



FDA - Investigational New Drug Application (IND)



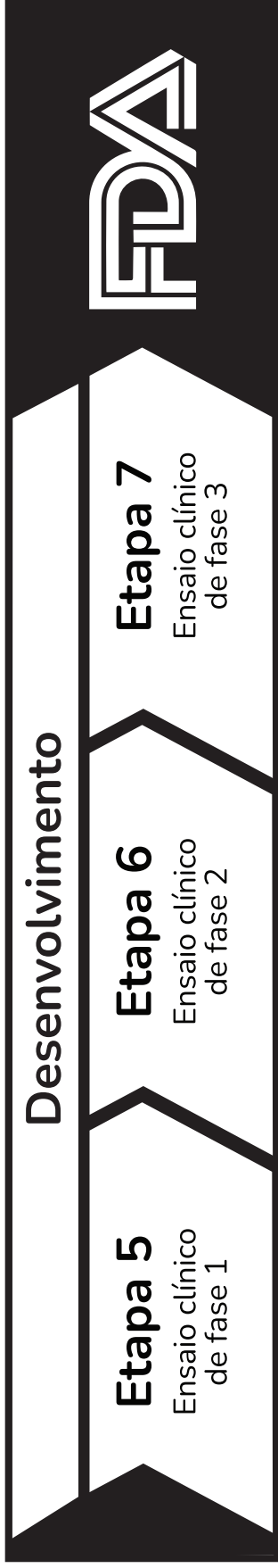
Parabéns, você conseguiu preparar toda a documentação para entregar seu pedido de IND à FDA. A reunião ocorre sem problemas e respostas claras são fornecidas às suas perguntas. Você pode iniciar os estudos clínicos.



FDA - New Drug Application (NDA)



Parabéns, você conseguiu aprontar toda a documentação para entregar seu pedido de NDA à FDA. Você conseguiu finalizar o dossiê com toda a documentação necessária para justificar seu pedido de registro de medicamento novo (NDA).



1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

Eficácia -
Validação do alvo

Você recebe a notícia de que a validação do seu alvo foi confirmada em **camundongos knockdown**.

Efeito

Jogue de novo.

Bônus

1

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

Planejamento

Antes de iniciar o projeto de descoberta de fármacos, você está executando uma **análise FOFA** para verificar a posição estratégica do seu projeto no cenário global.

Efeito

Ganhe 2\$ se você for capaz de elaborar uma análise confiável (os outros jogadores e o monitor vão julgar se você sabia o que é uma análise FOFA, ANTES de acessar o Código QR)

Bônus

1

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

Eficácia - Estrutura do receptor

A estrutura do receptor alvo é determinada por cristalografia de raios-X. Isso permite uma abordagem mais focada para a seleção das suas substâncias.

Efeito

Ganhe 2\$

Bônus

1

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

Revés

1

Farmacocinética -
Propriedades físicoquímicas

Durante o processo de seleção de hits, você recebe os resultados de um painel de propriedades físicoquímicas realizado *in silico* e suas substâncias mais ativas não cumprem duas da **regra dos cinco** de Lipinski.

Efeito

Perde 1\$, se não conseguir relativizar esses dados (os outros jogadores e o monitor vão julgar se sua resposta, ANTES de acessar os links, é convincente).

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

screener

QR Code

Eficácia - Ancoramento molecular

Durante a triagem *in silico* da sua quimioteca usando a técnica de **ancoramento molecular** (*docking*) para um modelo de receptor construído por homologia com um subtipo do receptor alvo, é publicada a primeira descrição do seu receptor cristalizado com um antagonista, em alta resolução (1.5 Å).

Efeito

Perde um turno porque você precisa validar um novo modelo de *docking*.

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

screener

QR Code

Segurança-Selektividade

Você recebe os resultados de um painel de segurança realizado no CEREP-EUROFINS (SafetyScreen44). O Ki da sua substância mais ativa para o seu alvo é 0.1 µM. O Ki para os não alvos está acima de 10 µM, exceto três, para os quais o Ki é 0.3; 1; e 2 µM.

Efeito

Perde 1\$.

1

Bônus

1

1

Revés

1

screener

screener

QR Code

Eficácia - Afinidade

Suas substâncias não se ligam ao receptor alvo e/ou não mostram atividade.

Efeito

Perde um turno e 5\$.

2

Bônus

2

2

Revés

2

screener

screener

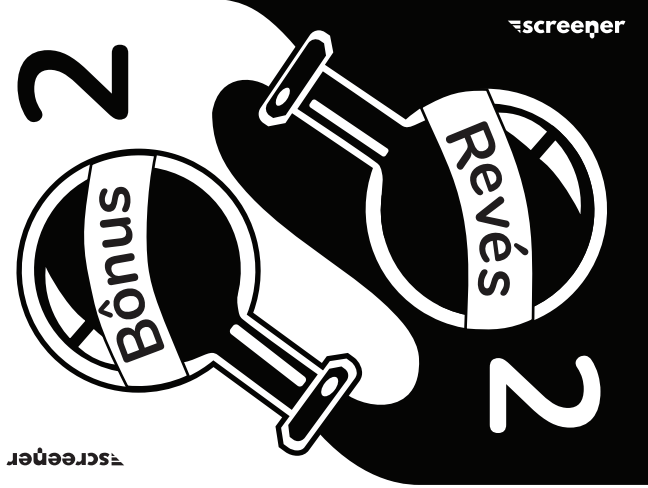
QR Code

Eficácia - Modelo celular

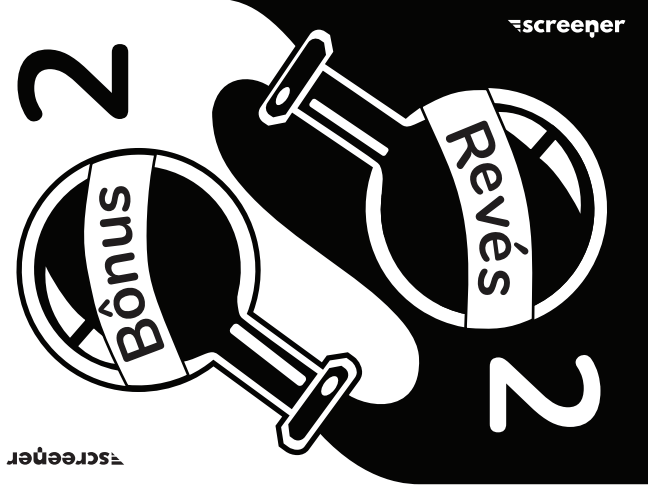
Os dados obtidos em modelo celular relevante para a doença alvo não reproduziram os resultados positivos obtidos nos primeiros ensaios (screening baseado em alvo molecular, *in vitro*).

Efeito

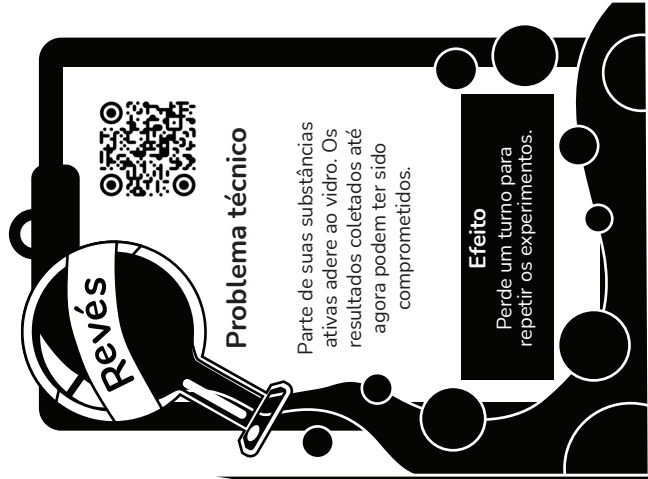
Devolve uma carta tarefa que você tinha adquirido.



screener



screener

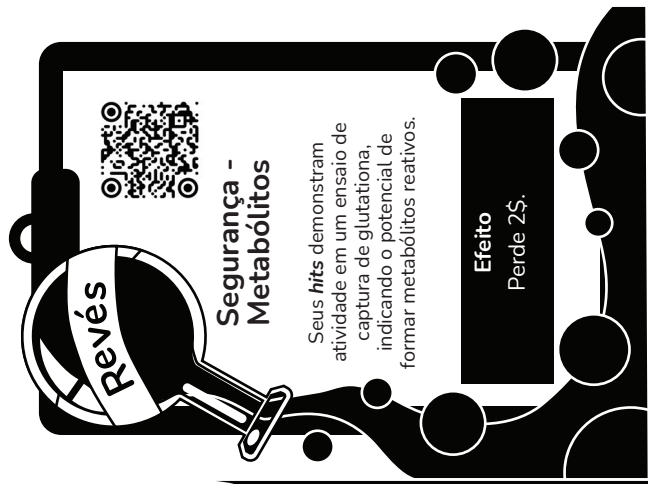


Problema técnico

Parte de suas substâncias ativas adere ao vidro. Os resultados coletados até agora podem ter sido comprometidos.

Efeito

Perde um turno para repetir os experimentos.

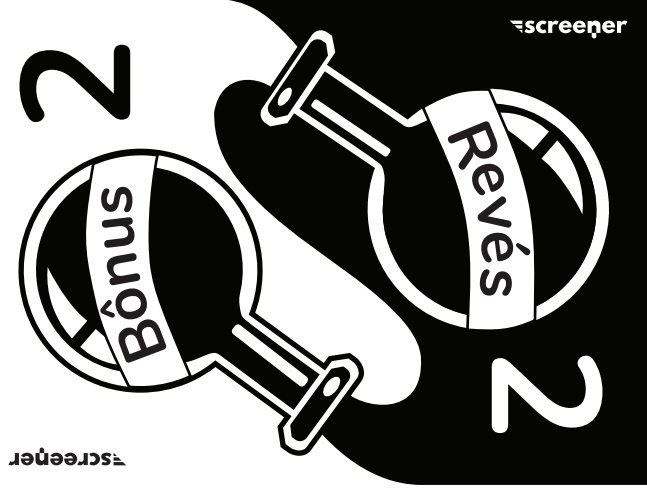


Segurança - Metabólitos

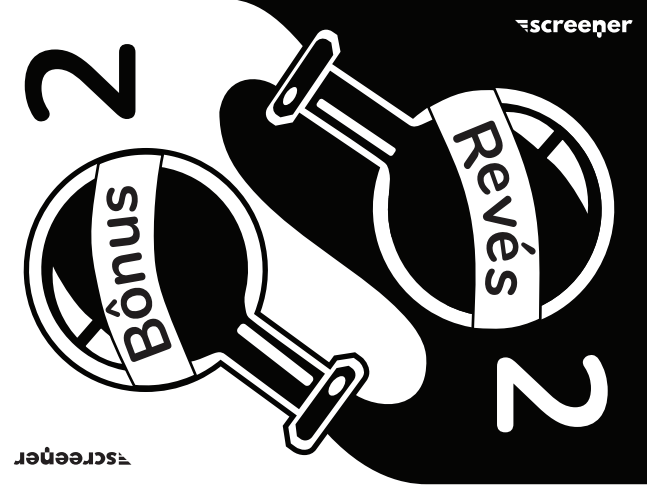
Seus *hits* demonstram atividade em um ensaio de captura de glutatona, indicando o potencial de formar metabólitos reativos.

Efeito

Perde 2\$.



screener



screener

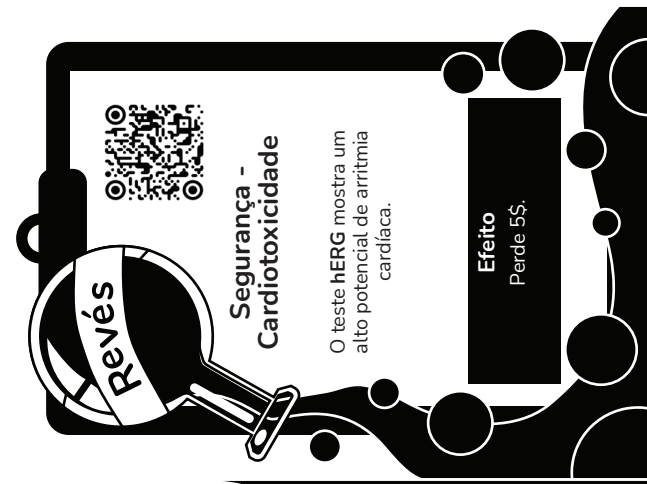


Segurança - Mutagenicidade

O resultado do teste de mutagenicidade (teste de Ames) fracamente positivo é motivo de preocupação. Você tem que avaliar cuidadosamente as evidências experimentais.

Efeito

Perde 1\$.

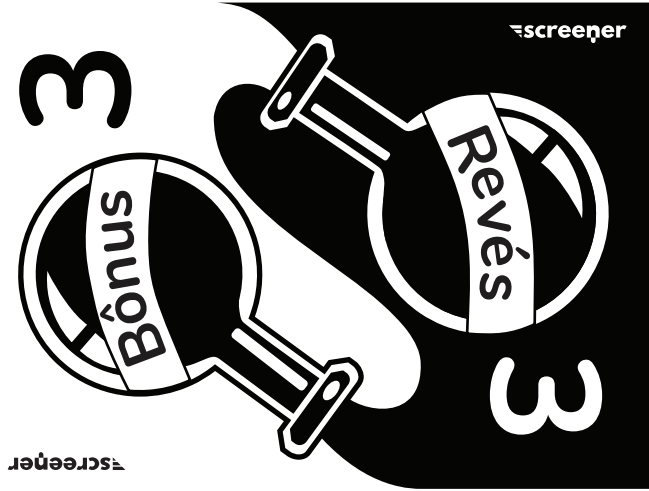
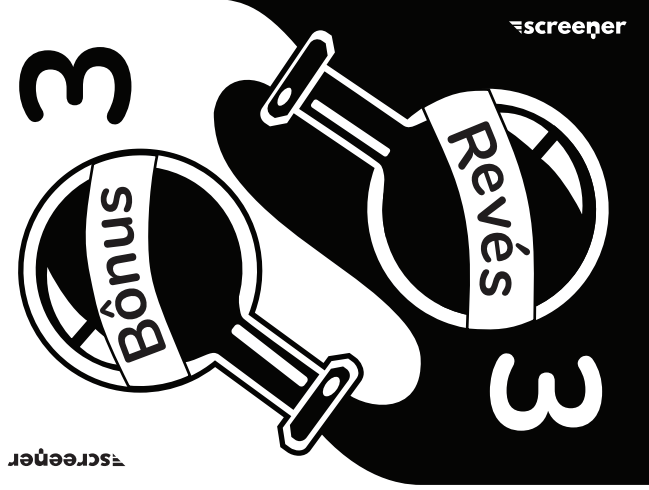
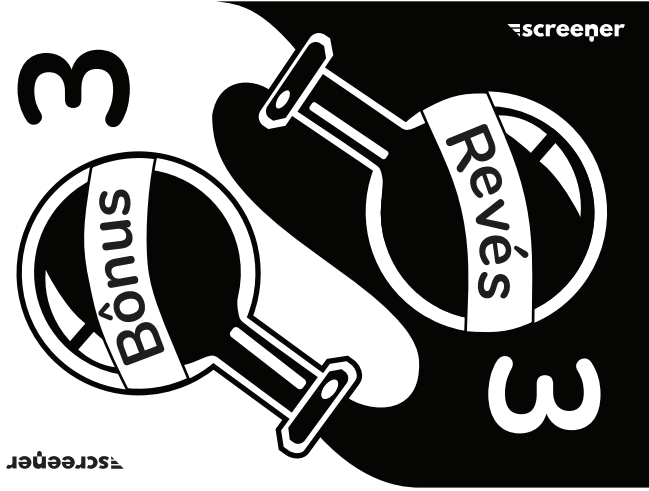
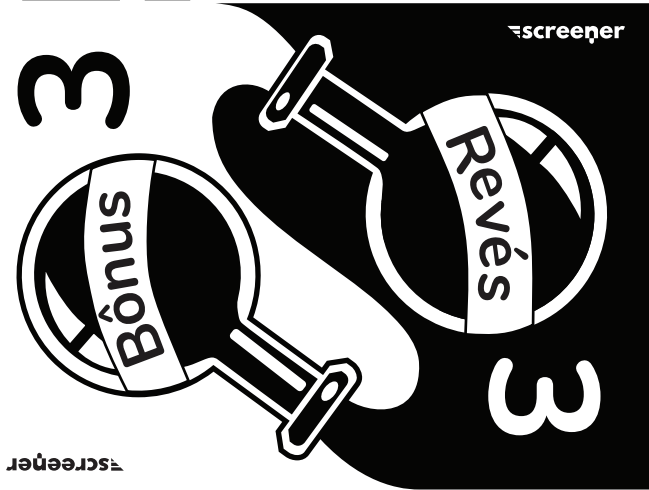


Segurança - Cardiotoxicidade

O teste hERG mostra um alto potencial de arritmia cardíaca.

Efeito

Perde 5\$.



4

Bônus

4

Revés

screener

screener

Estratégia -
Farmacogenética

A pesquisa farmacogenética sugere uma nova abordagem para o estudo de sua doença de interesse, facilitando a identificação de biomarcadores para as fases clínicas.

Efeito

Ganhe 5\$.



Bônus

4

Bônus

4

Revés

screener

screener

Farmacocinética -
Biodisponibilidade

Seu protótipo é 80% biodisponível, é excretado inalterado na urina de ratos e cães e tem uma meia-vida preditiva de dosagem uma vez ao dia.

Efeito

Jogue de novo.



Bônus

4

Bônus

4

Revés

screener


screener

Desenvolvimento
farmacêutico -
Síntese

Seu protótipo é amorfo e você precisa encontrar uma boa forma cristalina antes de realizar a formulação para estudos em humanos.

Efeito

Perde 2\$.



Revés

4

Bônus

4

Revés

screener


screener

Desenvolvimento
farmacêutico - Isomerismo

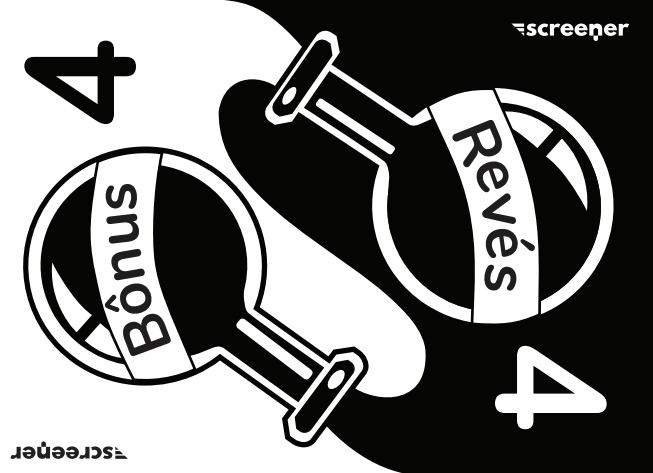
Seu material de partida é um racemato, mas para economizar tempo você não investigou a pureza enantiomérica dele antes de iniciar o ensaio de segurança animal. Os resultados dos primeiros estudos com ratos são drasticamente diferentes dos de estudos posteriores em cães. Após meses de investigação, você conclui que houve uma lenta interconversão do isômero ativo para uma forma isomérica tóxica.

Efeito

Perde um turno.



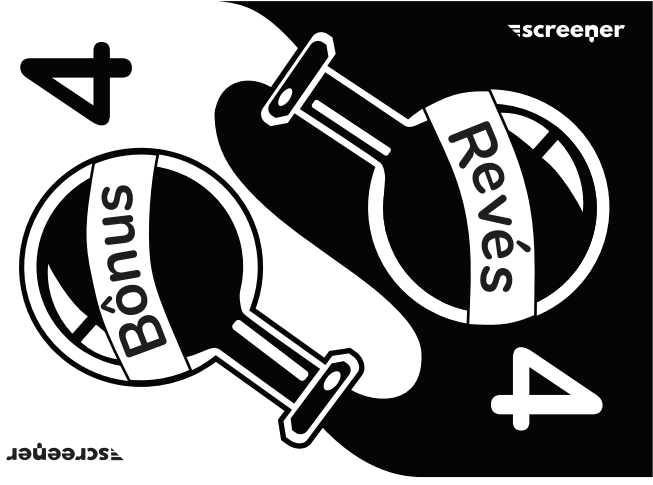
Revés



Interação medicamentosa

Você concluiu o estudo **toxicocinético** inicial. Reconhecendo que há um potencial para interações medicamentosas, você prepara proativamente um programa abrangente de estudos para abordar esta questão no início do desenvolvimento.

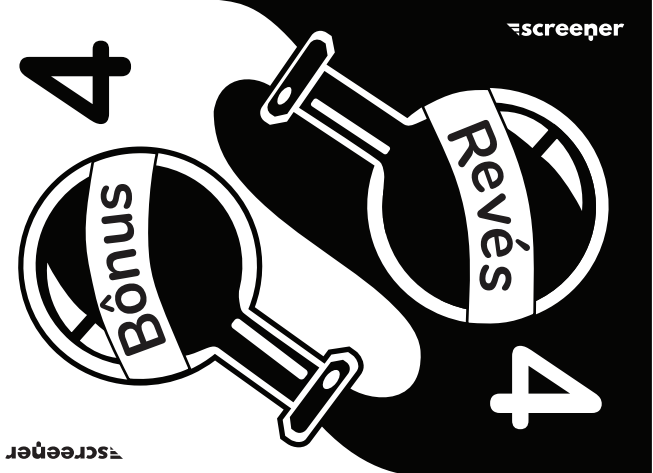
Efeito
Ganhe 2\$.



Planejamento - Patente

Seu protótipo selecionado para ser validado como candidato a fármaco já está coberto pela patente de outra empresa.

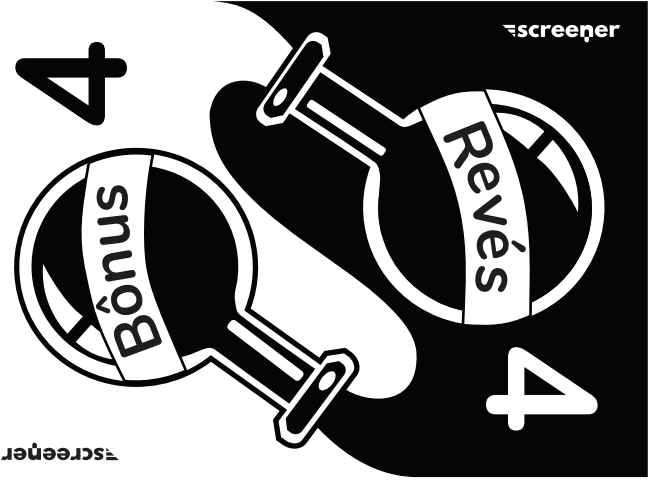
Efeito
Perde um turno e 10\$.



Segurança - Toxicocinética

Os resultados do estudo **toxicocinético** com roedores e não roedores projetam uma boa margem de segurança para a exposição humana.


Efeito
Ganhe 3\$.

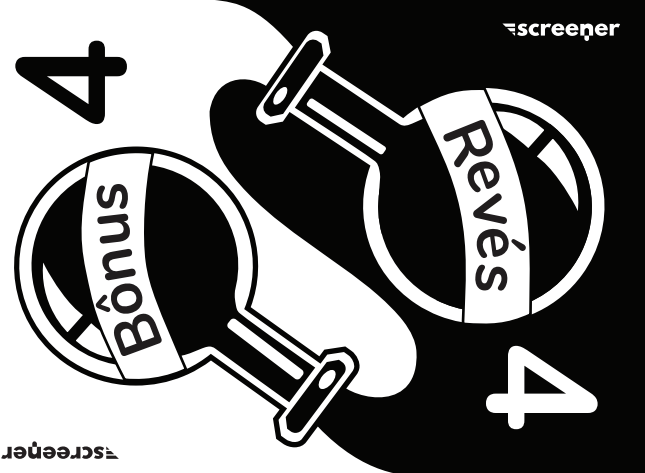


Fiscalização - BPL

Uma carta de aviso da FDA é enviada para uma das suas principais empresas contratadas para estudo dentro das regras de BPL. Reavalie seu pacote de dados de segurança animal para determinar se você precisa repetir algum estudo.

Efeito
Perde 2\$.





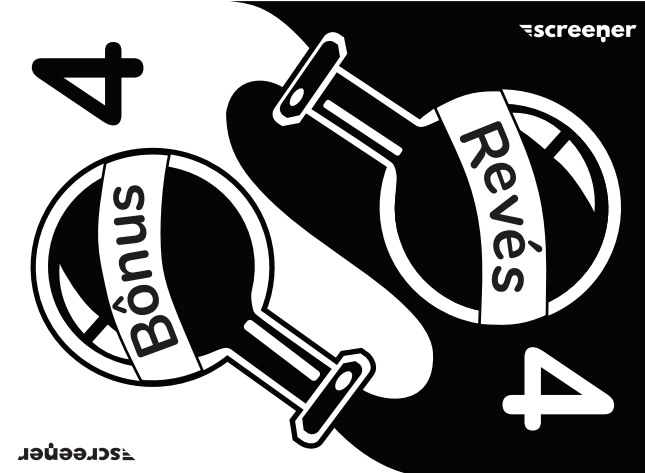
Desenvolvimento farmacêutico - Síntese

Atrasos na fabricação do seu protótipo significam que você perdeu uma boa oportunidade de realizar um estudo pré-clínico em uma empresa terceirizada.

Efeito
Perde 2\$.

Revés

Bônus



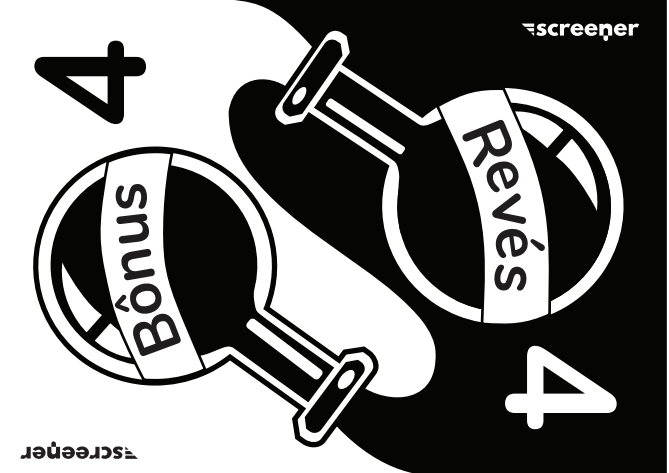
Problema técnico

Relatórios de estudos terceirizados são recebidos sem dados individuais dos animais.

Efeito
Perde um turno.

Revés

Bônus



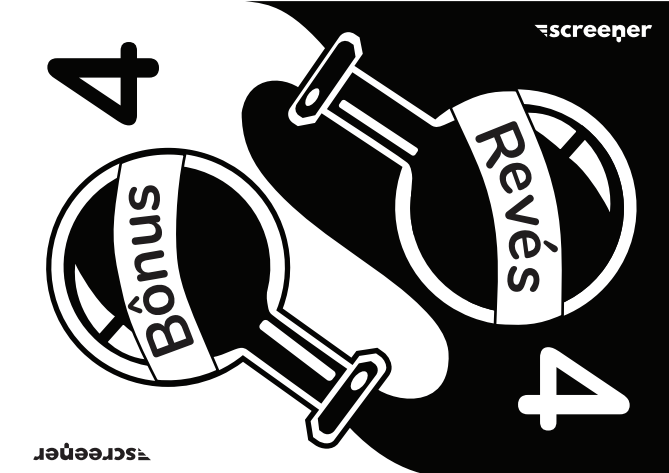
Farmacocinética - Distribuição

Experiências de autorradiografia de corpo inteiro do rato indicam excelente exposição do tecido cerebral ao material relacionado às suas substâncias.

Efeito
Decida se isso é bom (e ganha: 5\$) ou ruim (e aí perde: 5\$) para o seu protótipo, dependendo do seu projeto (os outros jogadores e o monitor vão julgar se sua resposta é convincente).

Revés

Bônus



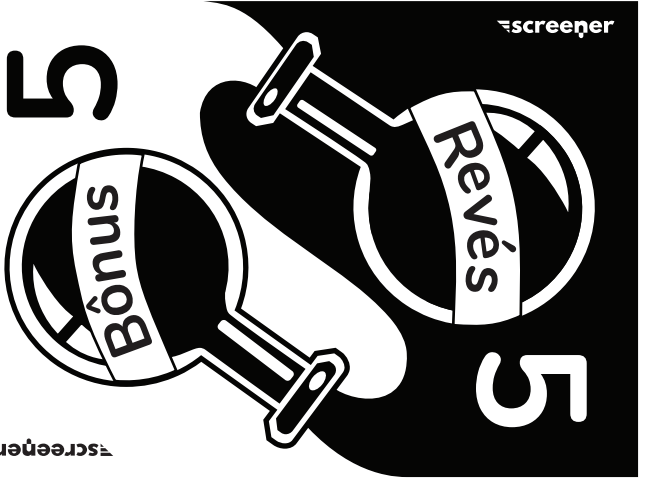
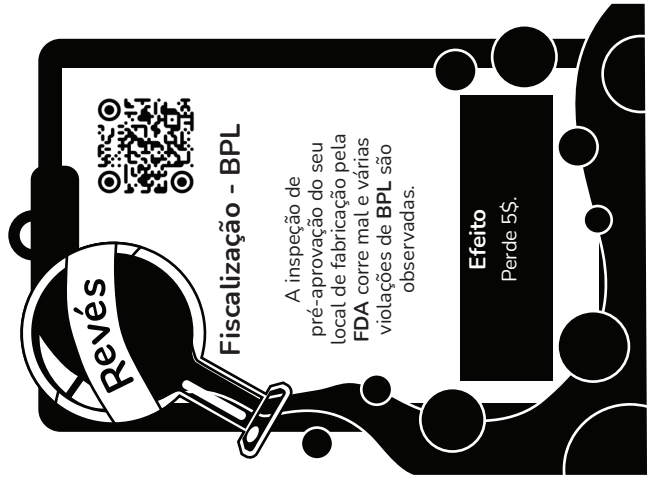
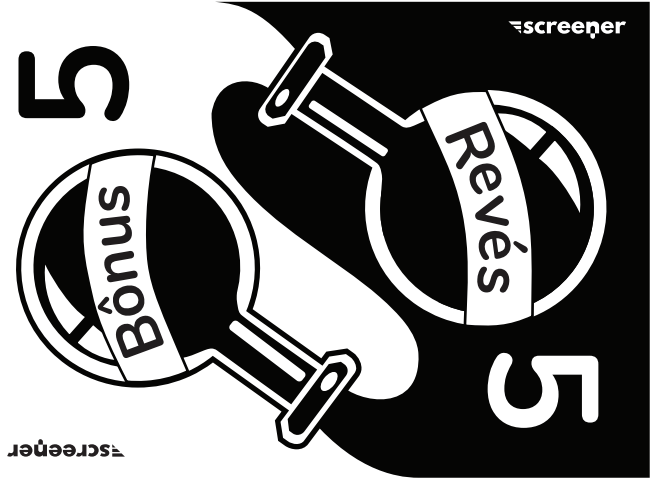
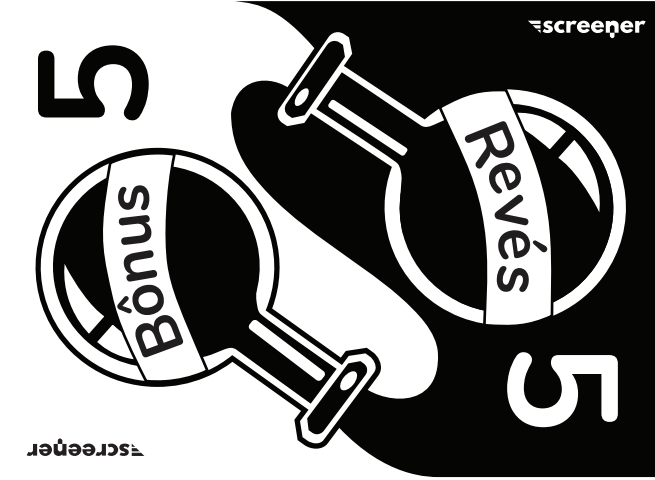
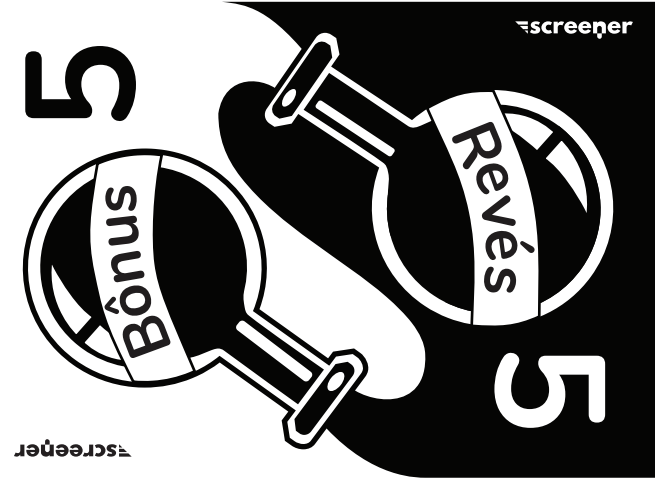
Legislação - Oportunidade

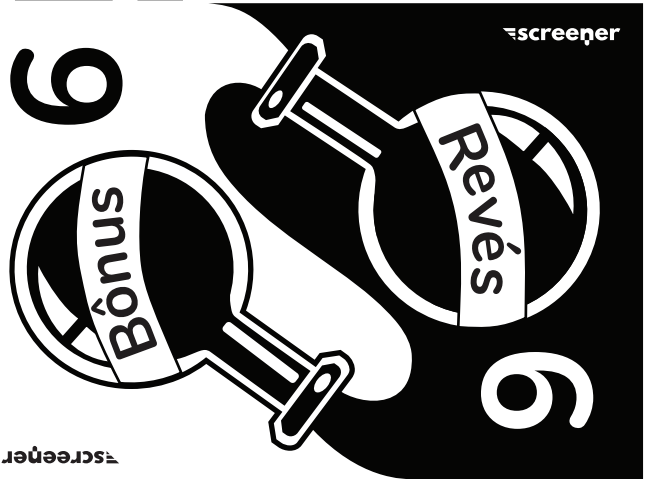
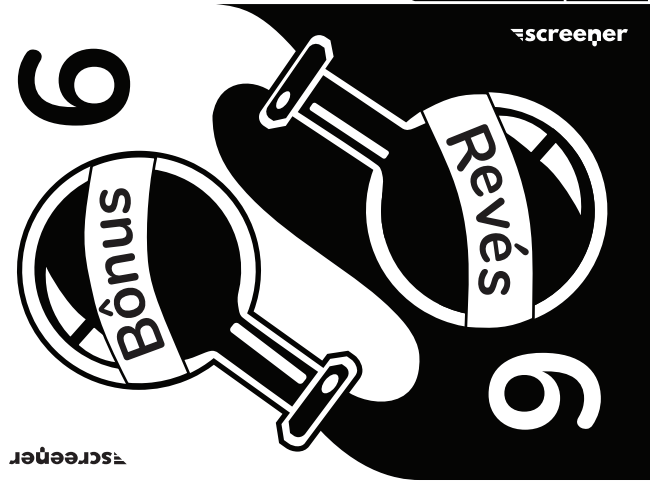
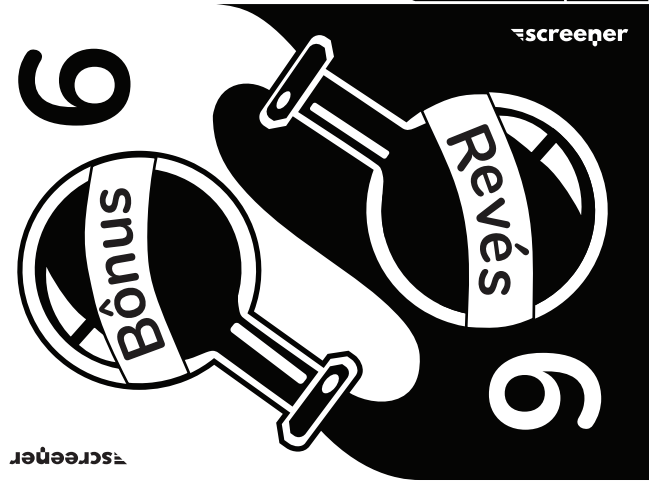
A ICH emite uma nova diretriz sobre um dos principais atributos do seu produto. Ao incorporar informações desta orientação em seu programa de desenvolvimento, você estará pronto para resolver esta questão no seu pedido IND.

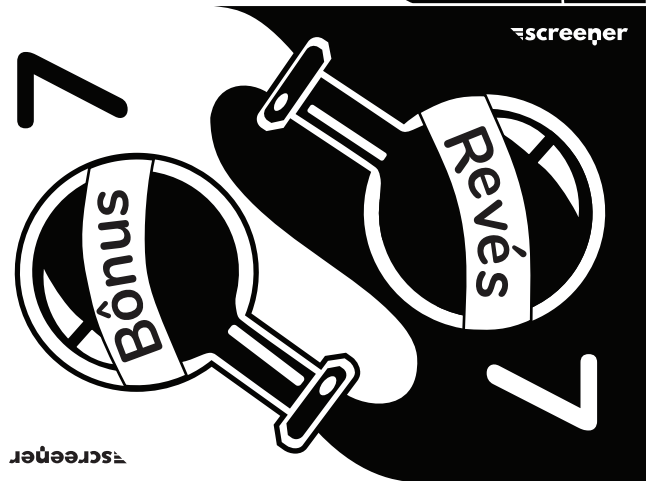
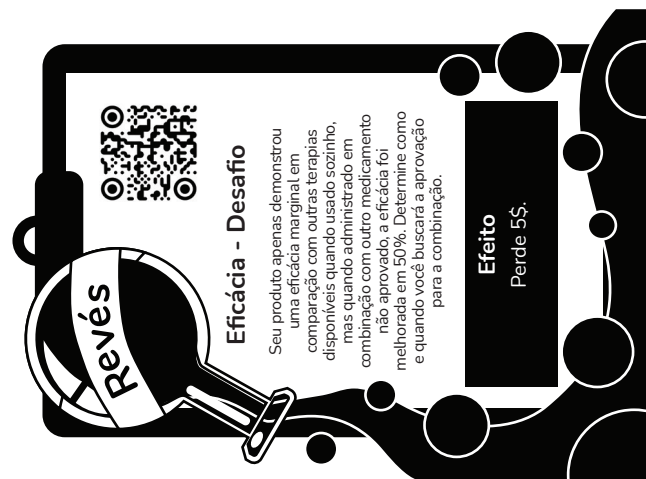
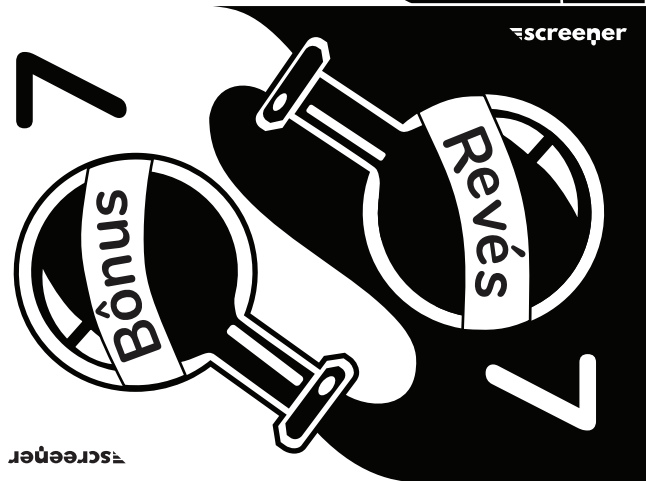
Efeito
Ganha 2\$.

Revés

Bônus







Segurança - Alerta

Os fármacos comercializados da classe química a qual pertence o candidato a fármaco que você submeteu para aprovação, são retirados de repente do mercado com base em um aumento da incidência de eventos com risco de vida após 18 meses de uso contínuo. Você deve realizar estudos adicionais antes que seu produto possa ser aprovado.

Efeito

Perde um turno.



Eficácia - Concorrência

Um produto concorrente é aprovado com indicação semelhante, mas para uma faixa etária mais ampla do que a incluída em seus estudos clínicos.

Efeito

Perde 5\$.



Eficácia - Desafio

Seu produto apenas demonstrou uma eficácia marginal em comparação com outras terapias disponíveis quando usado sozinho, mas quando administrado em combinação com outro medicamento não aprovado, a eficácia foi melhorada em 50%. Determine como e quando você buscará a aprovação para a combinação.

Efeito

Perde 5\$.

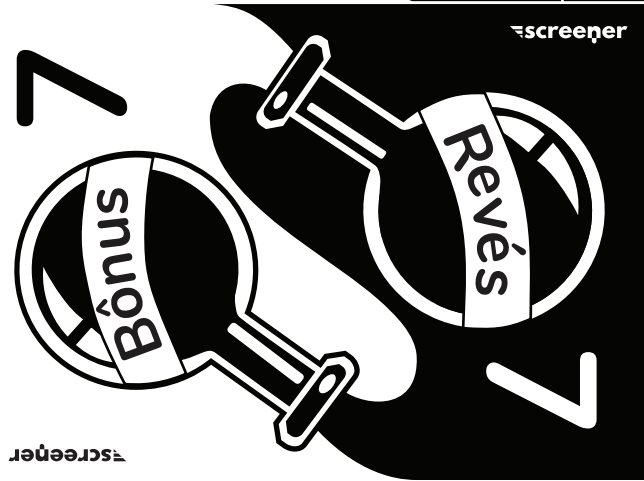
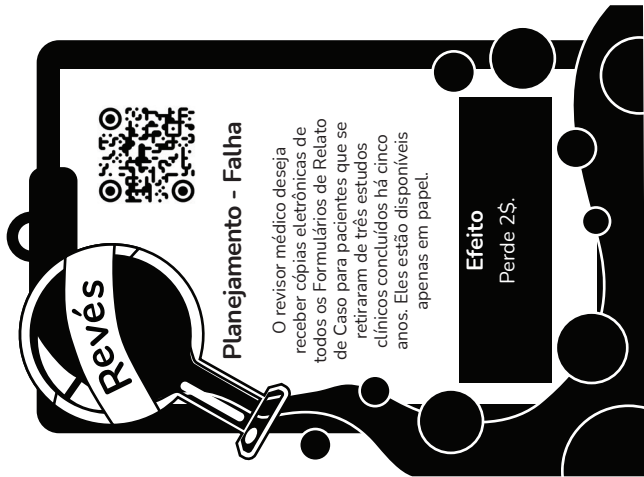
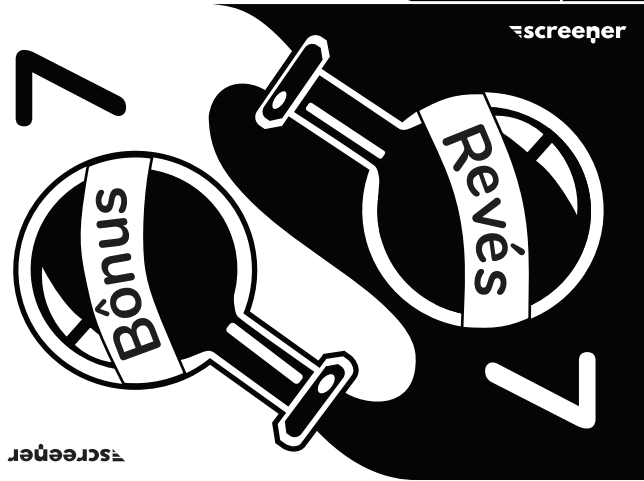


Desenvolvimento farmacêutico - Insucesso


Fusões e aquisições afetam sua cadeia de suprimentos para excipientes e você precisará registrar um fornecedor alternativo imediatamente após o lançamento do produto.

Efeito

Perde 2\$.




Início



2

screener

De hits para protótipos (leads)



2a

Ensaio celular (ou animal) da doença

O uso de um modelo celular (ou animal) validado da doença alvo foi utilizado com sucesso como uma segunda triagem para a seleção de substâncias com maior afinidade / potência.


4\$

2d

Seletividade

Os resultados de uma avaliação de seletividade de suas substâncias em um painel de 44 "não-alvos" indicam que seus principais candidatos a protótipos têm uma boa seletividade.


4\$



2

screener

De hits para protótipos (leads)



2e

Genotoxicidade in vitro

Os resultados do teste de AMES indicam que seus principais candidatos a protótipos não são genotóxicos *in vitro*.


1\$

2e

Genotoxicidade in vitro

Os resultados do teste de AMES indicam que seus principais candidatos a protótipos não são genotóxicos *in vitro*.


1\$



3

screener

Otimização de protótipos (leads)



3a

Modelo animal da doença

Os resultados com **biomarcadores** indicam excelente eficácia do(s) seu(s) protótipo(s) eleito(s), em um modelo animal validado da doença alvo.


6\$

3a

Modelo animal da doença

Os resultados com **biomarcadores** indicam excelente eficácia do(s) seu(s) protótipo(s) eleito(s), em um modelo animal validado da doença alvo.


6\$



2

screener

De hits para protótipos (leads)



2a

Ensaio celular (ou animal) da doença

O uso de um modelo celular (ou animal) validado da doença alvo foi utilizado com sucesso como uma segunda triagem para a seleção de substâncias com maior afinidade / potência.


4\$

2a

Ensaio celular (ou animal) da doença

O uso de um modelo celular (ou animal) validado da doença alvo foi utilizado com sucesso como uma segunda triagem para a seleção de substâncias com maior afinidade / potência.


4\$



2

screener

De hits para protótipos (leads)



2b

Relação Estrutura-Atividade

Você conseguiu estabelecer uma boa relação estrutura-atividade, garantindo uma otimização futura de suas substâncias.


6\$

2b

Relação Estrutura-Atividade

Você conseguiu estabelecer uma boa relação estrutura-atividade, garantindo uma otimização futura de suas substâncias.


6\$



2

screener

De hits para protótipos (leads)



2c

Propriedades físicoquímicas in vitro

Resultados de ensaios *in vitro* de solubilidade, coeficiente de partição e propriedades físicoquímicas *in silico* anteriores permitem filtrar as substâncias ativas (**hits**) de acordo com a **regra dos cinco de Lipinski**.

5\$


2c

Propriedades físicoquímicas in vitro


Resultados de ensaios *in vitro* de solubilidade, coeficiente de partição e propriedades físicoquímicas *in silico* anteriores permitem filtrar as substâncias ativas (**hits**) de acordo com a **regra dos cinco de Lipinski**.

5\$

3



Otimização de protótipos (leads)




3b

4\$


ADME *in vitro*

Os estudos ADME *in vitro* indicam que o(s) seu(s) protótipo(s) eleito(s) possui(em) boa estabilidade em hepatócitos humanos, boa permeabilidade celular (células CACO-2 ou MDCK), bom perfil metabólico com identificação do principal CYP envolvido e sem problema quanto à inibição de CYPs relevantes.

3



Otimização de protótipos (leads)




3e

5\$


Toxicidade aguda

Você concluiu o primeiro teste de toxicidade com sucesso, usando um protocolo de escalonamento de dose que leva à determinação da dose máxima tolerada [MTD: Maximum Tolerated Dose] em rato e em um animal não roedor.

3



Otimização de protótipos (leads)




3c

4\$


ADME *in vivo*

Estudos ADME *in vivo* foram realizados em ratos e cães e os dados da administração i.v. e oral são consideradas bons.

3



Otimização de protótipos (leads)




3f

1\$


Genotoxicidade *in vitro*

Os dados do ensaio com linfoma murino *in vitro* (MLA: Murine Lymphome Assay) indicam que seu protótipo não é genotóxico.

3



Otimização de protótipos (leads)




3d

1\$


Citotoxicidade

Seus protótipos estão livres de citotoxicidade quando testados em hepatócitos humanos e numa célula relevante para a doença alvo.

3



Otimização de protótipos (leads)




3g

4\$


Desenvolvimento farmacêutico e scale-up

O desenvolvimento farmacêutico terminou após a confirmação de boa solubilidade e estabilidade do fármaco. A síntese em larga escala foi realizada com sucesso e tem a quantidade de princípio ativo suficiente para os estudos pré-clínicos *in vivo*.

5



Ensaio clínico de fase 1



5a

10\$

Ensaio clínico de fase 1

Os resultados deste estudo com voluntários saudáveis indicam que seu candidato a fármaco é seguro, só apresentando efeitos adversos leves (comuns: 1-10%) e outros moderados, mas incomuns (0,1-1%). Ademais, os dados farmacocinéticos foram condizentes com os experimentos realizados em cães.

4d

1\$

⚠

Genotoxicidade *in vivo*

O teste de genotoxicidade *in vivo* foi concluído sem nenhum problema.

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4e

3\$

⚠

Toxicologia reprodutiva 1

A avaliação de toxicidade reprodutiva foi concluída, dentro das boas práticas de laboratório.

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4f

7\$

⚠

Segurança *in vivo*

Os ensaios de segurança *in vivo* foram concluídos dentro das boas práticas de laboratório (BPL), sem evidência de problema no sistema cardiovascular, função pulmonar e comportamento geral.

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4a

3\$

📈

Excreção e identificação de metabólitos *in vivo*

O balanço de excreção e a identificação dos metabólitos foram realizados com sucesso em ratos e cães.

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4b

1\$

📈

Distribuição tecidual *in vivo*

O balanço quantitativo da distribuição tecidual foi concluído, em duas espécies animais (roedor e não roedor)

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4c

6\$

⚠

Toxicidade subcrônica e toxicocinética

Os estudos de toxicidade subcrônica e de toxicocinética foram concluídos dentro das boas práticas de laboratório (BPL), em duas espécies.

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4

screener

Eleição de candidato a fármaco

4g


7\$

💊


Desenvolvimento de formulação

O desenvolvimento farmacêutico foi concluído, com geração de material pronto para o início dos estudos clínicos, após solicitação de um IND junto à FDA.

6





Ensaio clínico de fase 2



6a


15\$




Ensaio clínico de fase 2

Seu candidato a fármaco mostrou ser mais eficaz do que o fármaco padrão usado como controle, sem apresentar maior problema de segurança. Após esta prova de conceito de eficácia com pacientes, você decide prosseguir e iniciar logo os estudos de fase 3, assim como os estudos de toxicologia que restam.

7





Ensaio clínico de fase 3



7b


6\$




Toxicologia reprodutiva 2

Você completou o estudo de toxicologia reprodutiva. Os resultados indicam que seu medicamento não teve efeito sobre a fertilidade masculina nem sobre o bom desenvolvimento pré- e pós-natal.

6





Ensaio clínico de fase 2



6b


6\$




Toxicidade subcrônica (3-6 meses)

O seu candidato a fármaco confirmou as expectativas de baixa toxicidade e os resultados dos ensaios de toxicidade subcrônica (3-6 meses) foram considerados muito bons.

7





Ensaio clínico de fase 3



7c


6\$




Toxicidade crônica

Parabéns, os resultados dos testes de toxicidade crônica foram satisfatórios, não evidenciando problema durante o uso crônico do seu medicamento.

7





Ensaio clínico de fase 3



7a


18\$




Ensaio clínico de fase 3

Parabéns, os resultados do seu estudo multicêntrico, controlado e randomizado, comprovaram definitivamente que seu novo medicamento tem eficácia e segurança suficientemente boas para receber o seu registro pela FDA, só faltando os últimos testes de toxicidade.

7





Ensaio clínico de fase 3



7d

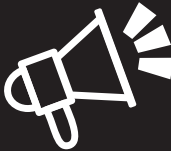




4\$

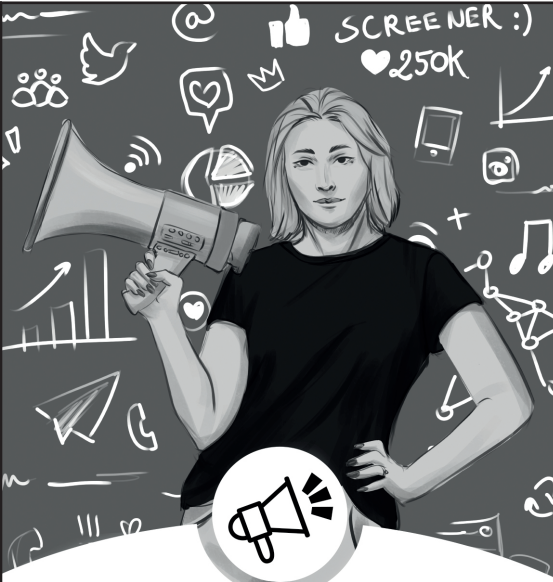


Carcinogenicidade

Com este resultado indicando não haver problema de carcinogenicidade, você pode finalizar a documentação necessária para solicitar um NDA junto à FDA.

escrever







Marketing

Você possui na sua equipe um departamento de marketing muito competente e com grande acesso às mídias.

Poder: Esta carta permite que você dobre o valor que porventura receberá de uma carta de bônus.

escrever








Espionagem industrial

Você possui na sua equipe um especialista em proteção de rede, o tornando imune à espionagem industrial (*hacker*).

Poder: Esta carta o torna imune a um revés.



escreeper


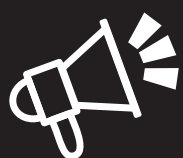









Investidor parceiro


Você possui um investidor externo parceiro de longa data e disposto a aportar dinheiro a qualquer momento.

Poder: Esta carta permite que você pegue uma carta tarefa com 50% de desconto.



escreeper





Cientista excepcional

Você possui na sua equipe um cientista muito famoso na área do projeto, lhe ajudando a resolver problemas espinhosos.

Poder: Esta carta permite que você troque uma carta de Revés por uma de Bônus.