

Desafios para o desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico

Challenges for the development of molecules with therapeutic potential.

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi¹

Resumo: Este artigo tem como objetivo apresentar ao leitor aspectos da atual discussão sobre o desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico em nosso país. O texto foi preparado com base na apresentação realizada no Seminário – Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS, realizado em 22 de setembro de 2009 no Instituto Butantan, em São Paulo. O artigo discute os principais problemas encontrados nesta tentativa de desenvolvimento biotecnológico e de inovação resultante das parcerias com as indústrias nacionais do setor.

Palavras-chave: Pesquisa em biotecnologia, Desenvolvimento tecnológico, Instituto Butantan

Abstract: This paper aims to present the reader aspects of the current discussion on the molecules development with therapeutic potential in our country. The text was prepared based on a presentation showed at the Seminar - Practices and Policies of Technological Innovation for the consolidation of SUS, held on September 22, 2009 at the Butantan Institute in Sao Paulo.

The article intends to argue the main problems discovered while trying the biotechnology development and innovation resulting from partnerships with the national industries sector.

Key- words: Research in biotechnology, Technological development, Butantan Institute

¹ PqC VI Laboratório de Bioquímica e Biofísica, Instituto Butantan
amchudzinski@butantan.gov.br

Introdução

É freqüente a correlação entre os índices de desenvolvimento biotecnológicos e índices de desenvolvimento de um país. Como a formação de pessoal para atuar na área biotecnológica é imprescindível para o bom desempenho desse setor, todos os países que tiveram desenvolvimento tecnológico acelerado investiram em formação de pessoal e contaram com uma infra-estrutura previamente estabelecida em universidades e institutos de pesquisa.

A palavra *Inovação* que significa novidade ou renovação refere-se a uma idéia, método ou objeto que é criado e que pouco se parece com padrões anteriores. Também pode significar o desenvolvimento de um novo processo, produtos ou serviços em resposta antecipada às necessidades e expectativas.

Inovação é um dos termos mais atuais no mundo neste momento, em todas as áreas do conhecimento humano. O Brasil, num contexto global e não diferente de outros países tem trabalhado no sentido de inovar e os resultados se percebem claramente em muitos segmentos, como por exemplo, na agricultura, na indústria aeronáutica e na mineração, segmentos esses onde o desenvolvimento tecnológico tem gerado riquezas e divisas para o país.

Tendo em vista a vastidão do território brasileiro (8.511.965 km², constituído de 26 Estados mais o Distrito Federal) e a distribuição do sistema de ensino superior, especialmente das grandes universidades, bem como a concentração das indústrias em maior número nas regiões Sul e Sudeste, o desenvolvimento inovativo está também mais concentrado nessas regiões, embora a difusão desses objetivos esteja acontecendo em todo o território nacional.

É bastante natural também que as inovações ocorram nas universidades tendo em vista o grande número de professores e pesquisadores que nelas trabalham e também porque nelas se encontram laboratórios bem montados e com equipamentos de última geração. Também nelas ocorre acesso fácil a informação global e a financiamentos de agências de fomento aos projetos dos pesquisadores, bem como bolsas de estudo para técnicos e alunos, desde estágios de iniciação científica até bolsas para jovens pesquisadores e professores visitantes, de pós-doutorado, e de outras modalidades, o que facilita e propicia uma constante renovação no ambiente.

Assim, o sistema de pesquisa no Brasil, considerando todas as áreas, encontra-se distribuído da seguinte forma em relação à concentração

de pesquisadores: Instituições governamentais: 6,5%; Empresas: 25,8%; Universidades: 66,6%. (Fonte: MCT, 2007)²

Considerando-se apenas a maior universidade do país, a Universidade de São Paulo (USP), nela trabalham mais de cinco mil professores/pesquisadores. Também os institutos de pesquisa concentram muitos pesquisadores, por exemplo, o Instituto Butantan, órgão da administração direta do Governo do Estado de São Paulo, possui em seu quadro cerca de 200 pesquisadores em uma carreira que se inicia em nível I e vai até o nível VI.

O número de publicações bem como o índice de impacto destas, gerados por todos esses pesquisadores, tem crescido anualmente, colocando o Brasil na lista dos países que fazem ciência de qualidade. Tendo em vista que o nível de produtividade dos pesquisadores é medido pela regularidade e impacto das publicações, a tendência é cada vez mais melhorar tanto em número quanto em qualidade. No entanto, existe um descompasso claro em relação à proteção intelectual dos avanços científicos e tecnológicos quando se analisa a relação publicação versus depósitos de patentes, licenciamentos e transferência de tecnologia, e isso é muito marcante no setor biofarmacêutico. No último século, inovações radicais neste segmento não foram registradas no Brasil e isso é um ponto de reflexão e alerta.

Desenvolvimento Biofarmacêutico no Brasil - Ambiente regulatório e Lei de Propriedade Industrial

O Brasil é signatário da Convenção de Paris (Stockholm Revision), do Tratado de Cooperação (PCT), e do *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS). Também é membro da *World International Patent Organization* (WIPO) e possui uma Lei de Propriedade Industrial (Lei 9.279/96) desde 15 de Maio de 1997, substituindo a antiga Lei 5772/71. Desde 1996 a Brasil reconhece patente química, de alimentos e de medicamentos.

Assim, o Brasil possui um ambiente regulatório para proteção de suas invenções e descobertas, bem como para possibilitar o desenvolvimento das mesmas.

² Ciência, Tecnologia e Inovação para o Desenvolvimento Nacional. PACTI 2007-2010. Acesso em www.mct.gov.br

A indústria farmacêutica brasileira, no entanto, até muito recentemente, basicamente produzia tecnologias conhecidas ou dominadas, produzindo compostos para o comércio nacional, por exemplo, genéricos e similares, não estando preparada para a realização de inovações radicais, que visam o desenvolvimento de tecnologias com o intuito de alcançar a transformação de novas moléculas, em novos medicamentos.

Desenvolvimento Biofarmacêutico - Oportunidades

A rica biodiversidade brasileira constitui uma grande oportunidade para a descoberta de novas moléculas com potencial terapêutico. Sabe-se que entre 10 e 20% de todas as espécies conhecidas no mundo estão presentes no Brasil (cerca de dois milhões) e que muitas destas espécies são encontradas exclusivamente no Brasil.

Da mesma forma que temos um ambiente regulatório para a proteção intelectual, o Brasil tem uma política de biotecnologia e protege a biodiversidade por vários Atos Governamentais. Como exemplo, temos o Ato nº 6.041 de fevereiro de 2007, que cria o Comitê Nacional de Biotecnologia, o qual coloca a biotecnologia e desenvolvimento de medicamentos entre as prioridades do Governo Federal.

Lei de Inovação

Com o objetivo de promover a transferência de tecnologia para o setor produtor foi criada em dezembro de 2004 (Lei 10.973) e regulamentada em outubro de 2005 (Decreto 5.563 de 11/10/05) a Lei de Inovação Federal que regula as relações públicas e privadas nas Instituições de Ciência e Tecnologia (ICT) brasileiras da seguinte forma:

Art. 9. É facultado à ICT prestar às instituições públicas ou privadas serviços compatíveis com os objetivos da Lei nº 10.973, de 2004, nas atividades voltadas à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo.

Art. 10. É facultado à ICT celebrar acordos de parceria para realização de atividades conjuntas de pesquisa científica e tecnológica e desenvolvimento de tecnologia, produto ou processo, com instituições públicas e privadas.

Art. 14. É assegurada ao criador participação mínima de cinco por cento e máxima de um terço nos ganhos econômicos, auferidos pela ICT, resultantes de contratos de transferência de tecnologia e de licenciamento para outorga de direito de uso ou de exploração de criação protegida da qual tenha sido o inventor, obtentor ou autor, aplicando-se, no que couber, o disposto no parágrafo único do art. 93 da Lei no 9.279, de 1996.

Art. 17. A ICT deverá dispor de Núcleo de Inovação Tecnológica, próprio ou em associação com outras ICT, com a finalidade de gerir sua política de inovação.

A criação da Lei de Inovação Federal estimulou as discussões entre os setores públicos e privados uma vez que ela trata diretamente dos incentivos para inovação e pesquisa científico-tecnológica.

Assim, as instituições com caráter jurídico de ICT – Instituições de Ciência e Tecnologia – possuem um arcabouço legal para ser titular de patentes, realizarem contratos de licenciamento, transferência de tecnologia e prestação de serviços, desde que possuam diretrizes estabelecidas por um Núcleo de Inovação Tecnológica (NIT), respeitando as leis vigentes.

No caso das ICTs do Estado de São Paulo, existe uma preocupação com a interpretação do Artigo 272 da Constituição do Estado de São Paulo onde se lê que “O patrimônio físico, cultural e científico dos museus, institutos e centros de pesquisa da administração direta, indireta e fundacional são inalienáveis e intransferíveis, sem audiência da comunidade científica e aprovação prévia do Poder Legislativo”. Assim, ainda que amparadas pelo arcabouço da Lei de Inovação Federal, as ICTs que estiverem neste contexto poderiam ter seus processos inovativos engessados em relação às relações público x privadas, visto que, uma vez que patentes podem ser consideradas bens, um impedimento claro para a realização de contratos de licenciamento e transferência de tecnologia, seria interpretado neste artigo da Constituição Paulista.

Dessa forma, como a interpretação desse artigo da Constituição do Estado de São Paulo, ainda não é clara para muitos NITs e instituições, torna-se crucial o seu entendimento bem como a discussão sobre sua interpretação, para prevenir problemas de insegurança jurídica, nos processos inovativos que tenham interface público/privada. Dependendo da interpretação desse artigo da Constituição dificilmente financiamentos externos seriam destinados ao desenvolvimento de inovações realizadas em algumas instituições.

A experiência do programa CEPID - centros de pesquisa, inovação e difusão da FAPESP no Instituto Butantan.

Antes mesmo da Lei de Inovação, a FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) criou um programa de financiamento a pesquisa de longo prazo (11 anos) e 10 centros inovativos foram aprovados, sendo um deles o CAT (Centro de Toxinologia Aplicada ou “Center for Applied Toxinology”), instalado no Instituto Butantan.

Os objetivos da FAPESP para todos esses Centros foram: interação entre empresas públicas e privadas; estimular a criação de pequenas empresas; difusão do conhecimento e criação e aperfeiçoamento de recursos humanos.

O CAT foi coordenado desde sua criação em 2000 até 2009, pelo Prof. Dr. Antonio Carlos Martins de Camargo, que idealizou um Centro destinado à descoberta, caracterização e realização de provas de conceito de moléculas, oriundas de toxinas e secreções animais, com potencial terapêutico, em modelo de “*facilities*”. Trata-se de um centro com um dos parques tecnológicos mais bem equipados do país. Desde sua formação o CAT contou com a participação de indústrias farmacêuticas brasileiras (Biolab, União Química e Aché-Biosintética, representadas por um consórcio denominado COINFAR (Consórcio das Indústrias Farmacêuticas) e também da Cristália. O molde utilizado para a concretização deste Centro foi baseado em um contrato assinado pela FAPESP e indústrias farmacêuticas, e reconhecido em cartório, que estabelece as condições da parceria e normatiza as propriedades intelectuais (depósitos, licenciamentos e *royalties* de patentes) originados no programa CAT/CEPID.

A forma estabelecida neste contrato divide a titularidade das patentes entre a FAPESP, uma das empresas farmacêuticas e o pesquisador principal. A participação do pesquisador na titularidade possui como objetivo o incentivo à proteção das descobertas e invenções antes de sua divulgação por meio de publicações.

Além disso, o contrato estabelece que os pesquisadores diretamente envolvidos com a inovação devem constar nas patentes como inventores e possuem direito a *royalties* quando o produto for comercializado. Ainda, o contrato prevê a porcentagem de *royalties* à Instituição de origem do pesquisador e a responsabilidade da empresa farmacêutica quanto às taxas dos processos de patenteamento e de desenvolvimento das fases pós-descoberta da molécula.

Assim, acreditando neste programa muito especial da FAPESP, 11 patentes foram depositadas no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), junto com as indústrias farmacêuticas, sendo que a maioria dessas patentes, após um ano do seu depósito no Brasil, teve também uma extensão de proteção pelo PCT e atualmente passam por fases de proteção em diversos países do mundo.

Porém, o depósito de uma patente é apenas uma das partes da cadeia de desenvolvimento biofarmacêutico, sendo que a grande expectativa do programa da FAPESP, bem como dos pesquisadores envolvidos nos processos de proteção intelectual, sempre foi à possibilidade de transformação da descoberta em produto.

Neste sentido, a falta de diagnóstico inicial sobre as condições de desenvolvimento de inovações radicais no segmento farmacêutico, no Brasil, foi um fator limitante para o bom andamento do desenvolvimento das patentes depositadas. Muito embora muitos esforços tenham sido realizados no sentido de tornar possível esta etapa no país, entendeu-se nos primeiros anos do programa CAT que o país não estava preparado para muitos dos passos necessários. Desde a produção, de forma escalonável e rastreável, de matéria prima, como peptídeos e proteínas (nativas e recombinantes) até testes pré-clínicos, o país não dispunha de laboratórios com infra-estrutura adequada para sua realização. Interessante que se detectou um grande potencial de recursos humanos capazes de realizar tais etapas, mas também que estes estavam dispersos em diferentes centros de pesquisa e universidades, especialmente em instituições públicas. A indústria, por outro lado, não dispunha de laboratórios e pesquisadores para a realização de tal etapa de desenvolvimento. Foi este o ponto crítico para o não sucesso imediato do programa CAT no segmento patentes.

Um dos esforços para o desenvolvimento das moléculas com patentes depositadas foi um convênio “Ação transversal” da FINEP, entre o Instituto Butantan e as empresas do COINFAR, com o objetivo de realizar os testes pré-clínicos de quatro moléculas com patente depositada nos moldes CAT/CEPID. Mais uma vez a falta de diagnóstico foi o fator limitante. O convênio da FINEP previa, em suas cláusulas, a realização de um documento entre as partes (Instituto Butantan e Indústrias) acordando sobre as propriedades intelectuais e seus licenciamentos. Também o convênio FINEP não permitia o uso do dinheiro do convênio para pagamento de testes fora do Brasil.

De uma parte tentou-se criar condições para a realização dos testes pré-clínicos no país e de outra parte vários esforços foram realizados pelo Instituto Butantan, no sentido de tornar possível o cumprimento das cláusulas relativas à propriedade intelectual.

O Instituto Butantan criou uma comissão de inovação tecnológica (CIT), com características de NIT e também criou e publicou no Diário Oficial (DOE 8/4/2008) as Diretrizes para nortear as inovações x patentes, geradas na Instituição, com ou sem investimentos externos, uma vez que até então a experiência da Instituição com patentes se restringia àquelas relacionadas à imunobiológicos produzidos ou de interesse para produção na Instituição (denominamos isso de “inovação para dentro”).

Esta nova modalidade de patentes, surgida a partir dos projetos vinculados ao programa CAT/CEPID, agora poderia ser denominada “inovação para fora”, pois o Instituto não teria condição nem a missão de produzir ou desenvolver todas as possíveis descobertas realizadas pelo seu grupo de pesquisadores, necessitando então estabelecer interações com o setor produtor privado.

Detectou-se a impossibilidade do Instituto Butantan assumir a titularidade das patentes, bem como de realizar contratos de licenciamento e/ou de transferência de tecnologia por ser um Órgão da Administração Direta do Governo do Estado de São Paulo e não possuir personalidade jurídica autônoma e, conseqüentemente, não ter autonomia para assinatura de contratos desta natureza. Ainda que seja um dos Centros de Pesquisa de maior renome nacional e internacional, as patentes geradas no Instituto Butantan sofrem ainda hoje de mal chamado “insegurança jurídica” que afeta diretamente o seu desenvolvimento pelas indústrias.

O que está sendo considerado como insegurança jurídica pelas indústrias, capaz de impedir o investimento no desenvolvimento destas patentes que inclusive possuem a co-titularidade das indústrias e que tem um contrato que as rege na FAPESP?

Basicamente a Indústria tem argumentado que o fato da instituição do pesquisador não figurar na patente como titular, constitui um caráter frágil ao investimento. Também a incapacidade da Instituição em assinar contratos de transferência de tecnologia, torna o processo difícil ou inoperante.

No entanto, este aspecto não é de fácil solução e não depende de vontade institucional nem tampouco dos pesquisadores ou do programa CAT/CEPID, ou ainda da FAPESP.

Trata-se de uma disposição legal de constituição do Instituto Butantan, que somente pode ser alterada por decretos governamentais. Este aspecto demorou muito para ser compreendido pelos segmentos partícipes das patentes e inclusive desgastou muito o programa CAT/CEPID, levando a uma nova coordenação, neste último ano, agora tendo a sua frente o Prof. Dr. Hugo Armelin, que anunciou nova diretriz para este Centro.

Assim, após grande expectativa para solucionar estas intrigantes questões legais, a Lei de Inovação Paulista, em julho de 2008 foi publicada no Diário Oficial do Estado, constituindo uma forte esperança, especialmente porque abria a perspectiva para resolução das cláusulas do convênio FINEP, que teria seu fim em junho de 2009, bem como para as demais patentes depositadas ou que viriam a ser depositadas. Aguardou-se dia após dia a regulamentação de tal lei uma vez que ela possibilitaria ao Instituto Butantan obter o caráter jurídico necessário para desempenhar seu papel de ICT (de direito). Infelizmente a regulamentação desta lei aconteceu apenas em 18 de agosto de 2009 e nela ainda não se esclareceu a condição do Instituto Butantan. Com isso não fomos capazes de cumprir as cláusulas do convênio FINEP, relativas à propriedade intelectual e licenciamento, não sendo possível assinar juntamente com as indústrias farmacêuticas o documento que regularia as patentes. Por esta razão, a última parcela de dinheiro do convênio FINEP não foi liberada, prejudicando enormemente a finalização do projeto.

Oportunidades e ameaças para o convênio

Quais foram os avanços e prejuízos neste convênio?

Duas patentes foram depositadas nos Estados Unidos no United States Patent and Trademark Office (USPTO), ambas nos moldes CAT/CEPID, pois era este o único molde possível no momento, e um forte investimento no treinamento de RH especialmente de pessoas vinculadas às indústrias farmacêuticas que compunham o COINFAR, através de viagens exploratórias a centros de desenvolvimento e prestação de serviços internacionais, bem como no aprendizado de gestão de projetos e delineamentos de testes pre-clínicos. Também foi realizado um forte treinamento de pesquisadores e alunos envolvidos nos processos das patentes no sentido de realização de protocolos operacionais padrão, rastreabilidade e reprodutibilidade.

Um grande movimento foi realizado em nível nacional, no sentido de se averiguar e estimular a criação de condições para realização de testes

pré-clínicos no país e isso repercutiu de forma muito positiva, contribuindo para esta nova percepção de ciência no país.

Ainda, no momento em que se entendeu a dificuldade da realização dos testes pré-clínicos no Brasil, a indústria farmacêutica optou por assumir parte destes testes com verba independente e de fato assim o fez sendo que alguns testes foram realizados e confirmaram o potencial que algumas destas moléculas possuem. Com esta postura da indústria, decidiu-se utilizar parte do investimento da FINEP para a instalação condições para realização de alguns testes pré-clínicos, dentro de padrões internacionais, em dois laboratórios no Instituto Butantan. Um dos laboratórios para realizar testes de analgesia e dor e outro para produzir proteínas recombinantes (até 10 litros em bioreatores e shakers) de forma escalonável bem como purificá-las de forma ranteável e reprodutível, cujo resultado poderia garantir moléculas com qualidade suficiente para serem aprovadas para uso em testes pré-clínicos e também para executar diferentes testes de atividade utilizando-se de protocolos operacionais padrão (POPs).

O Laboratório de Dor e Analgesia foi concluído recentemente, estando apto a executar testes que podem ser validados, constituindo o primeiro laboratório nacional com infraestrutura internacional para tais testes. No entanto, a não liberação da última parcela do convênio FINEP impossibilitou a finalização das instalações do outro laboratório, tão crucial para o processo de desenvolvimento de novas moléculas, e que também constituiria o primeiro com infraestrutura internacional para os testes propostos. Evidentemente que serão investidos esforços no sentido de finalizar esta implantação, porém mais uma vez ficou clara a falta de diagnóstico gerando a descontinuidade de um projeto de grande importância em âmbito nacional.

Em virtude, especialmente das inseguranças jurídicas, o desenvolvimento de moléculas promissoras (entre elas antitumoral, analgésico, pro - coagulante anti-hipertensivo) tiveram um engessamento por parte das indústrias, ficando este desenvolvimento restrito aos laboratórios dos pesquisadores envolvidos.

Após um longo tempo de impasse aguardando o desenrolar dos assuntos legais, porém sem nenhum avanço em relação à época do depósito das patentes, as indústrias farmacêuticas estão declarando atualmente a sua decisão em realizar testes pré-clínicos para as moléculas a eles licenciadas, independente da resolução das inseguranças jurídicas existentes desde o início do processo, visto que a Lei de Inovação Paulista não foi

capaz de solucionar os problemas e tendo em vista o tempo limitado de licenciamento das patentes.

Espera-se que realmente as empresas promovam investimentos na realização dos testes pré-clínicos, independentemente se dentro ou fora do Brasil, e que os resultados sejam promissores. Se assim for, estas patentes atingirão um patamar de maior interesse, inclusive de capital estrangeiro e talvez até lá os problemas jurídicos possa ter uma solução, permitindo que elas se transformem em bens para a sociedade e em riqueza para o país.

Em síntese, os principais problemas encontrados na tentativa de Inovação com as Indústrias Nacionais foram os seguintes:

- Ambiente não favorável ao desenvolvimento biofarmacêutico;
- Dificuldade de objetivos comuns entre empresas e academia;
- Falta de conhecimento dos entraves legais por parte de todos os parceiros;

- Falta de experiência e competências;
- Escassez de profissionais capacitados;
- Ausência de uma rede integrada de desenvolvimento;
- Sistema de patentes complicado e moroso.
- Aspectos regulatórios para este tipo de desenvolvimento ainda precisam ser melhorados.

- O nível de investimentos industrial ainda é pequeno devido aos possíveis riscos jurídicos.

- Investimentos do governo tendem a ser espalhados ao invés de qualificar alguns laboratórios como referência.

- Testes Pré-clínicos-GLP

- Escalonamento – GMP

- Construção de laboratórios focados em sistema de qualidade, rastreabilidade e reprodutibilidade para desenvolvimento de testes pré-clínicos.

Cabe aqui apontar que os fatores acima listados não seguem nenhuma ordem de importância ou de relevância, pois cada um deles em maior ou menor intensidade constitui obstáculo para o desenvolvimento científico nacional.

Considerações Finais

Em conclusão, o incremento do relacionamento entre organizações estatais (como o Instituto Butantan) e privadas (indústrias) ainda depen-

de de fatores tais como: políticas específicas para o setor, eliminação das inseguranças jurídicas, aumentos dos investimentos pelas empresas em projetos conjuntos, definição pelas empresas das etapas de desenvolvimento, e principalmente de uma política de inovação a ser implementada pelos ICT e NIT.

Apesar de todos os problemas citados no decorrer deste texto, o Laboratório de Bioquímica e Biofísica do Instituto Butantan tem atuado na triagem de novos compostos de origem animal com potencial terapêutico para problemas cardiovasculares e câncer, utilizando análises proteômicas e de transcritos através da construção de bibliotecas. Dessas análises resultaram o isolamento e produção recombinante de moléculas ativas no sistema hemostático (Lopap, Losac e Amblyomin-X) e com promissor potencial de aplicação terapêutica. O Amblyomin-X vem demonstrando resultados muito interessantes na regressão tumoral e mecanismo de ação e, apesar das inseguranças jurídicas apontadas anteriormente a empresa União Química revelou a decisão de seguir os testes para desenvolvimento desta molécula. Da mesma forma está se posicionando a Biolab, no sentido de realizar os testes pré-clínicos relativos a uma das patentes do Lopap. Essas decisões estão acontecendo, após pelo menos dois anos de discussões sobre inseguranças jurídicas, o que certamente causou um grande atraso ao desenvolvimento das moléculas bem como perdas, como foi o caso do convênio FINEP citado anteriormente. De qualquer forma, apesar do atraso, a decisão das indústrias abre uma nova perspectiva para a ciência nacional.

O fato marcante observado nas interações tanto com outros grupos de pesquisa quanto com as indústrias é o entendimento, por todos os envolvidos, sobre a ausência nacional de uma entidade (laboratório, instituto, empresa) capaz de atuar simultaneamente em etapas essenciais da pesquisa e desenvolvimento incluindo: a) triagem de novos compostos; b) estabelecimento de estratégias de produção (incluindo clonagem, expressão e purificação) que sejam facilmente escalonáveis, possibilitando a realização de ensaios pré-clínicos; c) realização de ensaios bioquímicos, celulares e *in vivo* para a caracterização de novas moléculas, especialmente buscando o entendimento dos mecanismos de ação onde haja a preocupação com boas práticas de laboratório para o aumento da rastreabilidade de processos e para fins regulatórios futuros.

Algum movimento em nível nacional tem ocorrido mais recentemente e também se observa uma preocupação governamental neste sentido. Acre-

ditamos que nos próximos anos o país estará entrando em uma fase de adolescência no desenvolvimento biofarmacêutico, adquirindo a capacidade de realizar inovação pelo menos incremental podendo evoluir para radical.

Referências bibliográficas

- Narin F, Hamilton KS, Olivastro D. The increasing linkage between US technology and public science. *Research Policy*. 1997;26(3):317-30.
- Alvarez Flores MP, Fritzen M, Reis CV, Chudzinski-Tavassi AM. Losac, a factor X activator from *Lonomia obliqua* bristle extract: its role in the pathophysiological mechanisms and cell survival. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 May 19;343(4):1216-23.
- Chudzinski-Tavassi AM, Schattner M, Fritzen M, Pozner RG, Reis CV, Lourenco D, et al. Effects of lopap on human endothelial cells and platelets. *Haemostasis*. 2001 May; 31(3-6):257-65.
- Chudzinski-Tavassi AM, Bermej E, Rosenstein RE, Faria F, Sarmiento MI, Alberto F, et al. Nitridergic platelet pathway activation by hementerin, a metalloprotease from the leech *Haementeria depressa*. *Biol Chem*. 2003 Sep;384(9):1333-9.
- Chudzinski-Tavassi AM, Alvarez Flores MP. Exploring new molecules and activities from *Lonomia obliqua* caterpillars. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34(4-5):228-33.
- Faria F, Junqueira-de-Azevedo IL, Ho PL, Sampaio MU, Chudzinski-Tavassi AM. Gene expression in the salivary complexes from *Haementeria depressa* leech through the generation of expressed sequence tags. *Gene*. 2005 Apr 11;349:173-85.
- Fritzen M, Flores MP, Reis CV, Chudzinski-Tavassi AM. A prothrombin activator (Lopap) modulating inflammation, coagulation and cell survival mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 29;333(2):517-23.
- Prezoto BC, Maffei FH, Mattar L, Chudzinski-Tavassi AM, Curi PR. Antithrombotic effect of *Lonomia obliqua* caterpillar bristle extract on experimental venous thrombosis. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Jun;35(6):703-12.
- Reis CV, Portaro FC, Andrade SA, Fritzen M, Fernandes BL, Sampaio CA, et al. A prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom (Lopap) biochemical characterization. *Thromb Res*. 2001 Jun 1;102(5):427-36.

- Reis CV, Farsky SH, Fernandes BL, Santoro ML, Oliva ML, Mariano M, et al. In vivo characterization of Lopap, a prothrombin activator serine protease from the *Lonomia obliqua* caterpillar venom. *Thromb Res.* 2001 Jun 1;102(5):437-43.
- Ricci-Silva ME, Konno K, Faria F, Radis-Baptista G, Fontes W, Stocklin R, et al. Protein mapping of the salivary complex from a hematophagous leech. *OMICS.* 2005;9(2):194-208.
- Zannin M, Lourenco DM, Motta G, la Costa LR, Grandó M, Gamborgi GP, et al. Blood coagulation and fibrinolytic factors in 105 patients with hemorrhagic syndrome caused by accidental contact with *Lonomia obliqua* caterpillar in Santa Catarina, southern Brazil. *Thromb Haemost.* 2003 Feb;89(2):355-64.

Data do recebimento do artigo: 11/11/2009
Data de Aprovação: 25/03/2010
Conflito de Interesse: Nenhum declarado.
Fonte de Financiamento: Nenhuma declarada.