

DISCOVERY

DEVELOPMENT

Early Discovery

Late Discovery

Early
Development

Clinical Phase I

Clinical Phase II

Clinical Phase III

Registration

PDI34
Cancer

PDI29
Constipation

ACH24
Vitiligo

ACH04
Diarrhea

ACH09
Endothelial dysfunction

PDI11
Acne

ACH36
Anxiety

ACH15
Inflammation

VRK1



PDI45
Constipation

PRP4



PDI41
Atherosclerosis

PDI42
Depression

PDI43
Hipertension

PDI44
COPD

PDI46
Obesity

PDI47
Prokinetic

PDI40
Dry cough

ACH40
Dry cough

PDI48
Diabetes

2017

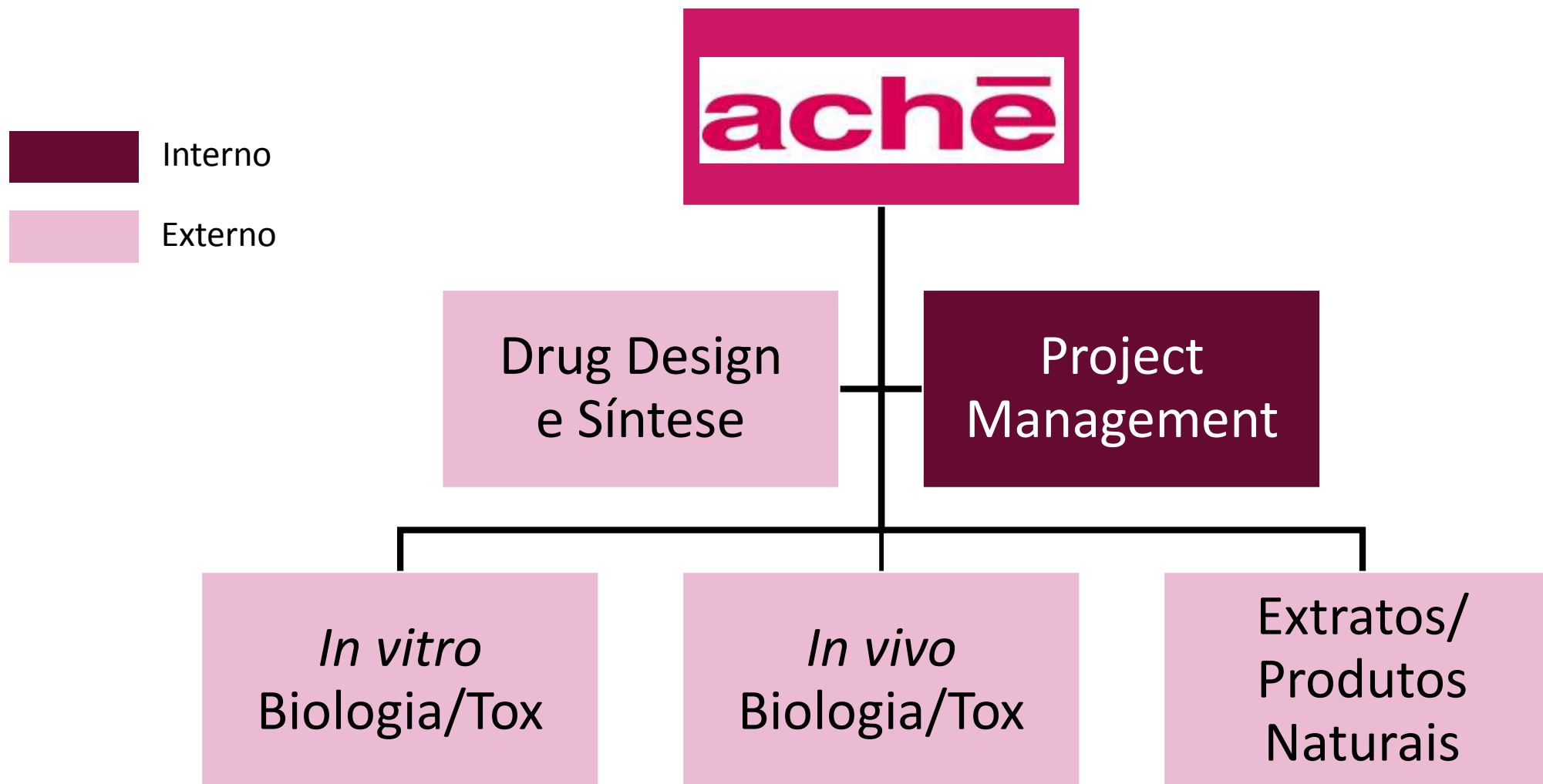
Small-molecule

Phytomedicine

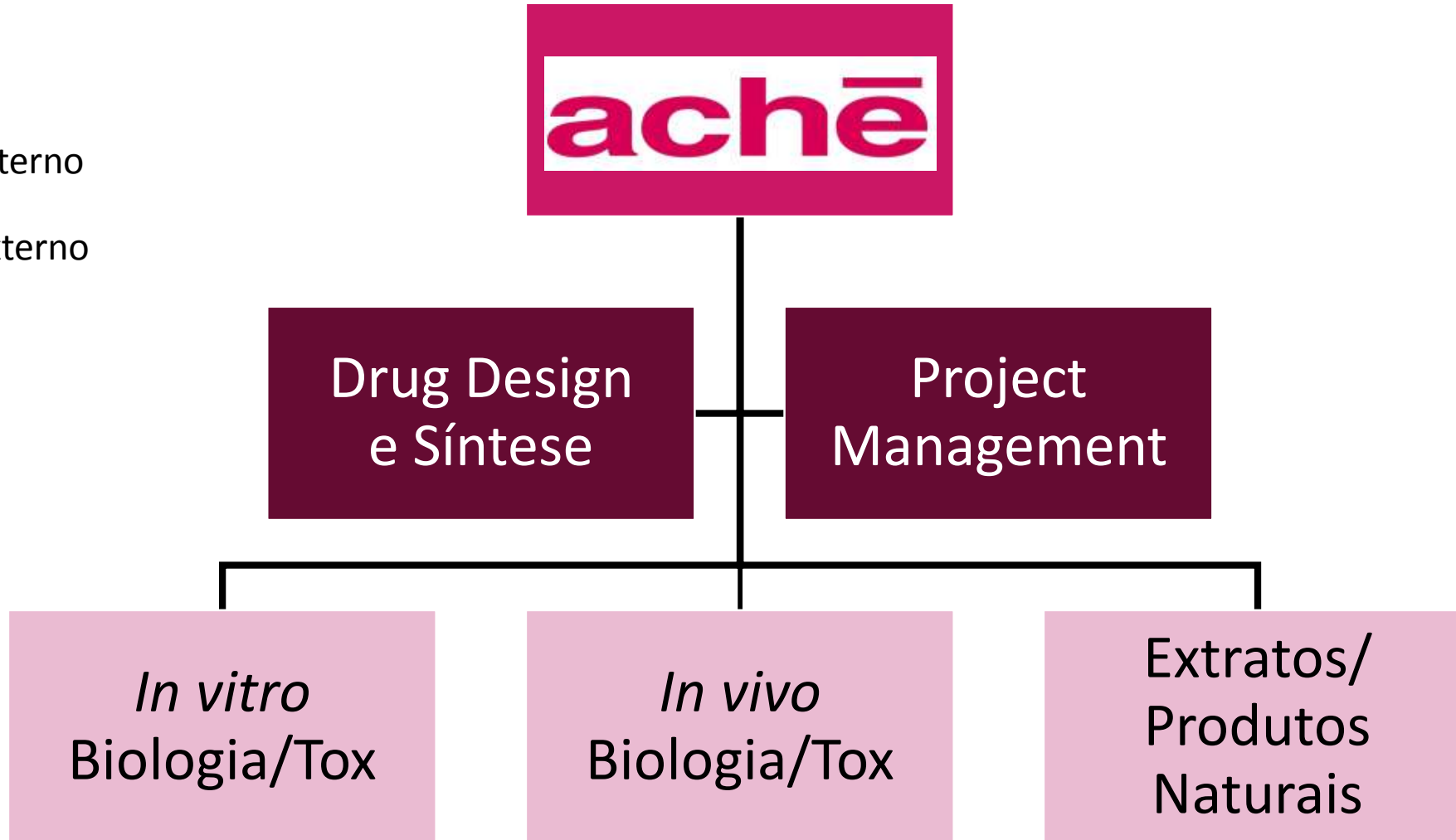
Nutraceutical

Dermocosmetic

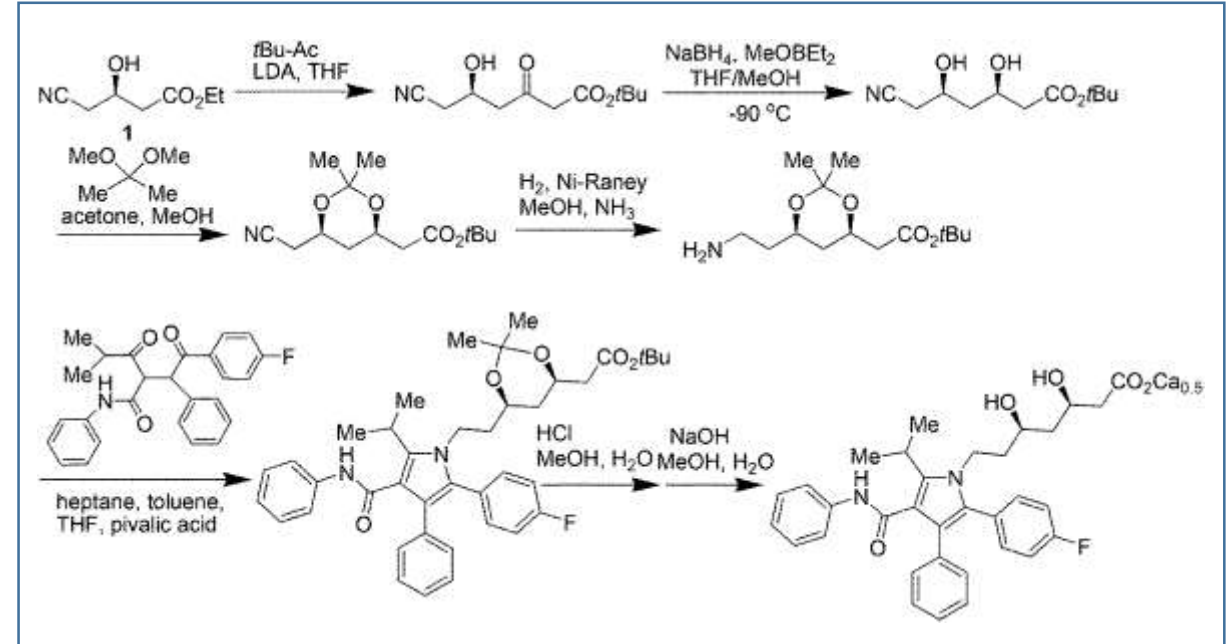
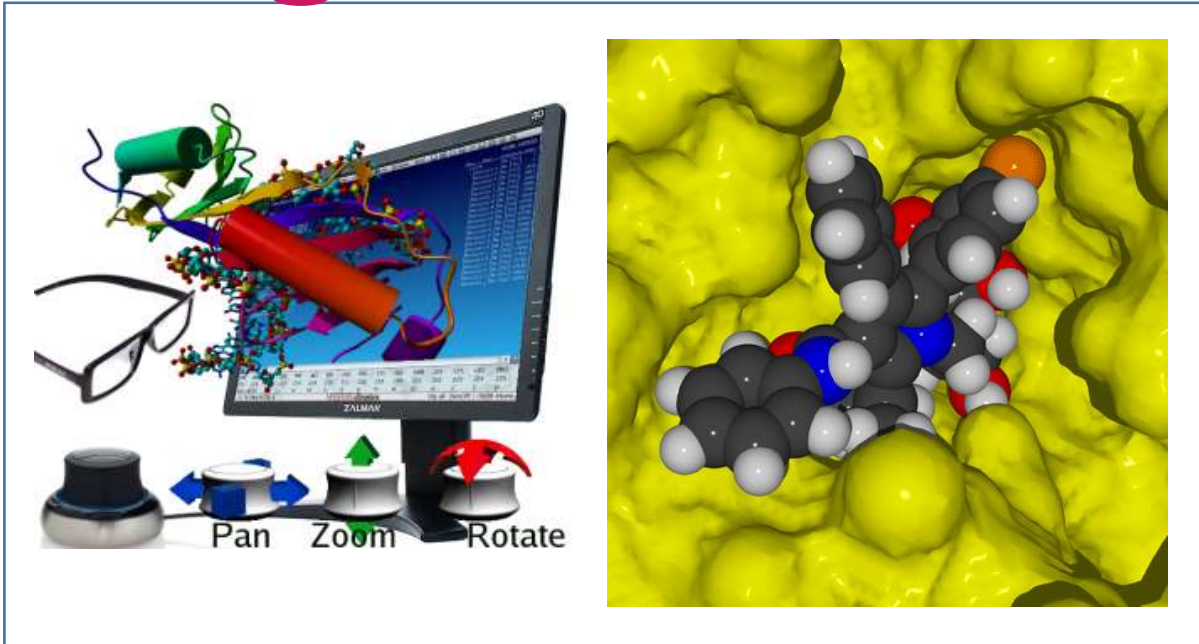
P&D Decentralizado



P&D Decentralizado



Design X Síntese



Internalização de Competências

Uma farma inovadora deve ser dona do processo de *Design*

Lab estado da arte inaugurado em 11/2015

- Gerar e perpetuar conhecimento institucional em *drug design*
- *Design* e Síntese são intimamente relacionados
- Lab de Síntese interno: comprometida com a síntese dos *designs* mais difíceis, contribui com ideias baseadas em estratégias sintéticas, maximiza a eficiência do parceiro externo



Automated purification of products



Automated reactor with real-time reaction monitoring



Bioprospecção

DESCOBERTA

PRÉ-CLÍNICO

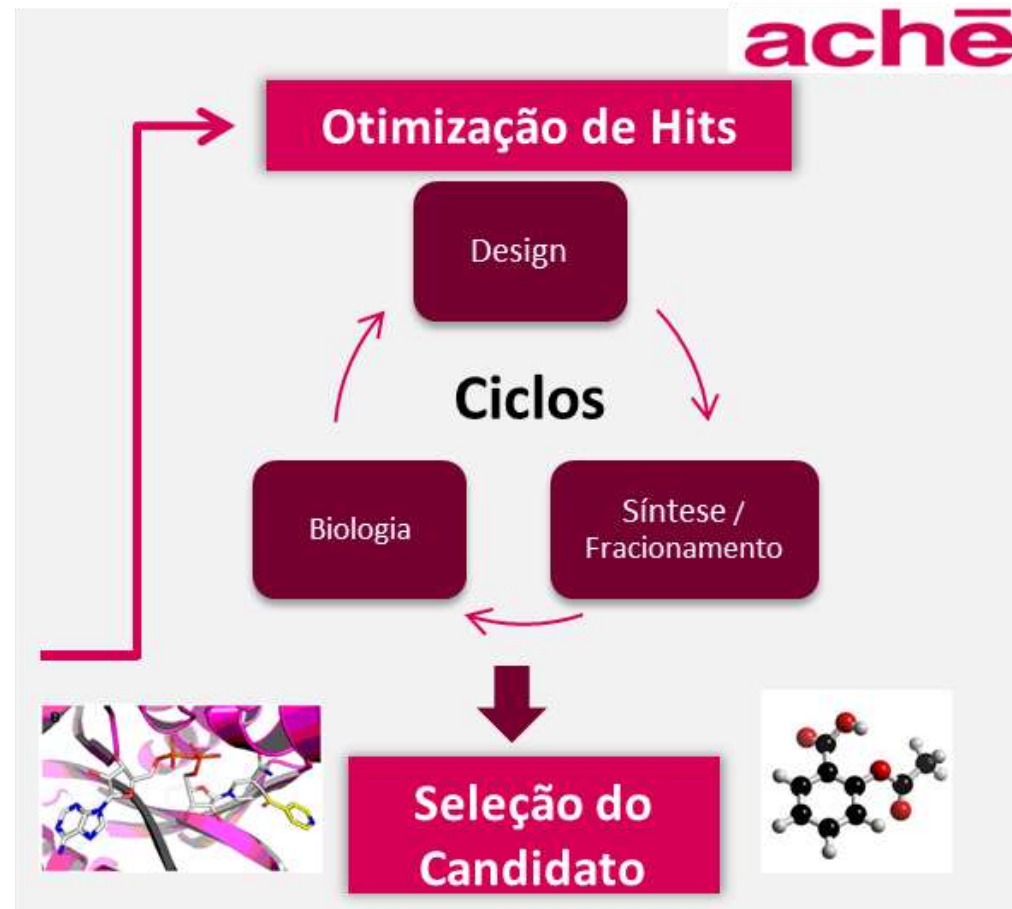
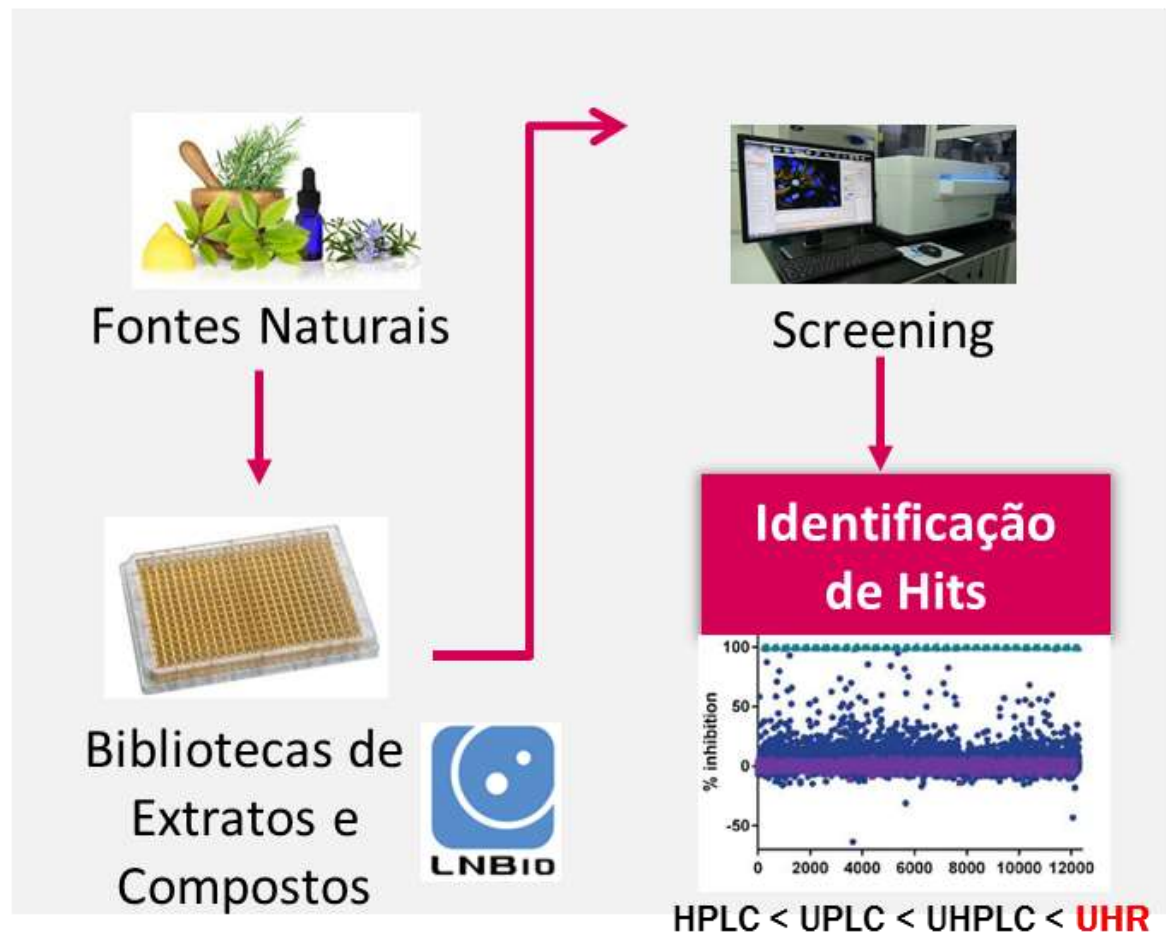
ESCALONAMENTO

FASE 1

FASE 2

FASE 3

REGISTRO



Structural Genomics Consortium (SGC)

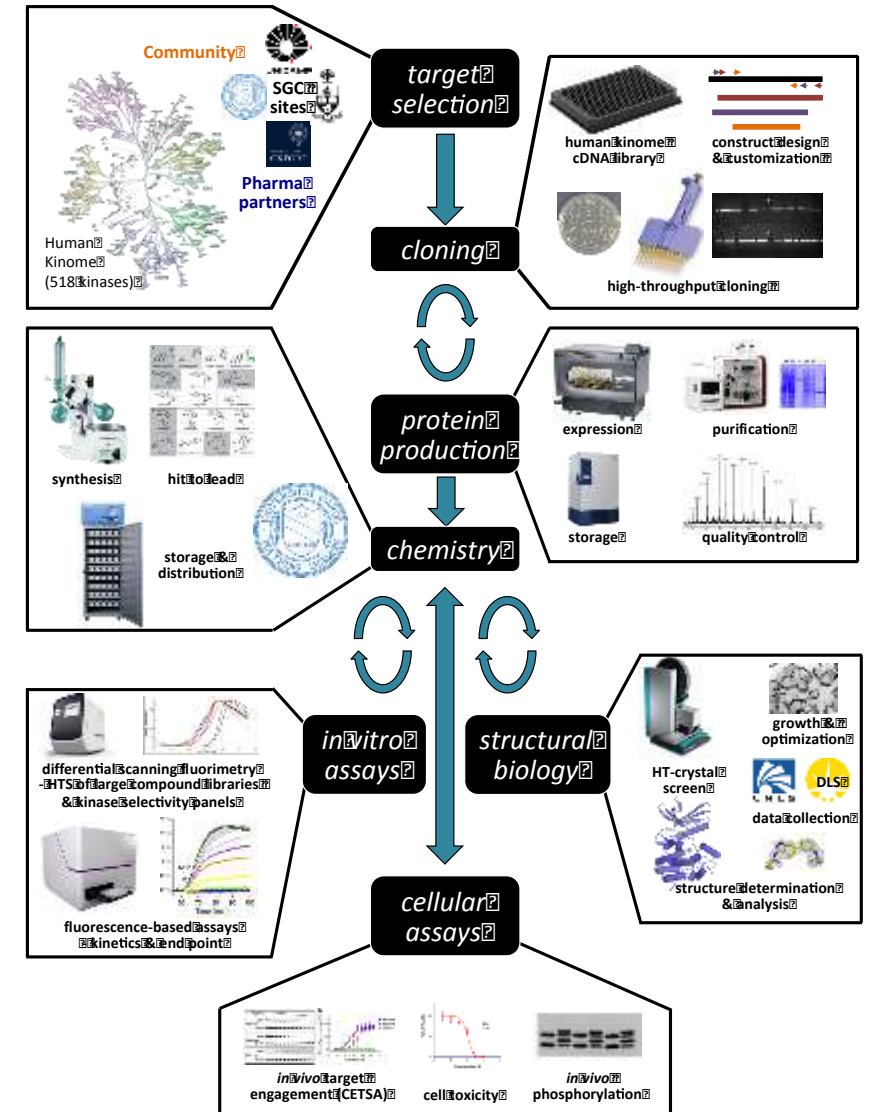


Exploring understudied targets

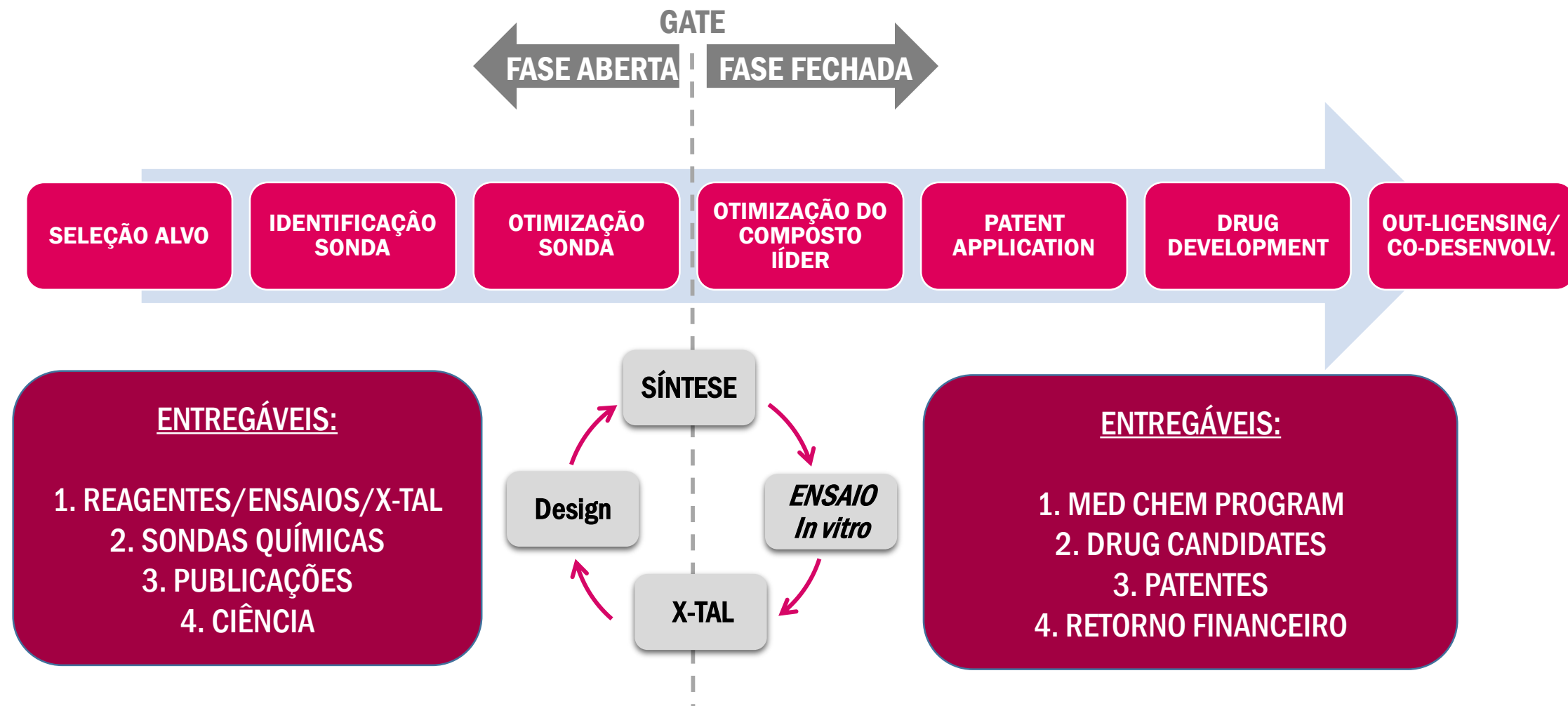
- Consórcio público-privado com objetivo de reduzir redundância e acelerar o processo de drug discovery usando um abordagem de inovação aberta



- ~300 cinetistas no mundo
- Gerando: proteínas, ensaios, estruturas, sondas moleculares

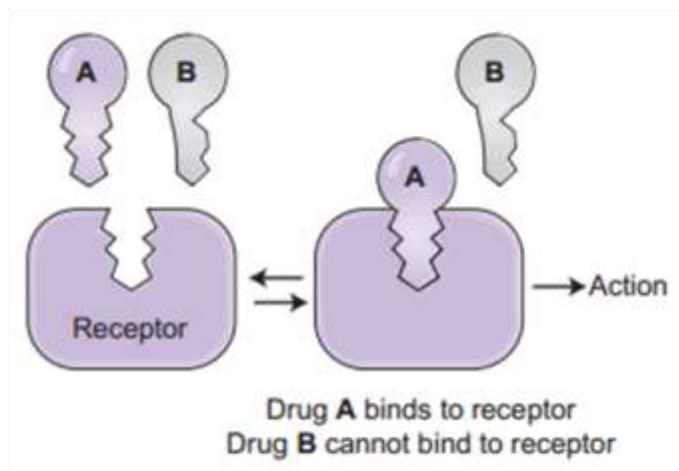


Fase Aberta X Fase Fechada



Structural Genomics Consortium (SGC)

Conceito chave-fechadura



Centros do SGC produzem as estruturas das "fechaduras" e testam o encaixe com "chaves"

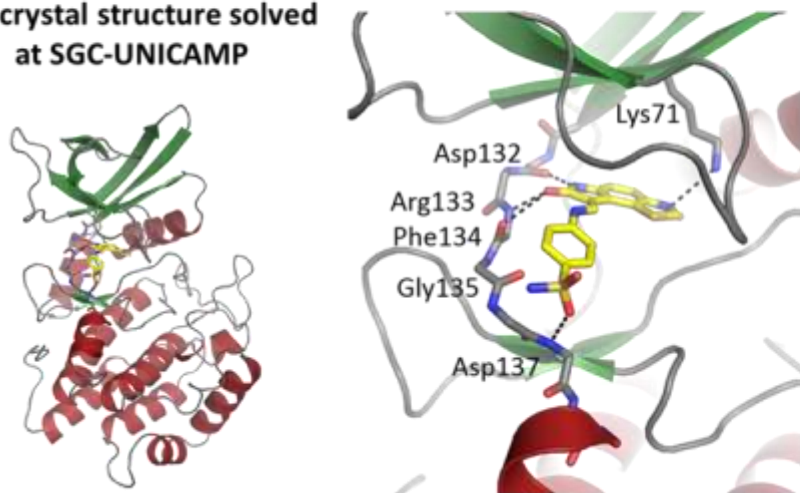


Ação

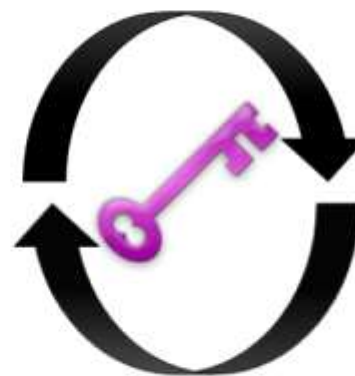


Labs e institutos de pesquisa investigam aplicações terapêuticas quando fechadura é aberta ou fechada

Co-crystal structure solved at SGC-UNICAMP



Aché e outros lab de síntese do mundo produzem chaves específicas para cada fechadura



Ciclos de design e síntese

Por que colaborar com o SGC?

1. FASE ABERTA:

- a) **Inovação em Biologia:** acesso a novos alvos biológicos, potencialmente terapêuticos
- b) **Networking:** desenvolvimento de relações científicas, colaborações
- c) **Desenvolvimento de talentos:** interação com cientistas de alto calibre do mundo inteiro, publicação em revistas de alto impacto
- d) **Brand equity:** atrair/reter talentos, atrair parceiros comerciais e científicos

2. FASE FECHADA:

- a) **Vantagem competitiva:** conhecimento e relações gerados durante fase aberta fornecem vantagem competitiva durante fase fechada
- b) **Bilhete Premiado:** programas de *drug discovery* realmente inovadores se um alvo biológico tornar-se um alvo terapêutico

2016-2017: >25 reportagens sobre SGC-Aché

This collage features numerous news snippets from prominent Brazilian media organizations, including:

- FOLHA DE S. PAULO:** "Laboratório do país entra em grupo internacional para criar novas drogas"
- Empresas & Negócios:** "Parceria Unicamp-Aché gera novas ferramentas para descoberta de fármacos"
- Jornal do Comércio:** "Laboratório nacional entra em consórcio de drogas"
- Correio Popular:** "O círculo da colaboração entre universidade e empresa"
- RedeNotícia:** "O círculo virtuoso da colaboração entre universidade e empresa"
- Plantão:** "O círculo virtuoso da colaboração entre universidade e empresa"
- Planeta Universitário:** "Parceria valiosa para pesquisadores"
- Profarma:** "Parceria entre Unicamp e Aché gera novas ferramentas para descoberta de fármacos"
- Panorama Farmacêutico:** "Parceria entre Unicamp e Aché gera novas ferramentas para descoberta de fármacos"
- Brasília.com:** "Parceria valiosa para pesquisadores"
- Other outlets:** ABC, Labnetwork, BV-CDI FAPESP, BVA, BOA, and various social media posts.

The articles consistently highlight the collaboration between the Structural Genomics Consortium (SGC) at Unicamp and Aché, focusing on the development of new drug discovery tools and the international consortium's efforts to identify potential drug targets.

Conquistas Iniciais

PLoS ONE: under review

Development of Narrow Spectrum ATP-competitive Kinase Inhibitors as Probes for BIKE and AAK1

Rafael M. Courage, Alison D. Aszman, Stephen J. Capuzzi, Hestlys Azevedo, David H. Drewry, Jonathan M. Ekins, Oghar Gileadi, Cristiano R.W. Guimaraes, Alessandra Mascarella, Ricardo A.F. Senfim, Carrow I. Wells, Timothy M. Wilson, William J. Zuercher

doi: <https://doi.org/10.1101/094631>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]

Nature Scientific Reports: Accepted

Structural characterization of human Vaccinia-Related Kinases (VRK) bound to small-molecule inhibitors identifies different P-loop conformations

Rafael Miguel Courage, Charles K. Allerston, Pavel Sevtzky, Hestlys Azevedo, Paulo H Godoi, Carrow I Wells, Alessandra Mascarella, Fernando H. de Sousa Gama, Kasin B. Messner, William J. Zuercher, Cristiano R.W. Guimaraes, Oghar Gileadi

doi: <https://doi.org/10.1101/112763>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]

DEVELOPMENT OF TOOL COMPOUNDS TO INVESTIGATE THE CELLULAR FUNCTION OF HUMAN PROTEIN KINASE VRK1

Courage, R.M.^{1,2}, Azevedo H.¹, Godoi, P.H.C.¹, Sevtzky, A.¹, Mascarella, A.I.¹, Gama, F.H.S.¹, Messner, K.B.¹, Arruda, P.¹, Guimaraes, C.R.W.¹, Gileadi, O.^{1,3}

Introduction

- Protein kinases play key roles in signal transduction and regulation of a wide range of cellular processes and are validated drug targets. Microtubules, target stabilizers (microtubule-stabilizing compounds) that are not directly available.
- VRK1 is a Ser/Thr protein kinase involved in cell cycle progression and associated to several types of cancers. Thus, modulating VRK1 function may represent a novel therapeutic strategy.

Conclusion

- Proposed initial targets (microtubule protein and crystal structure) and identified total chemical matter for VRK1.
- Determined that VRK1 and VRK2 binding sites are quite restrictive - a good screen for designing very selective compounds, but a bad one for finding new chemical matter.
- VRK1 and VRK2 can adopt the unusual "open" bound conformation¹.
- NCL analysis will results from SAMM suggest additional chemical matter within the compounds and against VRK1, VRK2 and TRKB. Interestingly, the latter protein kinase can also adopt the open "open" bound conformation.
- VRK1 and VRK2 ATP-binding sites have different shapes and different specificity determinants that will be explored by new chemical series.

Future work

- New compound design will explore the selectivity of VRK1 and ACH508888-bound molecules.
- Obtain the crystal structure of VRK1 bound to ACH508888.
- Binding to sites and to cell assays for BI and VRK1 determination.

References

- 1. Manning D. et al. Science 2002, 298, 2261.
- 2. Gileadi O. et al. Structure 2009, 17, 126.
- 3. Guimaraes, C.R.W. et al. J. Phys. Chem. B 2012, 116, 1036.
- 4. Guimaraes, C. et al. Molecular Cell Biol. 2012, 32, 228.
- 5. Gama, F.H.S. et al. Nature Methods 2015, 12, 90.
- 6. Senfim, R.A. J. Phys. Chem. B 2011, 115, 8239.

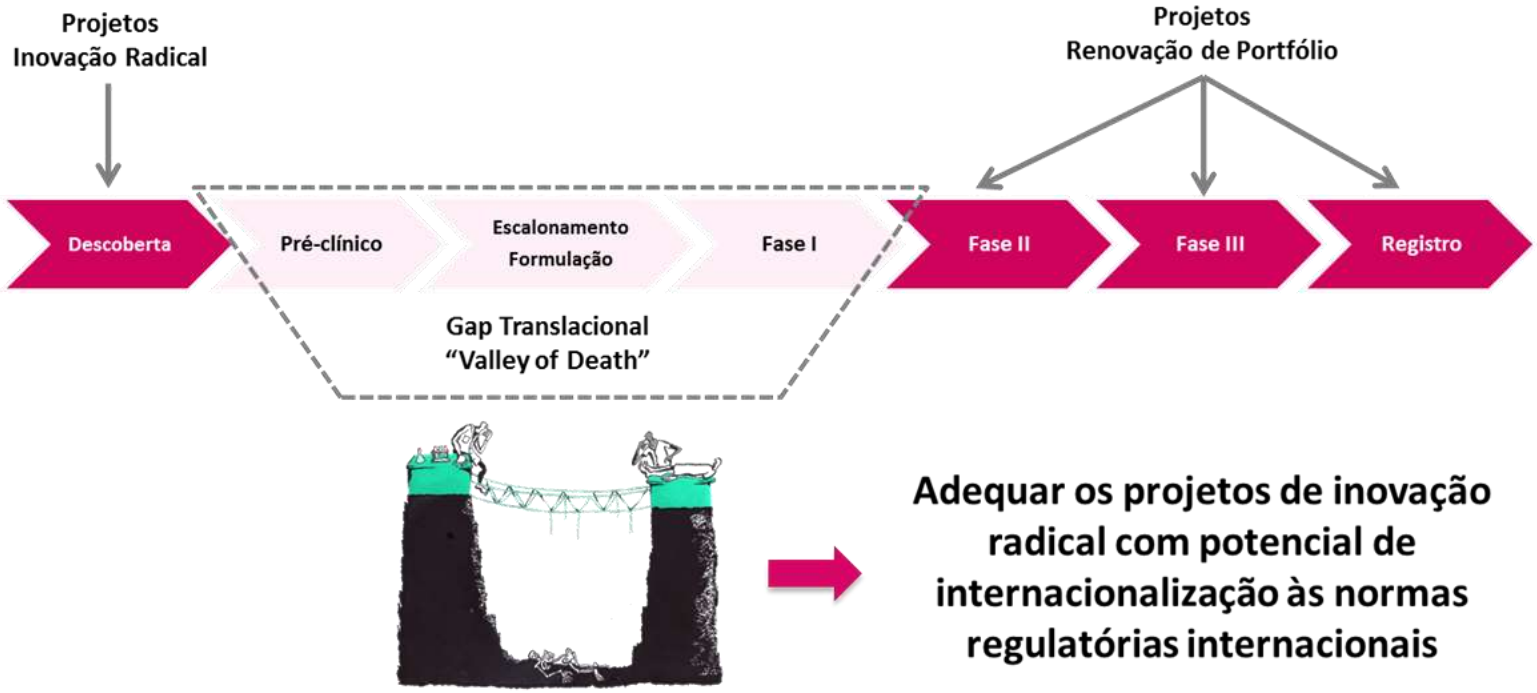
Results

- Recombinant protein production
- Crystal structures of VRK1 and VRK2 bound to identified ligands - p-loop as a specificity determinant
- Identifying chemical matter for active VRK proteins
- Screen for ligand-orientation - poor geometrical shape complementarity in VRK1
- Hierarchical clustering (NCL) analysis suggest TRKB and CDK2 inhibitors may interact with VRK1
- First hit compound from new chemical series

Acknowledgements

This work is funded by NINER (grant: 302/2014) by FAPESP, FAPESP and FINEP. X-ray data collection was performed at Diamond Light Source UK DLS and at the Brazilian Synchrotron Light Laboratory (BLRI). We would like to thank our children protein-crystallization group and the staff at the Synchrotron during crystal collection in BLRI.

Desenvolvimento Internacional



Adequar os projetos de inovação radical com potencial de internacionalização às normas regulatórias internacionais



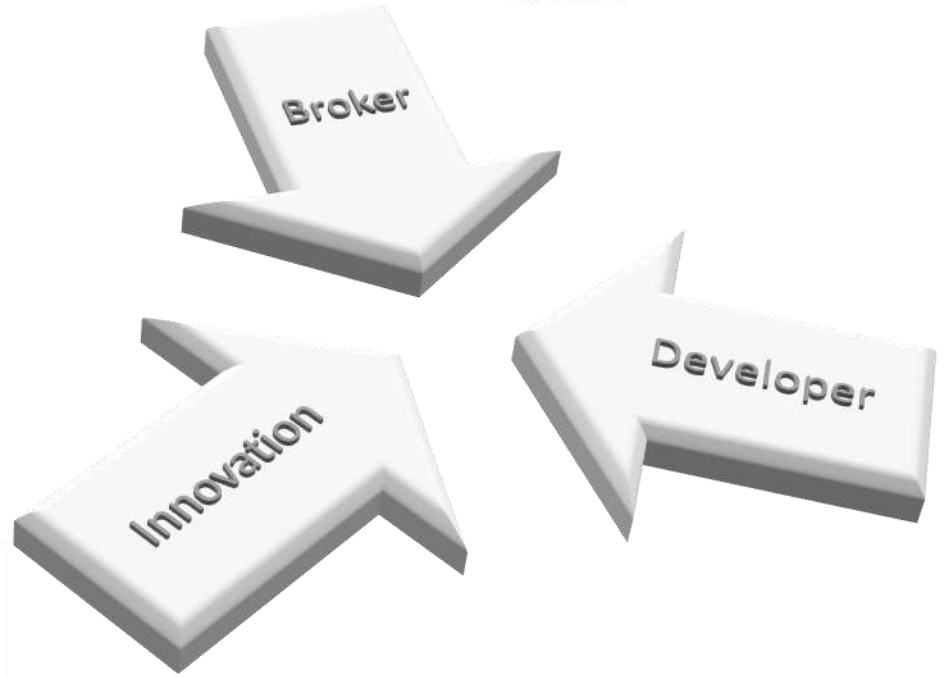
Construindo uma rede internacional de inovação!

Out-Licensing/Co-Desenvolvimento



By Frits Ahlefeldt

achē



- Grandes recursos:**
- *Technical insight*
 - *Market expertise*
 - *Infraestrutura*
 - *Vendas e marketing*

Evolução da Inovação do Aché

2015	
1	Whirlpool
2	3M
3	Natura
4	Braskem
5	Totvs
6	Boticario
7	Weg
8	Basf
9	Itau
10	Cielo
25	Aché
32	Bayer
40	Novartis
93	Janssen
100+	Sanofi



Laboratório do país entra em grupo internacional para criar novas drogas

JULIANA KONIA DE SÃO PAULO

INOVAR É O OBJETIVO

A farmacêutica brasileira **Aché** acaba de entrar no Structural Genomics Consortium (SGC), uma parceria internacional entre universidades, governos e indústrias para acelerar o desenvolvimento de novos remédios.

O objetivo do consórcio, que se iniciou há onze anos e tem sede nas universidades de Toronto e Oxford, é reunir grandes equipes de cientistas para fazer a primeira parte da pesquisa que permite o desenvolvimento de novos fármacos.

2015

2016

2016	
1	Embraer
2	3M
3	Natura
4	Whirlpool
5	Itau
6	Boticario
7	Weg
8	Bradesco
9	Embraco
10	Ambev
17	Aché
38	Janssen
43	<u>Cristália</u>
44	<u>Biolab</u>
48	Sanofi
55	<u>Eurofarma</u>
87	J&J



Ferring Pharmaceuticals and Aché Laboratórios criam plataforma de nanotecnologia para pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos

9 - 30 November 2016 - Ferring Pharmaceuticals and Aché (a collaboration aimed at improving the bioavailability, efficacy and technology. Potential benefits of research in this area include a tablet and more convenient dosing.

centre and programme, named Nanotechnology Innovation Lab centre in São Paulo, Brazil, funded by Ferring and Aché and go nanotechnology as a delivery system for future medicines through Ferring, this means a focus on peptides and proteins biology. For Aché, it represents a strategic platform to accelerate clinical needs in order to deliver better product solutions.

2016

2017	
1	Embraer
2	Whirlpool
3	3M
4	Natura
5	Bradesco
6	Boticario
7	Weg
8	Embraco
9	Itau
10	Aché
12	<u>Cristália</u>
27	<u>EMS</u>
36	<u>Eurofarma</u>
64	Janssen
97	Sanofi
109	<u>Hypermarcas</u>
111	<u>União Química</u>



Aché inaugura laboratório de síntese molecular

FARMACÊUTICA

David Brandão São Paulo david@valor.com.br

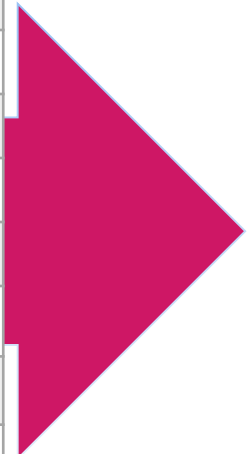
Ao grupo Aché inaugura o novo laboratório de síntese molecular, ligado ao novo centro de Inovação Radial da empresa. A área de inovação, que teve investimentos de R\$ 200 milhões em 2015, é a gestada Aché para internacionalizar sua marca.

"A inovação em produtos é o caminho de crescimento da empresa. Não acreditamos em um modelo de crescimento internacional com a compra de ativos, porém apostamos na apresentação de uma parcerias inovadoras, que possa abrir espaço no

investiu a mais de 20 especialidades médicas. "Nosso objetivo é manter o lançamento de produtos no mercado", afirma Nogueira. Ele confirma que até 2020, a empresa trabalha para o lançamento de 180 produtos.

Perspectiva

Com receita bruta de R\$ 4,5 bilhões em 2016, a empresa espera um crescimento de 10% em 2017. "Estamos com garbo em manter o crescimento, especialmente no segmento de prescrições. Mantemos uma seleção nos próximos meses do ano. O mercado, em geral, sente uma queda entre os meses de setembro e outubro, com registros de uma acomodação nos níveis de estoque. Mas a tendência é manter uma renovação da sua carteira e criar uma injeção a mais", diz Nogueira.



Obrigado!

achē
better living for you

