIDADE CURRICULAR NO PLANO DE ESTUDOS DE 3.º CICLO DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos é, pelo exposto na secção anterior, transversal a múltiplas áreas de conhecimento, centradas num objetivo comum: o desenvolvimento do medicamento. Esta é a razão primeira que justifica a integração da unidade curricular apresentada neste relatório no plano curricular de 3.º ciclo em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e, em particular, na unidade curricular de Avanços em Ciências Farmacêuticas I.

3.1. BREVE DESCRIÇÃO DO 3.º CICLO DA FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

O plano de estudos de 3.º ciclo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (código da Direção Geral do Ensino Superior 5633), nos termos do despacho n.º 1955/2012 publicado no Diário da República, 2ª série, N.º 30 de 10 de fevereiro é constituído por uma parte letiva, no 1.º ano, constituída por diferentes unidades curriculares e que incluem seminários (S) e orientação tutorial (OT) (Tabela I). O programa de 3.º ciclo é completado com a realização de trabalho experimental tendo em vista a obtenção do grau de

Doutor nos três anos seguintes (180 ECTS), perfazendo um total de 240 ECTS¹⁴.

Tabela I: Estrutura da componente letiva do 3.º ciclo de estudos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (adaptada do despacho n.º 1955/2012 publicado no Diário da República, 2ª série, N.º 30 de 10 de fevereiro).

I SEMESTRE					
Unidades curriculares	Área científica	Tipo	Horas de trabalho	Horas de contacto	ECTS
Atualização em Ciências Farmacêuticas I	Ciências Farmacêuticas	Semestral	135	OT - 90	5
Avanços em Ciências Farmacêuticas I	Ciências Farmacêuticas	Semestral	81	S - 30; OT - 30	3
Seminário I	Ciências Farmacêuticas	Semestral	594	S - 15; OT - 45	22
II SEMESTRE					
Unidades curriculares	Área científica	Tipo	Horas de trabalho	Horas de contacto	ECTS
Atualização em Ciências Farmacêuticas II	Ciências Farmacêuticas	Semestral	135	OT - 90	5
Avanços em Ciências Farmacêuticas II	Ciências Farmacêuticas	Semestral	81	S - 30; OT - 30	3
Seminário II	Ciências Farmacêuticas	Semestral	594	S - 15; OT - 45	22

Em termos da parte letiva e de acordo com a informação disponível no sítio da Universidade de Coimbra, as unidades curriculares **Atualização em Ciências Farmacêuticas I**¹⁵ e **II**¹⁶ resultam da frequência de uma ou mais unidades

¹⁴ Sistema Europeu de Transferência e Acumulação de Créditos (*European Credit Transfer and Accumulation System*).

¹⁵ <http://apps.uc.pt/courses/PT/unit/73866/10954/2012-2013?type=ram&id=3081> (consultado em 15 de janeiro de 2013).

curriculares em funcionamento na Faculdade de Farmácia da Universidade Coimbra. A seleção das unidades curriculares a frequentar pelo estudante deve corresponder a uma análise a efetuar entre o orientador e o próprio estudante, e que têm como objetivo primordial colmatar falhas na formação pré-doutoral e que se afigurem essenciais para o bom desempenho do programa de investigação definido. Em termos dos Resultados de Aprendizagem, com esta unidade curricular pretende-se que os estudantes com menor formação anterior no âmbito das Ciências Farmacêuticas adquiram conhecimentos básicos essenciais. A classificação desta unidade curricular resulta da média aritmética de avaliações efetuadas especificamente para estes estudantes relativamente às unidades curriculares que forem frequentadas.

*As unidades curriculares **Avanços em Ciências Farmacêuticas I**¹⁷ e **II**¹⁸ são formadas pela aglutinação resultante da frequência de ações de formação avançada quer na Universidade de Coimbra, quer noutras Instituições de Ensino Superior Universitário de reconhecido mérito científico (nacionais ou estrangeiras). É estimulada a interatividade com Centros de Investigação (nacionais e estrangeiros). A classificação desta unidade curricular resulta das avaliações efetuadas especificamente para estes estudantes relativamente aos Cursos Avançados que frequentarem e após aprovação do plano curricular pelo Conselho Científico. Em termos dos Resultados de Aprendizagem, pretende-se que os estudantes aprofundem os seus conhecimentos em áreas específicas das Ciências Farmacêuticas relacionadas, preferencialmente, com aquilo que é o seu projecto de doutoramento.*

¹⁶ <http://apps.uc.pt/courses/PT/unit/73871/10954/2012-2013?type=ram&id=3081> 3081 (consultado em 15 de janeiro de 2013).

¹⁷ <http://apps.uc.pt/courses/PT/unit/73868/10954/2012-2013?type=ram&id=3081> (consultado em 15 de janeiro de 2013).

¹⁸ <http://apps.uc.pt/courses/PT/unit/73872/10954/2012-2013?type=ram&id=3081> (consultado em 15 de janeiro de 2013).

A unidade curricular **Seminário I**¹⁹ está muito focada para a realização de um trabalho de pesquisa orientada no sentido de se proceder a uma revisão da literatura que permita ao estudante caracterizar o estado da arte daquilo que irá ser o seu projeto de investigação. Em termos dos Resultados de Aprendizagem, pretende-se que os estudantes sistematizem a informação existente e que servirá de base de trabalho para o desenvolvimento do seu projeto de investigação.

A unidade curricular **Seminário II**²⁰ está muito focada para o desenvolvimento das condições técnicas necessárias ao desenvolvimento do projeto de investigação. No que aos resultados esperados diz respeito, pretende-se que os estudantes comecem a desenvolver ferramentas que constituam o seu primeiro contacto com aquilo que irá ser a operacionalização dos seus projectos de investigação.

Ao nível da dissertação existem diferentes perfis, função da área de trabalho específica²¹: Química Farmacêutica, Bioquímica, Bromatologia e Hidrologia, Toxicologia, Farmacognosia e Fitoquímica, Microbiologia e Parasitologia, Farmacologia e Farmacoterapia, Biofarmácia e Farmacocinética, Farmácia Clínica, Tecnologia Farmacêutica, Biologia Celular e Molecular, Biotecnologia Farmacêutica, Qualidade Farmacêutica e Sóciofarmácia.

Em face do exposto, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra oferece uma pluralidade de saberes e competências que podem tornar os projetos de doutoramento muito competitivos, nomeadamente, quando enquadrados numa lógica do desenvolvimento de produtos e serviços na área da saúde, de que a Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos é um exemplo.

¹⁹ <http://apps.uc.pt/courses/PT/unit/73869/10954/2012-2013?type=ram&id=3081> (consultado em 15 de janeiro de 2013).

²⁰ <http://apps.uc.pt/courses/PT/unit/73873/10954/2012-2013?type=ram&id=3081> (consultado em 15 de janeiro de 2013).

²¹ <http://apps.uc.pt/courses/PT/course/3081/2012-2013> (consultado em 15 de janeiro de 2013).

3.2. IMPLEMENTAÇÃO DA UNIDADE CURRICULAR NO PLANO DE ESTUDOS DE 3.º CICLO

A unidade curricular proposta neste relatório está planeada para decorrer em moldes semelhantes aos dos cursos avançados de outros programas de 3.º ciclo a decorrer em Portugal. Está assim prevista decorrer durante um total de 8 dias úteis, perfazendo um total de 56 h de trabalho. Destas, 17 h serão consignadas a seminários e 7 h dedicadas à avaliação, a decorrer no último dia da unidade curricular e em que os estudantes terão que apresentar um trabalho nos termos referidos na secção 5 deste relatório. O restante tempo disponível será utilizado pelos estudantes para recolha e análise de bibliografia indicada ao longo da unidade curricular, reflexão sobre os conceitos mais relevantes apresentados e discutidos nos seminários e preparação das apresentações (em grupo) para o último dia de avaliação. Durante este período de trabalho autónomo por parte dos estudantes, haverá sempre disponibilização do coordenador da unidade curricular para apoio em tempo de orientação tutorial.

A carga horária anteriormente apresentada distribui-se em termos diários pelas tipologias de tempo de trabalho da seguinte maneira:

- **1.º dia:**
 - Seminário: *Contextualização do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos* (1 h);
 - Seminário: *Bioinformática e conceção racional de novos fármacos* (1,5 h);
 - Seminário: *Medicamentos biológicos - da conceção à aplicação* (3 h);
 - Trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial (1,5 h).

- **2.º dia:**
 - Trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial (1,5 h);
 - Seminário: *Plataformas de base nanotecnológica para o transporte de agentes bioativos* (3 h);
 - Seminário: *Propriedade intelectual e sua importância na transferência de tecnologia* (1 h);
 - Trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial (1,5 h).

- **3.º dia:**
 - Seminário: *Desenvolvimento clínico de novas entidades químicas* (1,5 h);
 - Seminário: *Desenvolvimento farmacêutico - importância na conceção de novos medicamentos* (1,5 h);
 - Trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial (4 h).

- **4.º dia:**
 - Seminário: *Enquadramento regulamentar do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos* (1,5 h);
 - Seminário: *Perspetiva empresarial do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos* (3 h);
 - Trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial (2,5 h).

- **5.º ao 7.º dias:**
 - Trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial (21 h).

- **8.º dia:**
 - Avaliação (7 h).

Os conteúdos específicos propostos para cada seminário devem ser encarados de uma forma dinâmica, salvaguardando-se a possibilidade da introdução de algumas alterações em função da relevância relativa daqueles num determinado momento. Para os alunos que decidam prosseguir atividade de investigação dentro da área de cada um dos seminários propostos e que, como tal, pretendam aprofundar os seus conhecimentos, poderá ser indicada bibliografia complementar. Em cada ano, a bibliografia (recomendada e complementar) será atualizada por artigos resultantes de publicação de trabalhos de investigação recentes e/ou patentes relativas às temáticas abordadas.

Nos termos do Artigo 4.º do Regulamento de Aplicação do Sistema de Créditos Curriculares aos Cursos da Universidade de Coimbra, a unidade curricular de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos corresponde então a 2 ECTS.

Em face da estrutura da presente unidade curricular e do seu carácter multidisciplinar em torno do medicamento, propõe-se que ela seja integrada na unidade curricular de Avanços em Ciências Farmacêuticas I, do 3.º ciclo de estudos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, com carácter obrigatório para todos os estudantes que frequentem este ciclo de estudos.

A apresentação integrada dos conteúdos dos seminários propostos far-se-á a partir das competências científicas e profissionais instaladas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, mas também em rede com elementos de outras unidades da própria Universidade de Coimbra, bem como de outras instituições universitárias de excelência, nacionais ou estrangeiras, e do meio empresarial da área farmacêutica. Desta maneira, facilita-se a integração dos estudantes em redes de excelência ao nível universitário e

empresarial/profissional. Estas, poderão ser a base para o estabelecimento de futuras plataformas de colaboração que podem contribuir de forma decisiva para o avanço do estado de arte do conhecimento científico e processo de inovação na área farmacêutica¹⁰. A título de exemplo, refira-se o investimento crescente de empresas nacionais da área farmacêutica em investigação e desenvolvimento, como a Bial, a Hovione, a Bluepharma ou Tecnimede, em que, no período compreendido entre 2007 e 2008, o número de investigadores contratados, globalmente, aumentou 10%²². O aparecimento de novas *start-ups* configura uma nova via de inovação em Portugal que é também de registar²³. Nestas circunstâncias, a unidade curricular, da forma como está planeada, cria também a oportunidade para que os estudantes se apercebam do tipo de competências que outras instituições, e em particular as empresas na área farmacêutica, procuram nos investigadores que contratam, reforçando a importância do ensino em rede nos termos referidos anteriormente. Este é um aspeto que está em consonância com a estratégia nacional de aumentar a eficiência da oferta educativa de 3.º ciclo, aumentando a empregabilidade dos estudantes formados²², bem como, ao nível europeu, por exemplo, com o programa Horizon 2020^{24,25}.

O programa Horizon 2020 financiará as diferentes etapas dos processos de inovação, desde a investigação básica até ao mercado, com o objetivo último de compensar algum déficit de inovação na Europa (que na área da saúde, consiga verdadeiramente dar resposta a necessidades da sociedade ainda não satisfeitas) comparativamente com outras regiões. Para tal será importante, entre outras ações, implementar novas plataformas de

²² Gago, J. M., Heitor, M. (2011). Science, Technology and Tertiary Education in Portugal, A background report based on a seminar with the OECD's Directorates for Science, Technology and Industry and for Education, at the OECD headquarters, pp. 112. Ministry of Science, Technology and Higher Education, Portugal (Lisbon).

²³ *Apresentação do setor de biotecnologia em Portugal* (2 de dezembro 2011), P-Bio - Associação Portuguesa de Bioindústrias, 6.º. Encontro Nacional de Empresas de Biotecnologia BIOMEET 2011, Braga, Portugal.

²⁴ COMMISSION, E. (2011). Commission staff working paper - executive summary of the impact assessment Horizon 2020, pp. 8. EUROPEAN COMMISSION (Brussels).

²⁵ Dencker, L. (2012). EUFEPS Position Paper on Horizon 2020, pp. 16. European Federation for Pharmaceutical Sciences (Stockholm).

colaboração e ações de mobilidade com o intuito de gerar massa crítica, incluindo um envolvimento crescente, naquelas plataformas, de *spin-offs*, pequenas e médias empresas e a indústria. Acredita-se que, desta forma, a Europa passará a ter um papel relevante em áreas do conhecimento e tecnologias emergentes e haverá um aumento da competitividade e liderança da indústria europeia. Globalmente, por um lado, os processos de investigação e de inovação serão colocados de forma mais eficaz ao serviço da resolução de problemas reais da sociedade e, por outro lado, conseguir-se-á uma melhor integração dos investimentos efetuados em investigação, formação e inovação. Desta maneira, promover-se-á o aumento da produtividade, crescimento sustentado e empregabilidade, conferindo assim à Europa uma posição de relevo à escala global^{24,25}.

3.3. COMPETÊNCIAS GENÉRICAS A DESENVOLVER PELOS ESTUDANTES

Um dos aspetos centrais à implementação do Processo de Bolonha, e que é transversal aos vários ciclos de estudos, reside na mudança de paradigma de ensino, que passa de um modelo de transmissão - aquisição de conhecimentos - para um modelo baseado na construção de competências, tanto de natureza genérica como de natureza específica²⁶. A estrutura e a forma de implementação da unidade curricular aqui proposta estão pensadas no sentido de proporcionar o desenvolvimento de competências genéricas, bem como de algumas das discriminadas no Artigo 28.º do Decreto de Lei n.º 107/2008 de 25 de junho no que à atribuição do grau de Doutor diz respeito. Em face do exposto, a unidade curricular em Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos tem por objetivo proporcionar aos estudantes o desenvolvimento das competências genéricas seguintes:

²⁶ Decreto-Lei n.º 74/2006 de 24 de março.

- compreensão global e dinâmica do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, e de pensamento crítico, potenciando a resolução eficaz e autónoma, de problemas nesta área;
- identificação e processamento de informação para a correta tomada de decisões no âmbito do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos;
- adequado planeamento e gestão do tempo;
- comunicação (oral e escrita), clara e objetiva, ao nível de um leque variado de temáticas;
- trabalho em colaboração, designadamente em equipas multidisciplinares;
- permanente renovação de conhecimentos, assumindo uma atitude reflexiva sobre os assuntos.

4. PROGRAMA DA UNIDADE CURRICULAR

O programa da unidade curricular é a seguir detalhado, de acordo com a sequência das atividades a desenvolver.

4.1. SEMINÁRIO: CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

4.1.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

Este é um seminário introdutório que visa, em primeira instância, a apresentação, de forma integrada, das várias etapas do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, mas também contextualizar alguns dos problemas e desafios com que a indústria farmacêutica de grande dimensão se debate. Neste contexto, será importante referir que o custo de desenvolvimento crescente, a par da estagnação da produtividade em termos de Investigação e Desenvolvimento, particularmente de novas entidades químicas, coloca em causa a sustentabilidade do atual modelo de desenvolvimento da Indústria Farmacêutica de grande dimensão. Em 2009, dos 24 novos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration*, apenas 10 foram desenvolvidos por empresas farmacêuticas de grande dimensão e, daqueles, apenas 17% foram considerados *first-in-class*. O problema da falta de produtividade é agravado pela redução das taxas de crescimento que a indústria farmacêutica de grande dimensão tem vindo a registar, devido a fatores como o fim da proteção de patente de

medicamentos vários de elevada rentabilidade, à crescente competitividade por parte dos medicamentos genéricos, à pressão decorrente da diminuição dos preços dos medicamentos ou à exigência crescente em termos da demonstração do rácio custo/efetividade²⁷.

De entre os principais desafios com que se debate a indústria de grande dimensão, a melhoria da produtividade em termos de investigação e desenvolvimento é sem dúvida um deles, num sentido que possa proporcionar o desenvolvimento de soluções terapêuticas para necessidades médicas que ainda não se encontram satisfeitas. É neste contexto que na unidade curricular serão abordados os medicamentos biológicos e as estratégias de base nanotecnológica. Da melhoria da produtividade e da sustentabilidade do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos são indissociáveis o desenvolvimento mais racional de novos fármacos baseado na utilização de ferramentas de bioinformática ou um desenvolvimento clínico mais eficaz, temas, entre outros, que também fazem parte do conjunto de seminários proposto.

4.1.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- identifiquem os objetivos associados às diferentes fases do modelo de desenvolvimento de medicamentos;
- reconheçam quais é que são as limitações do modelo atual de desenvolvimento da indústria farmacêutica de grande dimensão;

²⁷ Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9, 203-214.

- compreendam de que maneira é que aquelas limitações determinam a necessidade de implementação de um novo modelo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos;
- reconhecer as vantagens competitivas da indústria farmacêutica portuguesa.

4.1.3. CONTEÚDOS BASE

1. Apresentação da unidade curricular, modo de funcionamento e sistema de avaliação
2. Caracterização das diferentes fases do processo de desenvolvimento de novos medicamentos
3. Contextualização do mercado farmacêutico ao nível global
 - Área terapêutica
 - Área geográfica
 - Quotas de mercado (empresas e produtos)
4. Etapas do desenvolvimento de medicamentos
5. Ciclo de vida de um medicamento e sua gestão
6. Obstáculos ao registo e venda de um medicamento
7. Caracterização e desafios colocados pelo modelo desenvolvimento atual da indústria farmacêutica de grande dimensão
8. Breve caracterização da indústria farmacêutica portuguesa
9. Formação de grupos de trabalho e apresentação e distribuição dos temas dos trabalhos para avaliação final

4.1.4. METODOLOGIA DE ENSINO

O seminário configura a introdução à unidade curricular e terá a duração de 1 h. Inclui uma apresentação que versa os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelo orador. Procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.1.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Dickson, M., Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 3, 417-429.

DiMasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 22, 151-185.

Evens, R. P. (2007). Drug and Biological Development From Molecule to Product and Beyond, pp. 382. In Springer Science+Business Media, LLC (Boston, MA).

Kaitin, K. I. (2010). Deconstructing the drug development process: the new face of innovation. *Clin Pharmacol Ther* 87, 356-361.

Kaitin, K. I., DiMasi, J. A. (2011). Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade, 2000-2009. *Clin Pharmacol Ther* 89, 183-188.

Ng, R. (2009). Drugs: from discovery to approval, pp. 466. 2nd edn, Wiley-Blackwell: Hoboken, N.J.

Pammolli, F., Magazzini, L., Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 10, 428-438.

Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9, 203-214.

4.2. SEMINÁRIO: BIOINFORMÁTICA E CONCEÇÃO RACIONAL DE NOVOS FÁRMACOS

4.2.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

Mediante a identificação e validação de um determinado alvo terapêutico, a fase de seleção de elevado rendimento (*high throughput screening*) de novos compostos com atividade contra aquele é uma etapa incontornável do processo inicial de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos. Esta etapa é particularmente importante para os alvos pouco estudados, sobre os quais existe informação reduzida²⁸. Todavia, para os alvos para os quais se encontra disponível um maior volume de informação, a aplicação da matemática, estatística e análise computacional, à informação biológica (Bioinformática), é uma das áreas que encerra maior potencial em termos da redução da dimensão dos ensaios não clínicos e clínicos a realizar no desenvolvimento de novos medicamentos e assim aumentar a eficiência deste processo²⁹. Esta maior eficiência traduz-se, naturalmente, num menor tempo e custo de desenvolvimento mas também numa melhor previsibilidade da segurança e atividade do medicamento a desenvolver, tendo em vista a

²⁸ Macarron, R., Hertzberg, R. P. (2011). Design and implementation of high throughput screening assays. *Mol Biotechnol* 47, 270-285.

²⁹ Leeson, P. D., St-Gallay, S. A. (2011). The influence of the 'organizational factor' on compound quality in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 10, 749-765.

diminuição das taxas de atrito (percentagem de novas moléculas que entram numa das fases de avaliação clínica e que são rejeitadas nessa mesma fase³⁰) na fase II e em particular na fase III de ensaio clínico. A exequibilidade da crescente aplicação da Bioinformática ao processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos decorre, em parte, de um conhecimento cada vez mais detalhado dos mecanismos moleculares de diferentes doenças e está em consonância com uma das principais linhas de ação preconizadas na *Critical Path Initiative*, da responsabilidade da *Food and Drug Administration*³¹. A temática tratada neste seminário está diretamente ligada à mudança de paradigma a implementar no processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, pelo que é considerada importante a sua abordagem na presente unidade curricular.

4.2.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- compreendam os princípios subjacentes a cada uma das etapas principais do desenho de fármacos baseado em métodos bioinformáticos;
- compreendam a importância das estratégias de modelização bioinformáticas no aumento de eficiência (em termos de tempo e de custo) do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos.

³⁰ Dimasi, J. A. (2001). Risks in new drug development: approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 69, 297-307.

³¹ Critical Path Opportunities Report, US Department of Health and Human Sciences, Food and Drug Administration, March 2006.

4.2.3. CONTEÚDOS BASE

1. Caracterização da doença alvo
2. Modelização do alvo molecular: modelização por homologia *versus* modelos farmacoforos
3. *High-throughput screening* virtual
4. Identificação dos compostos líder
5. Relação estrutura-atividade quantitativa
6. Previsão das propriedades físico-químicas
7. Previsão da absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade por modelização *in silico*
8. Otimização dos compostos líder

4.2.4. METODOLOGIA DE ENSINO

Este será o segundo seminário da unidade curricular a decorrer no primeiro dia, com uma duração de 1,5 h, e a ser proferido por orador convidado. Inclui uma apresentação que versa os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelo orador. Procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.2.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Critical Path Opportunities Report, US Department of Health and Human Sciences, Food and Drug Administration, March 2006.

Chen, G. S., Chang, C. S., Kan, W. M., Chang, C. L., Wang, K. C., Chern, J. W. (2001). Novel lead generation through hypothetical pharmacophore three-dimensional database searching: discovery of isoflavonoids as

nonsteroidal inhibitors of rat 5 alpha-reductase. *J Med Chem* 44, 3759-3763.

Cruciani, G., Pastor, M., Guba, W. (2000). VolSurf: a new tool for the pharmacokinetic optimization of lead compounds. *Eur J Pharm Sci* 11 Suppl 2, S29-39.

Gasteiger, J. (2003). Physicochemical effects in the representation of molecular structures for drug designing. *Mini Rev Med Chem* 3, 789-796.

Guner, O., Clement, O., Kurogi, Y. (2004). Pharmacophore modeling and three dimensional database searching for drug design using catalyst: recent advances. *Curr Med Chem* 11, 2991-3005.

Smith, P. A., Sorich, M. J., McKinnon, R. A., Miners, J. O. (2003). Pharmacophore and quantitative structure-activity relationship modeling: complementary approaches for the rationalization and prediction of UDP-glucuronosyltransferase 1A4 substrate selectivity. *J Med Chem* 46, 1617-1626.

van de Waterbeemd, H., Gifford, E. (2003). ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? *Nat Rev Drug Discov* 2, 192-204.

4.3. SEMINÁRIO: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS - DA CONCEÇÃO À APLICAÇÃO

4.3.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

De acordo com o decreto de lei que rege o Estatuto do Medicamento³², o medicamento biológico define-se como *um medicamento cuja substância ativa é uma substância biológica*. Por *substância biológica* entende-se como *uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de fabrico e respetivo controlo*. Devem considerar-se como medicamentos biológicos os seguintes medicamentos: medicamentos imunológicos³³, medicamentos derivados do sangue e plasma humanos³⁴, e medicamentos de terapia avançada³⁵. O grupo dos medicamentos biológicos inclui ainda aqueles produzidos por tecnologia de DNA recombinante, como sejam as proteínas

³² Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

³³ Os medicamentos imunológicos incluem vacinas, toxinas, soros e alergénios.

³⁴ De acordo com o mesmo Decreto-Lei, os **medicamentos derivados do sangue e plasma humanos** correspondem a medicamentos preparados *à base de componentes de sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana*.

³⁵ Os **medicamentos de terapia avançada** incluem os **medicamentos de terapia génica**, os quais contêm *uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado no ser humano tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência génica*, e em que os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contém, ou com o produto da expressão génica desta sequência.

Neste grupo, incluem-se igualmente os **medicamentos de terapia celular somática**. Estes contêm ou consistem *em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destina, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador*.

terapêuticas e os anticorpos monoclonais³⁶. Esta última classe de produtos é sem dúvida, aquela que tem adquirido maior relevância clínica decorrente da potencial especificidade de ação que oferecem, justificando a sua crescente utilização. Por estas razões, os anticorpos monoclonais constituirão um dos assuntos centrais deste seminário.

As diferenças entre as substâncias biológicas e os fármacos sintetizados quimicamente não se cingem apenas à forma como são produzidos. As substâncias biológicas são moléculas de maiores dimensões e de maior complexidade em que, por exemplo, no caso de proteínas, a atividade terapêutica é dependente da manutenção de diferentes níveis de organização (desde a estrutura primária até às estruturas terciárias/quaternárias). Esta é a razão pela qual, no caso destas moléculas, a sua estabilidade é permanentemente desafiada desde a fase de produção e purificação, até ao momento em que atingem o seu alvo molecular, passando pela administração ao doente, ou ainda na forma como inúmeros fatores (como por exemplo, a formulação) podem afetar a sua imunogenicidade. A complexidade dos medicamentos biológicos determina assim que as exigências de aprovação de um biosimilar sejam diferentes das de um medicamento genérico.

A sustentabilidade do *pipeline* da Indústria Farmacêutica encontra-se hoje comprometida, como já referido, quer pelo crescimento do mercado de genéricos, quer pela diminuição dos níveis de produtividade resultante da queda de patente dos medicamentos *blockbusters*, baseados em fármacos produzidos por síntese química. Em face desta realidade, a Indústria Farmacêutica tem feito um grande esforço na investigação e desenvolvimento de medicamentos biológicos, como forma de dar resposta a necessidades médicas ainda não satisfeitas, traduzindo-se na sua crescente utilização clínica, mas também como uma estratégia para manter as suas taxas de crescimento. Neste contexto, os anticorpos monoclonais assumem especial relevância, prevendo-se que em 2018 o seu consumo possa ser responsável

³⁶ Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto; regulamento (CE) n.º 726/2004, de 31 de março de 2004.

por cerca de 50% do valor dispendido com os 100 medicamentos mais vendidos à escala global³⁷. Os medicamentos biológicos são, assim, uma realidade incontornável do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos.

4.3.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- reconheçam a importância da escolha do sistema de expressão da proteína e das condições de crescimento celulares, como aspetos críticos na eficácia e segurança dos medicamentos biológicos;
- reconheçam os pontos críticos no desenvolvimento e produção de medicamentos biológicos;
- apreendam a importância de aspetos de formulação na farmacodinamia de medicamentos biológicos;
- apreendam quais é que são os fatores que contribuem para a imunogenicidade de proteínas; e assim,
- consigam avaliar a probabilidade de uma resposta imunogénica a uma proteína terapêutica e quais as suas consequências;

4.3.3. CONTEÚDOS BASE

1. Perspetiva histórica dos medicamentos biológicos e importância de mercado

³⁷ EvaluatePharma (2012). World Preview 2018 report: Embracing the Patent Cliff, pp. 39.

2. Proteínas como medicamentos biológicos - breve revisão de conceitos
 - Estrutura e modificação de proteínas
 - Princípios da tecnologia de DNA recombinante
 - Sistemas de expressão de proteínas
 - Ensaio biológicos in vitro
3. Contextualização regulamentar dos medicamentos biológicos
4. Produção industrial de proteínas, purificação e controlo de qualidade do processo e do produto acabado
5. Desenvolvimento de medicamentos biológicos
 - Fármacos de natureza proteica *versus* fármacos de baixo peso molecular
 - Conceito de biosimilar
 - Aspectos de formulação
 - Estabilidade
 - Estratégias para melhorar farmacocinética e farmacodinamia
6. Imunogenicidade de medicamentos biológicos
 - Avaliação na fase pré-clínica
 - Aspectos moleculares e biológicos das causas e consequências
 - Fatores de risco
7. Anticorpos monoclonais
 - Tipos
 - Otimização
 - Exemplos de aplicações terapêuticas

4.3.4. METODOLOGIA DE ENSINO

Seminário ainda a decorrer no primeiro dia da unidade curricular, que contará com dois palestrantes, um deles convidado. A cada um será atribuído um

período de 1,5 h, que inclui apresentações que versam os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelos oradores. Procurar-se-á a promoção de sessões dinâmicas, que suscitem o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.3.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

CHMP/437/04 - Guideline on similar biological medicinal products.

Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento.

EMA/CHMP/ICH/731268/1998 - ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals.

EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins.

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.

EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.

EMA/CHMP/BWP/49348/2005 - Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.

Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004.

Crommelin, D. J. A., Sindelar, R. D., Meibohm, B. (2008). Pharmaceutical biotechnology: fundamentals and applications, pp. 466. 3rd edn. In Informa Healthcare (New York).

Jiang, X. R., Song, A., Bergelson, S., Arroll, T., Parekh, B., May, K., Chung, S., Strouse, R., Mire-Sluis, A., Schenerman, M. (2011). Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 10, 101-111.

Knight, E., Eichenbaum, G., Hillsamer, V., Greway, T., Tonelli, A., Han-Hsu, H., Zakszewski, C., Yurkow, E., Shukla, U., End, D., Loudon, C. (2011). Nonclinical safety assessment of a synthetic peptide thrombopoietin agonist: effects on platelets, bone homeostasis, and immunogenicity and the implications for clinical safety monitoring of adverse bone effects. *Int J Toxicol* 30, 385-404.

Meibohm, B. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs: principles and case studies in drug development, pp. 403. In Wiley-VCH (Weinheim, Germany).

Weert, M. v. d., Møller, E. H. (2008). Immunogenicity of biopharmaceuticals, pp. 263. In Springer; AAPS Press (New York, Arlington, VA).

4.4. TRABALHO AUTÓNOMO E ORIENTAÇÃO TUTORIAL

O seminário sobre medicamentos biológicos é seguido de uma sessão de trabalho autónomo por parte dos estudantes e orientação tutorial por parte

dos palestrantes. A sessão, a ter lugar no primeiro dia de trabalho, tem a duração de 1,5 h, e tem como objetivo a realização de trabalhos teórico-práticos reflexivos e colaborativos.

Nesta última sessão serão distribuídos aos estudantes, os Resumos das Características do Medicamento (RCMs) referentes a três medicamentos biológicos diferentes, e que inclui um medicamento biosimilar, para além de outra informação relevante como o custo/unidade. Solicitar-se-á que se faça uma seleção de um medicamento biológico, entre vários disponíveis para o tratamento de uma determinada patologia, em função de parâmetros como:

- segurança;
- eficácia clínica;
- parâmetros de formulação;
- sistema celular de produção da proteína;
- regime terapêutico e via de administração;
- relação custo-eficácia.

4.5. TRABALHO AUTÓNOMO E ORIENTAÇÃO TUTORIAL

O segundo dia de trabalho da unidade curricular tem o seu início com uma componente de trabalho autónomo e orientação tutorial, com a duração de 1,5 h. Nesta, envolver-se-ão os estudantes na realização de trabalhos teórico-práticos reflexivos e colaborativos, com vista à construção de conceitos elementares na área das plataformas nanotecnológicas de base lipídica. Esta atividade requer a resposta a um conjunto de questões simples, mediante a análise dos RCMs de duas nanotecnologias disponíveis comercialmente. Dada a extensão deste tipo de documentos, para cada questão será indicada a secção do RCM onde os estudantes poderão encontrar a resposta correspondente. Para as nanotecnologias em análise, discutir-se-á a razão das diferenças em termos de apresentação farmacêutica, farmacocinética, posologia e atividade tumoral. Quando justificado, a comparação visará também as diferenças relativas ao correspondente fármaco livre.

Tal como em outras atividades análogas desta unidade curricular, o coordenador estará presente para promover a análise e discussão das respostas elaboradas pelos estudantes.

4.6. SEMINÁRIO: PLATAFORMAS DE BASE NANOTECNOLÓGICA PARA O TRANSPORTE DE AGENTES BIOATIVOS

4.6.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

As plataformas de base nanotecnológica para o transporte de agentes bioativos tornaram-se uma realidade clínica na área da oncologia, com a

aprovação comercial dos lipossomas peguilados de doxorubicina na segunda metade da década de 90. A associação de fármacos de baixo peso molecular a esta classe de nanotecnologias, permitiu que a farmacocinética e biodistribuição daqueles passasse a ser função das características físico-químicas da nanopartícula a que são associados. Desta maneira, foi possível diminuir a incidência dos efeitos secundários associados à utilização dos fármacos livres. A diminuição da incidência da cardiotoxicidade associada à utilização da doxorubicina dita convencional (não encapsulada), é um exemplo paradigmático. A abordagem dos aspetos moleculares e biofarmacêuticos associados à utilização desta primeira geração de nanotecnologias é crucial para a compreensão da utilização de nanotecnologias no direcionamento de fármacos no tratamento de diversas patologias, mediante administração intravenosa, em particular na área da oncologia.

O conhecimento cada vez mais profundo dos mecanismos moleculares de doença sugere de forma crescente que haverá a necessidade de interferir com mais do que um alvo celular e/ou molecular, em simultâneo, numa mesma patologia. A forma versátil com que as nanotecnologias podem ser concebidas, em função do ambiente específico onde terão de atuar, perspectiva que poderão desempenhar um papel crucial no estabelecimento de pontes entre o conhecimento fundamental e o cumprimento de necessidades médicas ainda não satisfeitas. Surge assim a oportunidade de criar uma nova geração de nanotecnologias que, tal como as anteriores, poderão garantir a segurança do fármaco que veiculam, mas que se diferenciam em termos do aumento de eficácia terapêutica que também proporcionam.

Numa perspetiva do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, e em face da experiência adquirida, estas nanotecnologias podem ser vistas como uma importante estratégia para viabilizar o desenvolvimento, por exemplo, de novas entidades químicas. Entidades que nas fases iniciais de desenvolvimento tenham revelado, *in vitro*, uma elevada atividade contra o alvo molecular para as quais foram selecionadas, mas que,

in vivo, seja comprometida por uma biodistribuição e farmacocinética pouco favoráveis. Este é um aspeto crítico, por exemplo, no desenvolvimento de possíveis novas classes de fármacos, como sejam, os silenciadores de genes. Estes são sequências de nucleótidos suscetíveis de inibir especificamente a expressão de proteínas, mediante hibridização com o mRNA correspondente. A sua conceção tornou-se possível com a codificação do genoma humano, a par do desenvolvimento de algoritmos adequados para o efeito.

Uma das grandes vantagens desta nova classe de moléculas, comparativamente com os fármacos de baixo peso molecular, e para além da rapidez com decorre o seu processo de seleção, reside na sua especificidade de ação em termos moleculares. Todavia, o seu elevado peso molecular (cerca de 5 a 10 vezes superior ao de um fármaco de baixo peso molecular como a doxorrubicina), a carga elétrica negativa e instabilidade no sangue, comprometem de forma acentuada, num contexto de administração intravenosa, a sua acumulação intracelular na população celular pretendida. É neste contexto que será relevante discutir igualmente as plataformas de base nanotecnológica como estratégia que venha a possibilitar a implementação clínica de moléculas como os silenciadores de genes.

Numa outra perspetiva e atendendo à capacidade dos sistemas de natureza viral em modular a expressão génica de forma prolongada, aqueles serão abordados em termos do seu potencial de utilização para gerar novos modelos animais de doenças humanas. Daqui decorre um grande potencial para testar de forma mais eficaz novos fármacos que possam surgir para uma determinada indicação terapêutica. Será igualmente abordada a utilização dos sistemas virais como estratégia de terapia génica.

A produção de modelos de doença que melhor mimetizem as patologias humanas, constitui uma necessidade premente para um processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos que se pretende que seja cada vez mais rápido e eficaz.

4.6.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este seminário que os estudantes:

- reconheçam a importância da concepção de estratégias de direcionamento para o microambiente de tumores sólidos;
- reconheçam a versatilidade das nanotecnologias de base lipídica em termos da diferente natureza de fármacos que podem veicular;
- desenvolvam a percepção de que este tipo de plataformas, independentemente da sua natureza, poderá vir a ser útil no prolongamento do ciclo de vida de um medicamento pré-existente;
- reconheçam as plataformas de base nanotecnológica (de natureza não viral), como uma estratégia que possibilita a utilização clínica de entidades químicas cuja a ação esteja limitada por uma farmacocinética e biodistribuição desfavoráveis;
- reconheçam o potencial das nanotecnologias de base lipídica para veicular combinações de fármacos;
- compreendam a possibilidade da utilização dos vetores virais como ferramenta para o desenvolvimento de modelos de doença e estratégia terapêutica.

4.6.3. CONTEÚDOS BASE

1. Introdução ao conceito de Nanotecnologia e sua contextualização na área oncológica
2. Nanotecnologias em uso clínico: vantagens e limitações

3. Nanotecnologias de base lipídica funcionalizadas por ligandos: diferentes níveis de direcionamento celular
4. A nanotecnologia como base da oportunidade para implementação de uma nova classe de agentes terapêuticos: os ácidos nucleicos
 - potencial e limitações
 - princípio de encapsulação
 - estratégias de entrega intracelular mediada por ligandos
 - ensaios clínicos em curso
5. Nanotecnologias como plataformas para a entrega de combinações de fármacos
6. Sistemas virais: desenvolvimento de modelos de doenças e potencial de aplicação terapêutico

4.6.4. METODOLOGIA DE ENSINO

O presente seminário tem o seu início no segundo dia da unidade curricular, com uma duração de 3 h e a ser proferido por 3 palestrantes, dois dos quais convidados. A cada um será atribuído um período de 1 h, que inclui apresentações que versam os conteúdos base apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelos oradores. Procurar-se-á a promoção de sessões dinâmicas, que suscitem o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.6.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Burgess, P., Hutt, P. B., Farokhzad, O. C., Langer, R., Minick, S., Zale, S. (2010). On firm ground: IP protection of therapeutic nanoparticles. *Nat Biotechnol* 28, 1267-1270.

-
- de Lima, M. C., da Cruz, M. T., Cardoso, A. L., Simoes, S., de Almeida, L. P. (2005). Liposomal and viral vectors for gene therapy of the central nervous system. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4, 453-465.
- Gomes-da-Silva, L. C., Fernandez, Y., Abasolo, I., Schwartz, S. J., Ramalho, J. S., Pedroso de Lima, M. C., Simões, S., Moreira, J. N. (2012a). Efficient intracellular delivery of siRNA with a safe multitargeted lipid-based nanoplatfom. *Nanomedicine*, *aceite para publicação*.
- Gomes-da-Silva, L. C., Fonseca, N. A., Moura, V., Pedroso de Lima, M. C., Simões, S., Moreira, J. N. (2012b). Lipid-based nanoparticles for siRNA delivery in cancer therapy: paradigms and challenges. *Acc Chem Res* 45, 1163-1171.
- Gomes-da-Silva, L. C., Santos, A. O., Bimbo, L. M., Moura, V., Ramalho, J. S., Pedroso de Lima, M. C., Simões, S., Moreira, J. N. (2012c). Toward a siRNA-containing nanoparticle targeted to breast cancer cells and the tumor microenvironment. *Int J Pharm* 434, 9-19.
- Mendonça, L. S., Firmino, F., Moreira, J. N., Pedroso de Lima, M. C., Simões, S. (2010a). Transferrin receptor-targeted liposomes encapsulating anti-BCR-ABL siRNA or asODN for chronic myeloid leukemia treatment. *Bioconjug Chem* 21, 157-168.
- Mendonça, L. S., Moreira, J. N., de Lima, M. C., Simões, S. (2010b). Co-encapsulation of anti-BCR-ABL siRNA and imatinib mesylate in transferrin receptor-targeted sterically stabilized liposomes for chronic myeloid leukemia treatment. *Biotechnol Bioeng* 107, 884-893.
- Moreira, J. N., Gaspar, R., Allen, T. M. (2001). Targeting Stealth liposomes in a murine model of human small cell lung cancer. *Biochim Biophys Acta* 1515, 167-176.

Moura, V., Lacerda, M., Figueiredo, P., Corvo, M. L., Cruz, M. E., Soares, R., de Lima, M. C., Simões, S., Moreira, J. N. (2012). Targeted and intracellular triggered delivery of therapeutics to cancer cells and the tumor microenvironment: impact on the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 133, 61-73.

Pinto, A. C., Moreira, J. N., Simões, S. (2011). Liposomal imatinib-mitoxantrone combination: formulation development and therapeutic evaluation in an animal model of prostate cancer. *Prostate* 71, 81-90.

Simoës, S., Pires, P., da Cruz, M. T., Duzgunes, N., de Lima, M. C. (2003). Gene delivery by cationic liposome-DNA complexes containing transferrin or serum albumin. *Methods Enzymol* 373, 369-383.

4.7. SEMINÁRIO: PROPRIEDADE INTELECTUAL E SUA IMPORTÂNCIA NA TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

4.7.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

De acordo com Instituto de Nacional de Propriedade Industrial, *as criações intelectuais podem ser objecto de um direito de propriedade industrial o qual permite assegurar o monopólio ou o uso exclusivo sobre uma determinada invenção, uma criação estética (design) ou um sinal usado para distinguir produtos e empresas no mercado. A Propriedade Industrial (PI), em conjunto com os Direitos de Autor e os Direitos Conexos, constituem a Propriedade Intelectual. A Propriedade Industrial em concreto tem por objeto a proteção das invenções, das criações estéticas (design) e dos sinais usados para distinguir produtos e empresas no mercado*³⁸. A patente é um *direito exclusivo que se obtém sobre invenções. Por outras palavras, é um contrato*

³⁸ <http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=69> (consultado em 20 de agosto de 2012).

*entre o Estado e o requerente através do qual este obtém um direito exclusivo (durante um período de 20 anos) de produzir e comercializar uma invenção, tendo como contrapartida a sua divulgação pública*³⁹.

A indústria farmacêutica (incluindo as de base biotecnológica) caracteriza-se por basear, de forma marcada, o seu modelo de inovação e desenvolvimento de negócio, precisamente, na produção de patentes⁴⁰. Dado que, adicionalmente, as Universidades e Centros de Investigação são locais de produção de conhecimento e de inovação por excelência, considera-se de primordial importância a abordagem desta temática na presente unidade curricular. Esta será devidamente complementada com a experiência da unidade universitária de transferência de tecnologia.

Paralelamente, a importância deste tema justifica-se também pelo facto das patentes constituírem uma fonte de informação de grande importância a considerar na fundamentação teórica de alguns projetos de doutoramento.

4.7.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- compreendam o que é a propriedade intelectual e o valor que daí pode decorrer;
- identifiquem as diferentes componentes de uma patente;
- reconheçam a importância das patentes como fonte bibliográfica, desde a fase de conceção dos seus projetos de doutoramento;
- reconheçam a importância das patentes na comercialização do conhecimento;

³⁹ <http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=87> (consultado em 20 de agosto de 2012).

⁴⁰ Harrison, C. (2012). Patent watch: Key patent-related events of the past 10 years. *Nat Rev Drug Discov* 11, 12-13.

- compreendam que a submissão de um pedido de patente não inviabiliza a publicação de um artigo científico;
- compreendam alguns dos aspetos mais importantes na redação de uma patente;
- reconheçam como é que se submete uma patente e os custos a ela associados;

4.7.3. CONTEÚDOS BASE

1. Introdução

- Perspetiva geral sobre propriedade intelectual e sua importância
- Sistema de patentes

2. Critérios de patentabilidade na Europa

- Novidade
- Atividade inventiva
- Aplicação industrial

3. Valor associado a uma patente

4. Conteúdo de uma patente

- Dados bibliográficos sobre a patente
- Resumo
- Descrição
- Reivindicações
- Gráficos e figuras

5. Tipos de reivindicações

- Produto
- Processo
- Uso

6. Procedimentos de submissão e atribuição de uma patente

7. Sistemas de prioridades

4.7.4. METODOLOGIA DE ENSINO

O seminário, previsto para o 2.º dia de trabalho, será proferido por orador convidado, e terá uma duração de 1 h. Inclui uma apresentação que versa os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelo orador. Procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.7.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Patent Cooperation Treaty⁴¹ .

An Inventor's Guide to Technology Transfer at the Massachusetts Institute of Technology, May 2005.

Vogel, S. (2010), An MIT Inventor's Guide to Startups: for Faculty and Students.

Office, E. P. (2010). European Patent Convention, pp. 800. 14th edn, European Patent Office: Wolnzach.

Rosenberg, M. D. (2012). The essentials of patent claim drafting, pp. 206. In Oxford University Press (New York; Oxford).

⁴¹ Disponível em <http://www.wipo.int/pct/en/texts/articles/atoc.htm> (consultado em 16 de janeiro de 2013).

4.8. TRABALHO AUTÓNOMO E ORIENTAÇÃO TUTORIAL

A finalizar o segundo dia de trabalho, haverá uma sessão de trabalho autónomo e orientação tutorial, com a duração de 1,5 h, que versará a realização de trabalhos teórico-práticos reflexivos e colaborativos sobre propriedade intelectual e transferência de tecnologia.

Mediante a apresentação de uma determinada invenção na área da biotecnologia, os estudantes terão que analisar o grau de novidade de um conjunto de reivindicações, em função do estado da arte. Será igualmente analisada a forma pela qual as reivindicações devem ser eventualmente alteradas de maneira a garantir a atribuição da patente. Esta será uma sessão devidamente dirigida pelo orador convidado e que contará com a presença do coordenador da unidade curricular.

4.9. SEMINÁRIO: DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DE NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS

4.9.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

As fases de desenvolvimento clínico são uma componente fundamental do processo de desenvolvimento de novos medicamentos, tendo em vista a demonstração da segurança e eficácia destes. Há, no entanto, um conjunto de outros aspetos que importa também abordar. O acentuar da tendência de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que atuam especificamente ao nível de determinadas vias de sinalização, confere uma crescente importância à estratificação de doentes nesta fase de desenvolvimento. Este facto, a par da utilização de biomarcadores para avaliar eficácia e segurança, poderá potencialmente proporcionar uma maior eficiência na componente de desenvolvimento clínico^{42,43}. Um dos principais desafios com que a indústria farmacêutica se debate consiste precisamente na diminuição das taxas de atrito, particularmente, em áreas terapêuticas onde existem necessidades médicas não satisfeitas mas em que o risco de desenvolvimento é maior, como sejam as do sistema nervoso central e da oncologia⁴⁴.

Os aspetos discutidos neste seminário a par dos do seminário sobre *Bioinformática e conceção racional de novos fármacos*, serão devidamente integrados com as estratégias em curso para diminuir o custo e o tempo de desenvolvimento de novas entidades químicas e assim garantir a sustentabilidade global do processo de desenvolvimento de medicamentos.

As fases de desenvolvimento clínico representam 63% do custo de desenvolvimento de novas entidades químicas. Torna-se pois importante

⁴² Pangalos, M. N., Schechter, L. E., Hurko, O. (2007). Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition. *Nat Rev Drug Discov* 6, 521-532.

⁴³ Chiang, A., Million, R. P. (2011). Personalized medicine in oncology: next generation. *Nat Rev Drug Discov* 10, 895-896.

⁴⁴ Pammolli, F., Magazzini, L., Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 10, 428-438.

implementar um novo modelo de desenvolvimento clínico, que poderá passar pela concretização da prova de conceito (em humanos) de um novo medicamento, associado a alvos terapêuticos bem validados, nas fases iniciais de desenvolvimento clínico (fase I). Este novo paradigma de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, por um lado, está em contraposição com o modelo tradicional, que investe de forma acentuada os recursos nas fases de ensaio clínico III e IV²⁷, estando, por outro lado, alinhado com a *Critical Path Initiative* desenvolvida pela *Food and Drug Administration*³¹. Desta forma, poderão criar-se as condições para que o insucesso, a ocorrer, possa ter lugar nas fases iniciais de desenvolvimento e, como tal, a custo mais reduzido que o modelo atual de desenvolvimento.

Os assuntos que serão abordados constituem um complemento formativo de grande importância para estudantes a desenvolver trabalho na área das Ciências da Vida.

4.9.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- compreendam os objetivos de cada uma das fases de desenvolvimento clínico, na sua vertente mais tradicional;
- apreendam as razões que estão na base das atuais reduzidas taxas de sucesso;
- reconheçam a importância do desenvolvimento e validação de novos métodos de diagnóstico e de biomarcadores terapêuticos;
- compreendam de que maneira novas estratégias de desenvolvimento clínico podem reduzir o tempo (e custo) de desenvolvimento de novas entidades.

4.9.3. CONTEÚDOS BASE

1. Importância das áreas terapêuticas: relevância económica e necessidade médica por satisfazer
2. As normas ICH (*International Conference on Harmonization*) para o desenvolvimento clínico
3. Revisão das principais fases do desenvolvimento clínico
 - Fase I
 - Fase II
 - Fase III
 - Fase IV
4. Desafios que se colocam ao desenvolvimento clínico:
 - Taxa de atrito
 - Diagnóstico
 - Métodos de avaliação
 - Efeito placebo
 - Adesão à terapêutica
5. Diretrizes para a mudança de paradigma de desenvolvimento clínico
 - *Critical path initiative (FDA)*
 - *The Innovative Medicines Initiative (IMI)*
6. Biomarcadores
 - Importância no desenvolvimento de novos medicamentos
 - Tipos de biomarcadores
 - Estratificação de doentes
 - Monitorização de resposta
7. Estudo de caso de uma indústria farmacêutica portuguesa, no desenvolvimento de um medicamento para doenças do sistema nervoso central

4.9.4. METODOLOGIA DE ENSINO

O seminário, previsto para o 3.º dia de trabalho, será proferido por orador convidado e terá uma duração de 1,5 h. Inclui uma apresentação que versa os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelo orador. Procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.9.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

CPMP/EWP/518//97 - note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression.

Guidance for Industry - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, FDA, February, 2010.

ICH8: General considerations for clinical trials.

The Innovative Medicines Initiative⁴⁵.

Beckman, R. A., Clark, J., Chen, C. (2011). Integrating predictive biomarkers and classifiers into oncology clinical development programmes. *Nat Rev Drug Discov* 10, 735-748.

Chiang, A., Million, R. P. (2011). Personalized medicine in oncology: next generation. *Nat Rev Drug Discov* 10, 895-896.

⁴⁵ <http://www.imi.europa.eu/#&panel1-4> (consultado em 16 de janeiro de 2013).

- FDA (2006). U. S. Department of Health and Human Services - Innovation or Stagnation: Critical Path Opportunities Report, 37. Food Drug and Administration.
- Friedman, L. M., Furberg, C., DeMets, D. L. (2010). Fundamentals of clinical trials, pp. 445. 4th edn. In Springer Verlag (New York).
- Kola, I., Landis, J. (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 3, 711-715.
- Pammolli, F., Magazzini, L., Riccaboni, M. (2011). The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 10, 428-438.
- Pangalos, M. N., Schechter, L. E., Hurko, O. (2007). Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition. *Nat Rev Drug Discov* 6, 521-532.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., Schacht, A. L. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 9, 203-214.
- Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., Gianni, L., Baselga, J., Bell, R., Jackisch, C., Cameron, D., Dowsett, M., Barrios, C. H., Steger, G., Huang, C. S., Andersson, M., Inbar, M., Lichinitser, M., Lang, I., Nitz, U., Iwata, H., Thomssen, C., Lohrisch, C., Suter, T. M., Ruschoff, J., Suto, T., Greatorex, V., Ward, C., Straehle, C., McFadden, E., Dolci, M. S., Gelber, R. D. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353, 1659-1672.

Quitkin, F. M., Rabkin, J. G., Gerald, J., Davis, J. M., Klein, D. F. (2000). Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry* 157, 327-337.

Rabiner, E. A., Bhagwagar, Z., Gunn, R. N., Sargent, P. A., Bench, C. J., Cowen, P. J., Grasby, P. M. (2001). Pindolol augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: PET evidence that the dose used in clinical trials is too low. *Am J Psychiatry* 158, 2080-2082.

4.10. SEMINÁRIO: DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO - IMPORTÂNCIA NA CONCEÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS

4.10.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

O Desenvolvimento Farmacêutico tem por objetivo a concepção de um medicamento com um perfil de qualidade previamente definido a par de um processo de produção que proporcione, de forma robusta e à escala industrial, um produto com o desempenho desejado, até à altura de expirar o seu prazo de validade. Nesta componente, problemas de diversa ordem podem ocorrer, como, por exemplo, dificuldades de transposição para uma escala de produção industrial, inadequado conhecimento sobre as variáveis associadas aos materiais (fármaco, excipientes e produtos intermédios) e/ou ao processo de produção que afetem a qualidade do produto final. Estes são problemas que têm reflexo a diferentes níveis, seja na qualidade do medicamento a que os doentes acedem, nos problemas levantados pelas autoridades regulamentares ou no fornecimento inadequado do mercado que, por sua vez, se refletem igualmente no custo final de desenvolvimento. Por estas razões, agências reguladoras como a *Food and Drug Administration*

procuram que a Indústria Farmacêutica adote novas estratégias de Desenvolvimento Farmacêutico no sentido de se conseguir um aumento da eficiência, reprodutibilidade e produtividade no desenvolvimento de medicamentos^{30,44}.

Atualmente, assiste-se de facto a uma mudança de paradigma nos processos de produção de medicamentos na Indústria Farmacêutica em direção ao *Quality by design*. Esta é uma forma sistemática de produção que passa por uma definição inicial do perfil de qualidade do medicamento a obter, pela quantificação da forma como as variáveis (e gamas de variação) associadas às matérias-primas, formulação e processo afetam os atributos críticos de qualidade do primeiro. As diferentes variáveis são depois devidamente combinadas em modelos que comprovadamente proporcionem a qualidade desejada. Para esta, contribuem instrumentos importantes como o *Process Analytical Technology* e a avaliação de risco. Cada uma destas etapas é acompanhada por uma gestão de risco adequada no sentido de garantir a qualidade do produto final e a eficiência do processo. Assim sendo, há uma tendência para que o processo caracterizado pela realização sequencial dos vários passos de produção e da generalidade dos passos de controlo de qualidade, seja alterado para uma realidade em que há uma tendência para a simultaneidade entre ambos.

A importância do Desenvolvimento Farmacêutico no processo de desenvolvimento de novos medicamentos e as mudanças em curso justificam, assim, a sua abordagem na presente unidade curricular.

4.10.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE APRENDIZAGEM

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- compreendam de forma integrada os conceitos de *Quality by design*, *Process Analytical Technology* e gestão de risco;

- compreendam o impacto dos princípios de *Lean Six Sigma* na diminuição dos custos de produção e aumento de eficiência;
- compreendam o impacto dos princípios enunciados na reprodutibilidade e eficiência do processo de desenvolvimento de medicamentos, no que à qualidade final diz respeito.

4.10.3. CONTEÚDOS BASE

1. Contextualização e caracterização da produção de medicamentos: a necessidade de maior eficiência
2. *Quality by design*
3. Tecnologia analítica de processo (*PAT - Process Analytical Technology*)
4. Importância da avaliação de risco
5. Princípio *lean/six sigma* aplicado à produção de medicamentos

4.10.4. METODOLOGIA DE ENSINO

O seminário, previsto para o 3.º dia de trabalho, será proferido por orador convidado, e terá uma duração de 1,5 h. Inclui uma apresentação que versa os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelo orador. Procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.10.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

ICH Q8(R2): Pharmaceutical development.

ICH Q9: Quality risk management.

ICH Q10: Pharmaceutical quality system.

Lionberger, R. A., Lee, S. L., Lee, L., Raw, A., Yu, L. X. (2008). Quality by design: concepts for ANDAs. *AAPS J* 10, 268-276.

Schaber, S. D., Gerogiorgis, D. I., Ramachandran, R., Evans, J. M. B., Barton, P. I., Trout, B. L. (2011). Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 50, 10083-10092.

Sewing, A., Winchester, T., Carnell, P., Hampton, D., Keighley, W. (2008). Helping science to succeed: improving processes in R&D. *Drug Discov Today* 13, 227-233.

4.11. TRABALHO AUTÓNOMO E ORIENTAÇÃO TUTORIAL

O 3º dia de trabalho termina com nova sessão de trabalho autónomo e orientação tutorial (da responsabilidade do coordenador). Esta sessão, com a duração de 4 h, visa a recolha e análise da bibliografia indicada ao longo da unidade curricular, relevante para os trabalhos finais de cada grupo. Visa também a reflexão sobre os conceitos mais relevantes apresentados e discutidos nos seminários e preparação das apresentações (em grupo) para o último dia de avaliação.

4.12. SEMINÁRIO: ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR DO PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

4.12.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

A Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos é um processo que desde muito cedo é regulado por um conjunto de normas que vão desde as questões científicas a que se devem dar resposta na fase de desenvolvimento não clínico e clínico, à forma como estes ensaios são realizados, à documentação que deve ser apresentada e aos procedimentos que devem ser seguidos até à submissão do pedido de autorização de um novo medicamento no mercado. Desta forma, os assuntos regulamentares são uma componente indissociável do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos, sendo, como tal, uma realidade que é importante que seja apresentada a estudantes de 3.º ciclo. Procurar-se-á enquadrar com assuntos abordados em seminários anteriores, como sejam o desenvolvimento de novas entidades químicas, medicamentos biológicos ou nanomedicamentos, num contexto de introdução no mercado de um novo medicamento.

4.12.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- compreendam o papel das autoridades regulamentares no estabelecimento de normas no processo de desenvolvimento de medicamentos;

- compreendam os procedimentos de submissão dos pedidos de autorização no mercado europeu de novos medicamentos;
- a forma como aqueles procedimentos condicionam o desenvolvimento não clínico e clínico de um novo medicamento;
- reconheçam a importância dos assuntos regulamentares na estratégia de desenvolvimento e aprovação de novos medicamentos;
- identifiquem as principais diferenças que existem entre os sistemas europeu e americano de aprovação de medicamentos.

4.12.3. CONTEÚDOS BASE

1. Estrutura e princípios dos aspetos regulamentares europeus
2. Processo regulamentar europeu
 - Procedimento centralizado
 - Procedimento descentralizado e reconhecimento mútuo
 - Procedimento nacional
3. Produtos medicinais sujeitos a autorização mediante procedimento centralizado
4. Dossier de Autorização de Introdução no Mercado
5. *Quality by design*
6. Sistemas de gestão de qualidade
7. Estabelecimento de paralelismo com o sistema americano de aprovação de medicamentos
8. Enquadramento com o processo de submissão de novas entidades químicas, biológicas ou nanomedicamentos

4.12.4. METODOLOGIA DE ENSINO

Este seminário decorrerá no 4.º dia de trabalho, será proferido por orador convidado e terá uma duração de 1,5 h. Inclui uma apresentação que versa os conteúdos apresentados na secção anterior e um período de perguntas e respostas a gerir pelo orador. Procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.12.5. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

M4 The common technical document⁴⁶.

Multidisciplinary Guidelines⁴⁷.

Duncan, R., Gaspar, R. (2011). Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm* 8, 2101-2141.

Gaspar, R. S. (2010). Therapeutic products: regulating drugs and medical devices. In *International Handbook on Regulating Nanotechnologies*, G.A. Hodge, D.M. Bowman, and A.D. Maynard, eds., pp. 291-320.

Mathieu, M. (2004). *Biologics Development: A Regulatory Overview*, pp. 283. 3rd edn, Parexel:

Tobin, J., Walsh, G. (2008). *Medical product regulatory affairs: pharmaceuticals, diagnostics, medical devices*, pp. 283. Wiley-Blackwell: Weinheim.

⁴⁶ in <http://www.ich.org/products/ctd.html>, consultado em 10 de outubro de 2012.

⁴⁷ <http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html> (consultado em 10 de outubro de 2012).

4.13. SEMINÁRIO: PERSPETIVA EMPRESARIAL DO PROCESSO DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

4.13.1. JUSTIFICAÇÃO DA TEMÁTICA DO SEMINÁRIO

O processo de globalização económica a que assistimos diariamente, coloca em evidência a importância da necessidade de mudança de paradigma de construção do modelo de desenvolvimento económico português. Segundo o Prof. Doutor Daniel Bessa, Diretor Geral da COTEC, *há bons exemplos de empresas competitivas à escala europeia na economia portuguesa mas que ainda há um longo caminho a percorrer*. De acordo com o mesmo economista *a maioria dos casos de sucesso na economia portuguesa são empresas que estão a produzir coisas novas e essas coisas novas são mais sofisticadas*⁴⁸. Torna-se pois evidente que o sucesso da construção de um novo modelo de desenvolvimento económico passa pelo reforço das capacidades que o país consiga apresentar em termos de produção de conhecimento e de inovação. O Eng. António Murta (ex-CEO da Enabler) defendeu, precisamente, na conferência *Portugal em Exame*, que *é a aposta na Ciência que pode criar riqueza*⁴⁹. O esforço de investimento em investigação e desenvolvimento tem sido aliás uma constante do Estado Português desde há alguns anos a esta parte, tendo ultrapassado o 1% do PIB em 2008.

O sucesso da mudança do paradigma de construção do modelo de desenvolvimento económico português passa também pelo papel que as instituições universitárias portuguesas possam vir a desempenhar no futuro. É crucial que estas reforcem a capacidade de formar indivíduos

⁴⁸ Daniel Bessa in <http://www.oportoemconversa.com/2010/04/20/olhares-cruzados-sobre-o-porto-vii-%E2%80%93-daniel-bessa/> (consultado em 20 de setembro de 2012).

⁴⁹ in Jornal O Expresso, caderno de Economia de 22 de Maio de 2010, p. 21.

empreendedores, com espírito de iniciativa conducente à criação de emprego. É pois importante uma mudança no paradigma da construção do modelo desenvolvimento económico português, que alie o espírito empreendedor com a capacidade de produção de conhecimento associado à inovação e produção de valor.

Em face do exposto, o presente seminário tem por objetivo proporcionar aos estudantes o contacto com empreendedores que baseiem a sua atividade na criação de conhecimento e inovação na área da Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos. Esta partilha de experiências, permitirá aos estudantes ganhar consciência sobre a possibilidade de criação de valor económico e social baseado na Ciência e Tecnologia, estabelecendo ligações com conceitos e temas abordados em seminários anteriores.

4.13.2. OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM ESPECÍFICOS

Pretende-se com este tema que os estudantes:

- reconheçam a forma como a investigação deve ser conduzida no sentido de permitir a sua translação para o mercado;
- desenvolvam a perceção de como é que os resultados de investigação satisfazem uma necessidade de mercado, com identificação clara de quem são os clientes e os usuários (*end-users*), levando assim à oportunidade de negócio;
- identifiquem como é que os produtos que cada uma das empresas desenvolvem, se distinguem dos demais competidores de mercado;
- reconheçam que no contexto do desenvolvimento de medicamentos, podem existir modelos de negócio muito diferentes, não sendo

obrigatório que passe pelo desenvolvimento de um medicamento desde a fase de descoberta até á comercialização;

4.13.1. CONTEÚDOS BASE

Os conteúdos tratados serão função da experiência científica e profissional de cada um dos preletores, no âmbito do processo de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos. Procurar-se-á que os conteúdos abordados possam ser complementares a outros abordados em alguns dos seminários anteriores.

4.13.2. METODOLOGIA DE ENSINO

O presente seminário inclui duas intervenções, sendo uma delas a proferir por orador convidado. Cada intervenção terá uma duração de 1,5 h incluindo um período de perguntas e respostas a gerir pelos oradores. Em cada uma, procurar-se-á a promoção de uma sessão dinâmica, que suscite o interesse e o envolvimento dos estudantes nas temáticas abordadas.

4.13.3. BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

A indicar pelos palestrantes.

4.14. TRABALHO AUTÓNOMO E ORIENTAÇÃO TUTORIAL

O quarto dia de trabalho termina com nova sessão de trabalho autónomo e orientação tutorial (da responsabilidade do coordenador). Esta sessão, com a duração de 2,5 h, visa a recolha e análise da bibliografia indicada ao longo da unidade curricular, relevante para os trabalhos finais de cada grupo. Visa também a reflexão sobre os conceitos mais relevantes apresentados e discutidos nos seminários, e a preparação das apresentações (em grupo) para o último dia de avaliação.

A presente atividade de trabalho autónomo e orientação tutorial estende-se até ao sétimo dia da unidade curricular.

5. AVALIAÇÃO

A avaliação da unidade curricular de Investigação e Desenvolvimento de Novos Medicamentos consistirá num trabalho a realizar pelos estudantes, que verse uma determinada terapia ou uma classe de terapias, em uso clínico, ou que se perspetive vir a ser utilizada no tratamento de uma determinada patologia. O objetivo é que os estudantes consigam debater uma tema considerado relevante no contexto do processo de Investigação e Desenvolvimentos de Novos Medicamentos. O trabalho será alvo de uma apresentação oral e escrita, que representarão 80 e 20% da classificação final (numa escala de 0 a 20), respetivamente.

A apresentação oral decorrerá no 8.º dia de trabalho, durante um período máximo de 30 min, seguido de 15 min de discussão, envolvendo a participação do coordenador e dos restantes estudantes que frequentam a unidade curricular. Esta apresentação será antecedida pela entrega de um resumo de uma página, que sintetize o conteúdo da apresentação oral, e que constituirá a base da avaliação da componente escrita.

Na apresentação oral deverão ser abordados os seguintes tópicos (podendo ser acrescentados outros que o estudante julgue relevantes):

- incidência e taxa de mortalidade da patologia em que se insere a terapia;
- a dimensão do mercado;
- a base biológica e molecular da doença;

- mediante seleção de uma terapia ou de uma classe de terapias, deverá abordar,
 - o mecanismo de ação;
 - ensaios clínicos em curso;
 - outras terapias disponíveis para o mesmo fim, estabelecendo uma comparação entre elas;
 - os desafios futuros que se colocam no tratamento da patologia selecionada.

Refira-se a título de exemplo, alguns temas de trabalhos a propor:

- *Cancro da mama e a medicina personalizada;*
- *O impacto de nanotecnologias na terapêutica;*
- *Desafios colocados na terapia baseadas na utilização do Avastin;*
- *Estratégias para ultrapassar a resistência a antibióticos.*

Em termos da apresentação oral, avaliar-se-ão os seguintes parâmetros:

- estrutura e forma da apresentação;
- definição do objetivo;
- rigor científico e clareza da apresentação;
- domínio do conhecimento específico associado a cada tema;

- capacidade de integração com os assuntos discutidos durante a unidade curricular.

Esta será, em suma, uma oportunidade para promover e avaliar as capacidades de comunicação, e debate de diferentes visões de Investigação e Desenvolvimento de Medicamentos, de forma devidamente fundamentada.

O conjunto de aspetos de avaliação mencionados nesta secção será explicitamente apresentado aos estudantes no primeiro seminário da unidade curricular.

Considerando que as 35 vagas disponíveis (correspondentes às do ano letivo de 2012/2013⁵⁰) serão totalmente preenchidas, formar-se-ão 8 grupos de trabalho, cada um constituído por 4 estudantes, havendo um nono formado por 3 estudantes. A verificar-se a previsível diversidade da formação de base do universo de estudantes que frequentam a unidade curricular, promover-se-á de forma intencional a constituição de grupos tão multidisciplinares quanto possível.

No final das apresentações solicitar-se-á aos estudantes o preenchimento de um formulário, que à data exista na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, onde os estudantes expressem, de forma anónima, a sua opinião sobre a unidade curricular, em particular sobre a pertinência dos temas tratados, as metodologias de ensino e onde possam incluir sugestões de melhorias que poderão ser introduzidas em edições futuras.

Em conclusão, considera-se que o âmbito e os objetivos da unidade curricular propostos no presente relatório, assim como as competências e resultados de aprendizagem esperados, estão em consonância com uma formação de 3.º Ciclo e, em particular, com o projeto educativo e científico do 3.º ciclo da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

⁵⁰ <http://www.uc.pt/ffuc/Ensino/doutoramentos> (consultado em 29 de agosto de 2012).