

Joana Araújo Gonçalves

“O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia”

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Joana Araújo Gonçalves

“O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia”

Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Joana Araújo Gonçalves

“O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia”

Assinatura do aluno atestando a originalidade do trabalho

“Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.”

Sumário

O objeto de estudo do presente trabalho foi o processo de desenvolvimento de um novo medicamento.

A forma como um novo fármaco surge tem evoluído ao longo dos tempos e somente no século XIX presenciamos o aparecimento das formas farmacêuticas tal como as conhecemos atualmente.

O desenvolvimento de um novo medicamento inicia-se com a identificação de uma nova molécula ativa no tratamento de uma determinada doença ou sintoma. Esta vai ser submetida a testes pré-clínicos, em laboratório e em modelos animais, para poder avançar para uma experimentação clínica.

A etapa clínica divide-se em 4 fases e recorre a participantes voluntários, sendo os ensaios conduzidos de forma criteriosa e cumprindo as regras da ética e deontologia.

O processo de descoberta, desenvolvimento e introdução no mercado demora entre 10 e 14 anos, sendo necessário um número muito elevado de recursos humanos e económicos para o concretizar.

“A inteligência e o caráter é o objetivo da verdadeira educação.”

Martin Luther King

Abstract

The subject of the present work was the process of developing a new drug.

The way a new medicine appears has been changing over the time and only in the 19th century we witness the emergence of the pharmaceutical forms as we know them today.

The development of a new drug begins with the identification of a new active molecule in the treatment of a disease or symptom. This will be subjected to preclinical testing in laboratory and animal models in order to advance to a clinical trial.

The clinical stage is divided in four phases and resorts to volunteers, being the tests conducted in an ethical and thorough way.

The process of discovering, developing and marketing takes 10 to 14 years and requires a high number of human and economic resources.

“Intelligence and character is the goal of true education.”

Martin Luther King

Dedicatórias

O meu primeiro livro “ a sério” está concluído.

Não poderia deixar de o dedicar aos Meus Pais pois sem eles, esta “fase” da minha vida não acontecia.

Penso, acho que posso dizer, tenho a certeza, que é com muito orgulho que a Mãe e o Pai assistem à conclusão desta etapa. Cinco anos passaram e tornei-me em Sr.^a Doutora Farmacêutica.

Sei que nem sempre foi fácil acompanhar os altos e baixos do meu humor durante os meus vinte e quatro anos mas como costumam dizer “Pais são Pais e aguentam tudo”. Obrigada!

Tico, para o ano começa o teu desafio. Tenho a certeza que em 2017/2018 o teu livro “a sério” também estará concluído.

Ao membro mais recente da família, Ricardo, um agradecimento especial. Foste quase o único a perceber o que ia na minha cabeça durante todo este processo. Levantaste-me, apoiaste-me, deste-me força, demonstraste orgulho, estiveste sempre presente...Obrigada!

A toda a família Araújo e Gonçalves um agradecimento sentido.

Agradecimentos

De forma a concluir este trabalho não poderia deixar de agradecer ao Sr. Professor Doutor Pedro Barata pelo conhecimento, paciência e tempo dispendido durante todo o processo. Tentou sempre solucionar os meus problemas e arranjar a melhor forma de os contornar.

Pai, Mãe e Tico obrigado pela orientação, carinho e esforço que permitiram atingir os meus objectivos.

Ricardo...Grazie mille...!

Índice de Figuras	XII
Índice de Tabelas	XIII
Índice de Gráficos	XIV
Lista de abreviaturas	XV
Introdução	1
I. O Medicamento	4
1. O que é um Medicamento?	4
2. Quatro pilares do conceito de Medicamento	4
II. A evolução do processo de descoberta de novos Medicamentos	5
1. Anos 50	9
2. Anos 80	9
i) Planeamento racional de fármacos	10
3. Anos 90 e Inícios do Século XXI	11
4. Nos dias de hoje	12
i) Novas Entidades Químicas	13
III. Indústria Farmacêutica Mundial	14
IV. Contract Research Organizations	17
V. Investimentos, Custos e Vendas durante a Fase de I&D	19
VI. Fases do processo de desenvolvimento de um Medicamento	24
1. Pré-Descoberta	25
2. Da etapa de Investigação & Desenvolvimento até à Autorização de Introdução no Mercado	26
i) Identificação do composto potencialmente ativo	26
1.1. High Throughput Screening	27
1.2. Validação do alvo terapêutico	28
1.3. Screening Virtual	28
ii) Pesquisa de potenciais farmacóforos	29
1.1. Modelação Molecular	30
iii) Otimização do farmacóforo	31
iv) Proposta do candidato a ser desenvolvido	32
v) Desenvolvimento pré-clínico	32

1.1.	Farmacologia	34
1.2.	Toxicologia	34
1.2.1.	In-Silico Drug Design	35
1.3.	Estudos de Pré-Formulação	37
1.3.1.	Determinação da solubilidade	37
1.3.2.	Determinação pKa	37
1.3.3.	Coeficiente de partição	38
1.3.4.	Perfil de estabilidade química	39
1.3.4.1.	Estabilidade no estado sólido	40
1.3.4.2.	Estabilidade no estado líquido	40
1.3.4.3.	Estudos de compatibilidade	41
1.3.4.4.	Protocolo típico para a determinação da estabilidade de uma Nova Entidade Química	42
1.3.5.	Polimorfismo	42
1.3.6.	Tamanho das partículas, forma e área de superfície	43
1.3.6.1.	Determinação do tamanho	43
1.3.6.2.	Determinação da área de superfície	44
1.3.7.	Diagrama para o desenvolvimento das diversas formas farmacêuticas	46
1.4.	Formulação	47
1.5.	Farmacocinética	49
1.5.1.	Ação de um Fármaco	49
1.5.2.	Processos de LADME	51
1.5.3.	Cinética dos Processos de LADME	53
vi)	Desenvolvimento Clínico	55
1.1.	Tipos de Ensaio Clínicos	58
1.2.	Fases de um Ensaio Clínico	59
1.2.1.	Fase I	59
1.2.2.	Fase II	60
1.2.3.	Fase III	60
1.2.4.	Fase IV	62
1.3.	Direitos e deveres como participante de um Ensaio Clínico	62
1.4.	Potenciais benefícios e riscos decorrentes da participação num Ensaio Clínico	64
1.5.	Equipa de investigação	65

VII) Processo de Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia	66
1. Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado	66
2. Aviso às partes interessadas	67
3. Submissão do pedido de Autorização de Introdução no Mercado	67
4. Renovações da Autorização de Introdução no Mercado	68
i) Renovação da Autorização de Introdução no Mercado pelo Procedimento Nacional	68
VIII) Fracassos no desenvolvimento de novos Medicamentos	69
IX) Que medicamentos são previsíveis nos próximos anos?	69
Conclusão	71
Bibliografia	74

Índice de Figuras

Figura 1: I Quinina; II Tubocurarina; III Reserpina	6
Figura 2: Cronologia do processo de descoberta de fármacos	8
Figura 3: Processo de desenvolvimento de fármacos na década de 50	9
Figura 4: Processo de desenvolvimento de fármacos na década de 80	10
Figura 5: Processo atual de desenvolvimento de fármacos	12
Figura 6: Taxa de sucesso da investigação de novos fármacos	24
Figura 7: Processo de desenvolvimento de um novo Medicamento	24
Figura 8: Circuito do Medicamento de Uso Humano	26
Figura 9: Diagrama para o desenvolvimento das diversas formas farmacêuticas	46
Figura 10: Fases importantes da ação de um fármaco	49

Índice de Tabelas

Tabela 1: Expiração de Patentes nas Grandes Empresas Farmacêuticas	16
Tabela 2: Empresas com maior investimento em I&D, em 2009, na União Europeia	20
Tabela 3: Empresas do setor farmacêutico com maior investimento em I&D, em 2009, na União Europeia	21
Tabela 4: Empresas do setor farmacêutico com maior investimento em I&D, em 2009, fora da União Europeia	22
Tabela 5: Produtos à base de H ₂ O armazenados em recipientes semi-permeáveis	42
Tabela 6: Produtos à base de H ₂ O armazenados no frigorífico	42
Tabela 7: Produtos à base de H ₂ O armazenados no congelador	42
Tabela 8: Formas Farmacêuticas mais habituais segundo as distintas vias de administração	48
Tabela 9: Número de produtos em desenvolvimento por área terapêutica	70
Tabela 10: Fases de um Ensaio Clínico	72

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Evolução do Número de Lançamentos de NEQs	13
Gráfico 2: Redução da Produtividade de I&D Farmacêutica	15
Gráfico 3: Novas Moléculas Aprovadas no período 1996-2007	17
Gráfico 4: Distribuição dos gastos em I&D na Indústria Farmacêutica entre 2003 e 2008. % <i>versus</i> Ano	18
Gráfico 5: Mercado Mundial das CROs	18
Gráfico 6: Evolução do Investimento em I&D nos EUA, Japão e Europa entre 1990 e 2006	23

Lista de Abreviaturas

ADME – Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CDER – Drug Evaluation and Research Center

CISCRP – Center of Information & Study on Clinical Research Participation

CRO – Contract Research Organization

DSMB – Data and Safety Monitoring Board

eCTD – electronic Common Technical Document

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – Food & Drug Administration

FI – Folheto Informativo

HTD – High Throughput Docking

HTS – High Throughput Screening

ICH – Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos de Uso Humano

I&D – Investigação e Desenvolvimento

IND – Investigational New Drug Application

IRB – Institutional Review Board

LADME – Libertação, Administração, Distribuição, Metabolismo e Excreção

NDA – New Drug Application

NeoS – Non eCTD electronic Submission

NEQ – Nova Entidade Química

NTA – Notice to Applicants

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RPS – Relatório Periódico de Segurança

SAR – Structure-Activity Relationship

TCP – target candidate profile

TIGes – Telematics Implementation Group for electronic submission and ICH Implementation

Introdução

O sucesso de um composto como produto farmacêutico final é um esforço multidisciplinar que envolve vários investigadores de diversas áreas.

O processo global de descoberta de novos fármacos divide-se em duas fases bem diferenciadas: **investigação** (*discovery*) que consiste em identificar um composto com um perfil adequado para iniciar o estudo em humanos e **desenvolvimento** (*development*) que pretende demonstrar a eficácia e segurança antes da sua introdução no mercado.

O conjunto destas duas etapas pode decorrer num período entre dez e catorze anos.

Tanto do ponto de vista clínico como comercial este processo inicia-se com a identificação de uma necessidade terapêutica por descobrir e, como consequência, a identificação de um objetivo terapêutico cuja modulação produzirá o efeito curativo pretendido.

A identificação do alvo (*target identification*) pretendido constitui a primeira etapa de todo o processo de investigação, seguindo-se a sua validação (*target validation*).

Nos processos seguintes identificam-se e melhoram-se as características dos compostos que interferem com o alvo escolhido.

O perfil do alvo candidato (*target candidate profile* - TCP) deve ser o mais rigoroso possível de forma a proporcionar algumas garantias durante a fase de desenvolvimento. Também inclui uma série de atividades *in vivo* e *in vitro*, bem como uma boa biodisponibilidade e ausência de toxicidade. Para todas estas atividades define-se uma série de ensaios biológicos que levarão à seleção do composto mais apropriado.

Seguem-se as etapas de procura e otimização de potenciais farmacóforos - *lead finding* e *lead optimisation*. Na primeira pretende-se identificar os compostos cabeça de série que possuem uma actividade *in vitro* aceitável, uma certa actividade em modelos *in vivo* e um bom potencial de ADME – administração, distribuição, metabolismo e excreção – e segurança. Nesta fase é essencial demonstrar que existe uma boa relação entre estrutura - actividade (SAR *structure – activity relationship*) e ter uma estratégia para melhorar os pontos fracos da estrutura.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Uma vez ultrapassadas as etapas anteriores pode-se dar início à fase de otimização que envolve um maior número de recursos, tanto químicos como biológicos, de forma a alcançar o TCP. É também nesta altura que se melhora a eficácia, segurança ou disponibilidade (ADME) e se efetuam os primeiros estudos toxicológicos.

Seguem-se os estudos pré-clínicos nos quais se realizam diversas atividades experimentais de forma a comprovar a eficácia e segurança do novo medicamento. Toda esta experimentação ocorre antes de o novo composto ser testado em humanos.

A etapa clínica pode ser dividida em quatro fases e diz respeito aos ensaios realizados em humanos.

Fase 1: pretende-se obter um perfil farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco;

Fase 2: verifica-se a eficácia do novo fármaco num grupo de voluntários portadores da doença;

Fase 3: confirma-se a eficácia e segurança do novo medicamento bem como o aparecimento de efeitos adversos;

Fase 4: monitorizam-se os riscos e benefícios a longo prazo, compara-se o perfil do novo medicamento com outros já existentes no mercado e observam-se novas indicações do produto. Esta fase ocorre após a introdução do novo fármaco no mercado.

Existem diversos tipos de ensaio: multicêntrico, multicêntrico multinacional, aberto, ocultação simples, dupla ocultação e comparativo consoante os objetivos e metodologias definidas. Pode-se dizer que esta fase representa o fim de todo o processo de investigação e desenvolvimento de um novo medicamento.

Algumas das etapas de desenvolvimento podem ser terceirizadas permitindo às empresas concentrarem-se em etapas específicas do processo de produção. Esta prática favorece a Indústria Farmacêutica diminuindo os gastos inerentes a todo este processo.

Após ultrapassar todas estas etapas o medicamento está pronto para ser comercializado. Para isso é necessário que o Infarmed ou a Agência Europeia do Medicamento – EMA – conceda a Autorização de Introdução no Mercado. Existem quatro procedimentos para a concessão de Autorização de Introdução no Mercado – AIM – no sistema europeu: centralizado, reconhecimento mútuo, descentralizado e nacional.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

A descoberta de novos medicamentos nem sempre é simplificada ou mesmo concretizada. Nos dias de hoje a causa principal para o fracasso envolve a falta de eficácia, a existência de toxicidade em ensaios pré-clínicos, um valor comercial duvidoso ou uma segurança inadequada nos testes clínicos.

I. O Medicamento

1. O que é um Medicamento?

Podemos definir o conceito de medicamento através da legislação portuguesa, nomeadamente do Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto conhecido como “Estatuto do Medicamento”. Medicamento é toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. (Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto)

Para que um medicamento possa ser considerado como tal, tem que percorrer um longo caminho e necessita de um elevado número de recursos humanos e económicos.

O objetivo do desenvolvimento de um novo medicamento é demonstrar que uma determinada substância apresenta propriedades curativas ou preventivas. (Levy, 2010)

2. Quatro pilares do conceito de Medicamento

O valor do medicamento assenta essencialmente em quatro pilares:

2.1. Valor terapêutico:

- Ajuda no combate a doenças anteriormente fatais e impulsiona progressos médicos no tratamento de doenças;
- Transforma os avanços da investigação clínica em tratamentos inovadores e acessíveis. (Levy, 2010)

2.2. Valor preventivo:

- Prevenção de uma determinada doença e episódios agudos decorrentes da mesma;
- As vacinas foram a melhor intervenção de saúde pública no século XX. (Levy, 2010)

2.3. Ganhos em saúde:

- Melhor qualidade de vida;
- Aumento da esperança de vida;
- Dupla relação entre crescimento económico e melhoria em saúde. As melhorias na saúde traduzem-se:
 - Aumento das poupanças ao longo dos ciclos de vida dos humanos;
 - Maior esperança de vida aumenta o capital humano;
 - Rendimentos mais elevados;
 - Melhor educação. (Levy, 2010)
- Redução dos custos da doença:
 - Os medicamentos são a primeira linha terapêutica em grande parte das doenças; (Levy, 2010)

II. A evolução do processo de descoberta de Novos Medicamentos

Desde os primórdios da civilização que a procura de uma terapêutica para as principais patologias que afectam a humanidade tem sido uma preocupação constante. (Calixto, 2008)

A principal contribuição para o desenvolvimento da terapêutica moderna foi a utilização de plantas medicinais, inicialmente pelos Egípcios e depois foi-se alastrando para outras regiões do globo. Existem registos que confirmam o uso deste tipo de plantas (*Papaver somniferum*, *Cannabis sativa*, *Aloe vera*) há milhares de anos, mesmo antes de Cristo. No entanto, foi no século XIX que se iniciou a procura dos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, dando origem aos primeiros medicamentos com as características que conhecemos actualmente. (Calixto, 2008)

Esta procura foi conseguida através de processos de extração e identificação, nos quais se pretendia isolar os componentes ativos e avaliar o efeito de cada um em ensaios de farmacologia funcional. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Pode-se portanto falar em etnofarmacologia ou seja, a inventariação das práticas tradicionais de preparação e uso de medicamentos à base de plantas usadas para tratamento das doenças que afetam as populações indígenas. Noutros contextos temáticos, etnofarmacologia é também o conjunto de estudos científicos que englobam,

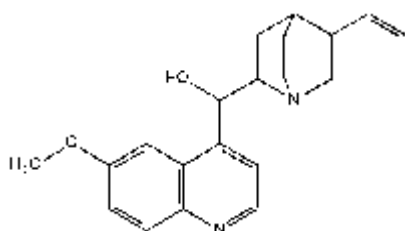
O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

para além da inventariação, outros, nomeadamente o estudo fitoquímico guiado por ensaios de atividade biológica. (Cunha, 2005)

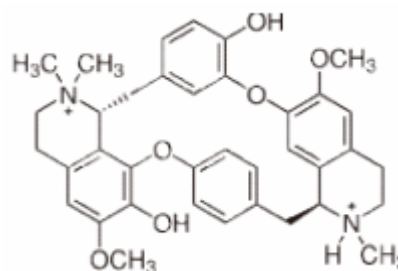
A abordagem etnofarmacológica consiste em combinar informações adquiridas em comunidades e especialistas tradicionais, com estudos químicos e farmacológicos. O método etnofarmacológico permite a formulação de hipóteses quanto à (s) atividade (s) farmacológica (s) responsáveis pelas ações terapêuticas relatadas. (Elisabetsky, 2003)

Em termos históricos pode-se dizer que muitos dos fármacos usados na medicina ocidental durante o século XX resultaram de estudos etnofarmacológicos. Dos relatos do uso e de amostras de vários compostos utilizados pelos povos indígenas, com que os europeus contactaram, resultou a experimentação, o estudo e a inclusão de muitas dessas substâncias nas Farmacopeias. (Cunha, 2005)

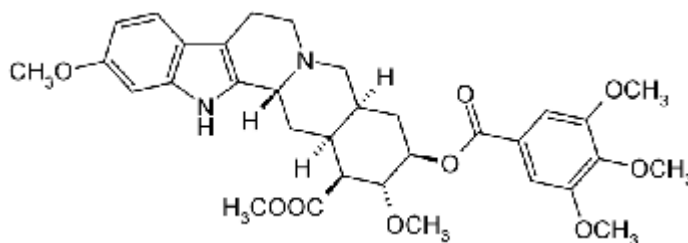
Exemplos marcantes são os representados pelos alcalóides Quinina (I), Tubocurarina (II) e Reserpina (III) que desempenham um papel importante em diferentes áreas terapêuticas. (Cunha, 2005)



I



II



III

Figura 1. I Quinina; II Tubocurarina; III Reserpina (adaptado de Cunha, 2005)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

A seleção etnofarmacológica de plantas para pesquisa e desenvolvimento, baseada na alegação humana sobre um determinado efeito terapêutico pode ser um atalho valioso para a descoberta de novos medicamentos. Deste modo o uso tradicional destas plantas pode ser encarado como uma pré-triagem quanto à propriedade terapêutica. (Elisabetsky, 2003)

Pelo fato de não se basear no perfil químico das espécies, a etnofarmacologia é particularmente útil em doenças cuja patofisiologia não é bem conhecida. Também pode ser aplicada na descoberta de produtos protótipo com mecanismos inovadores. Em oposição a uma abordagem mecanicista, na qual existe uma interação dos compostos com alvos farmacodinâmicos pré-determinados, esta ciência identifica produtos com mecanismos de ação desconhecidos baseados nos efeitos relatados. (Elisabetsky, 2003)

Algumas limitações sobressaem neste tipo de abordagem:

- Dificuldade em reunir informações fidedignas;
 - O uso de plantas em diferentes culturas encontra-se associado, em maior ou menor grau, a componentes mágico-religiosos;
 - Questões éticas que envolvem o acesso a conhecimentos tradicionais.
- (Albuquerque, 2006)

Cytisus multiflorus (L' Hér), Sweet (giesta-branca), *Crataegus monogyna* Jacq. (espinheiro), *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim (rainha-dos-prados), *Malva sylvestris* L. (malva) e *Sambucus nigra* L. (sabugueiro) são espécies que têm sido utilizadas na Península Ibérica como plantas medicinais. Para além de outras aplicações tornaram-se ingredientes importantes na preparação de remédios caseiros devido às suas propriedades anti-inflamatórias, diuréticas e diaforéticas. (Barros, 2008)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

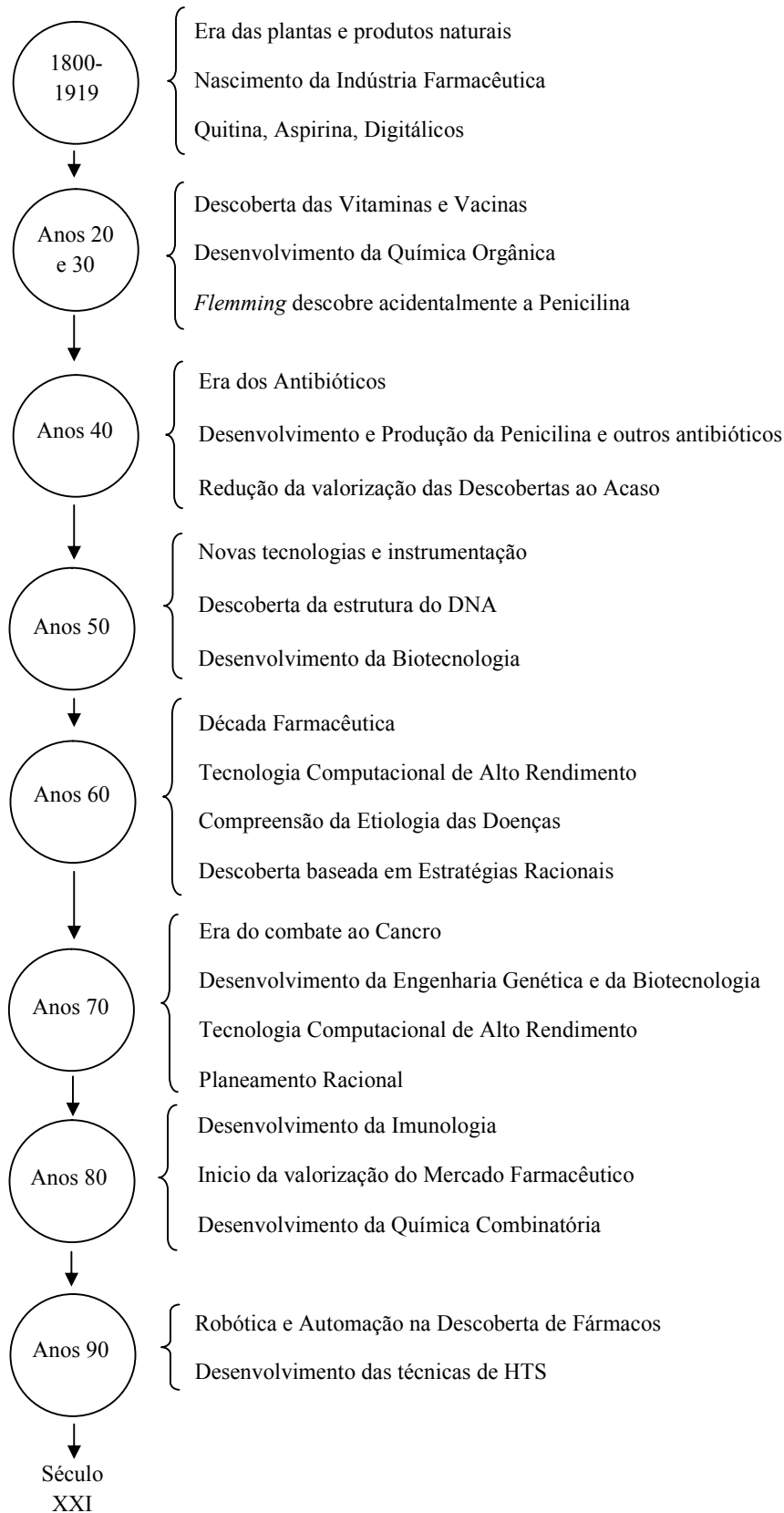


Figura 2. Cronologia do processo de descoberta de fármacos (adaptado de Barreiro, 2005)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Pode-se constatar que a descoberta de fármacos ocorreu, em determinados momentos, como fruto do acaso ou baseado no uso de determinados produtos naturais. Estes procedimentos foram substituídos por estratégias racionais baseadas em modificações moleculares ou no alvo terapêutico. (Barreiro, 2005)

1. Anos 50

Na década de cinquenta, a Indústria Farmacêutica dedicou-se ao estudo dos compostos obtidos em ensaios ao acaso ou intuitivamente, através de observações inesperadas de fatos do dia-a-dia ou em etapas de triagem clínica. (Barreiro, 2005)

Desta forma, descobriu-se a clorpromazina, o meprobamato e as benzodiazepinas. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

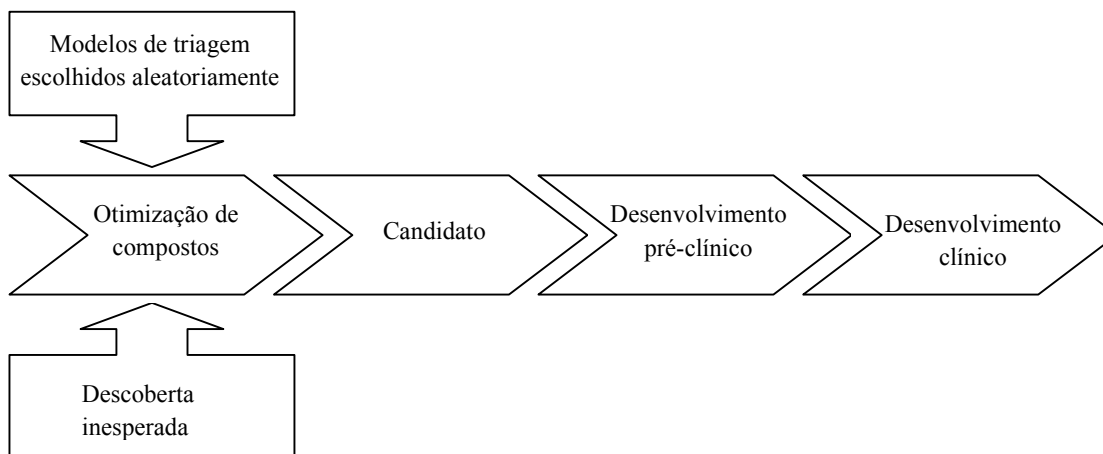


Figura 3. Processo de desenvolvimento de fármacos na década de 50. (adaptado de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

2. Anos 80

Até ao final dos anos oitenta, a forma de identificar novos fármacos mudou substancialmente, sendo a fase de triagem inicial e a de identificação de compostos com atividade farmacológica muito mais racional. Fruto deste período e deste processo de investigação resultaram fármacos conhecidos como o propranolol, a cimetidina, a prazosina e o omeprazol. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

O vencedor do prémio Nobel da Medicina em 1988 pelo desenvolvimento do propranolol e síntese da cimetidina, *Sir James Black* contribuiu para a base de todo o conhecimento científico e clínico na área da Cardiologia. (Stapleton, 1997)

James Black descobriu o propranolol quando trabalhava na Indústria Farmacêutica Britânica *ICI Pharmaceuticals*. Esta descoberta foi uma das mais importantes para a Medicina e Farmacologia do século XX, nomeadamente no tratamento da *angina pectoris*. (Stapleton, 1997)

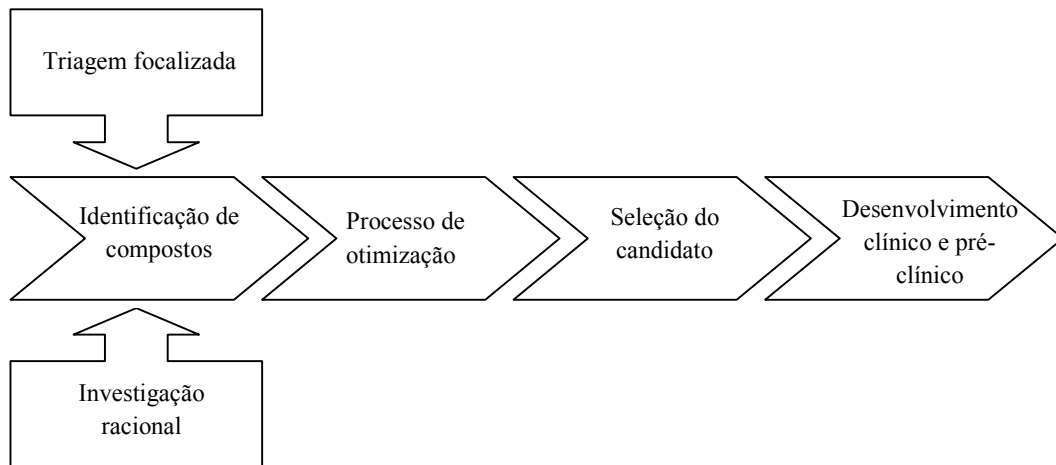


Figura 4. Processo de desenvolvimento de fármacos na década de 80. (adaptado de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

i) Planeamento racional de fármacos

Através do planeamento racional de fármacos, o candidato a fármaco é descoberto através da estrutura tridimensional do seu alvo. Esta é determinada por meio de uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou Cristalografia de raio-X. (Rocco, 2010)

Teoricamente os investigadores poderiam identificar o local ativo do alvo, usar algoritmos de modelagem para estudar o seu formato e assim criar o candidato a fármaco que se adapte a este local. No entanto, o alvo é co-cristalizado com um análogo do substrato ou ligante do receptor (agonista ou antagonista) de forma a identificar a estrutura do local ativo. Em seguida, a forma do análogo é modificada de modo a aumentar a afinidade desta molécula. O repetido melhoramento da adaptação da

molécula protótipo ao local ativo resulta num aumento da afinidade de ligação. (Rocco, 2010)

Este tipo de abordagem apresenta diversas vantagens. Os compostos ativos aperfeiçoados (protótipos) costumam ser extremamente potentes e com uma afinidade de ligação na escala nanomolar. Só é necessário testar um número limitado de candidatos, uma vez que a probabilidade de um ou mais dos compostos produzidos se ligue ao alvo é considerável. A repetida modificação do composto é relativamente direta, uma vez que são conhecidas todas as partes da molécula necessárias para a ligação ao local ativo. (Rocco, 2010)

As desvantagens desta conduta são: dificuldade crescente no processo de sintetização dos compostos modificados, uma vez que o modelo molecular requer funcionalidades específicas em locais específicos da molécula, e a difícil determinação da estrutura cristalina do alvo, sobretudo nas proteínas ligadas à membrana. (Rocco, 2010)

Este método de planeamento foi fundamental para o desenvolvimento dos inibidores da protease do HIV, como o ritonavir, e dos fármacos de segunda classe anti-virais, os inibidores das neuraminidases. (Rocco, 2010)

3. Anos 90 e Inícios do Século XXI

Entre os anos 1990 e 2003, o *Drug Evaluation and Research Center* (CDER) aprovou 1171 novas aplicações de fármacos. Deste número apenas 34% correspondiam a novas entidades moleculares definidas como princípios ativos originais, sem registo ou sem comercialização prévia. Os demais 66% correspondiam a aplicações de novas formulações de fármacos previamente aprovados. (Lima, 2007)

Segundo o prognóstico de *Joseph Mollica* (diretor da *Pharmacopeia Drug Discovery*), em 1996, a introdução da Química Combinatória na Indústria Farmacêutica levaria a um aumento expressivo da produtividade associada ao processo da descoberta de novos fármacos. Desta forma foram feitos investimentos maciços em empresas de grande e pequeno porte de modo a serem capazes de adquirir os equipamentos laboratoriais necessários à implementação da nova tecnologia. (Lima, 2007)

A Química Combinatória é uma das ferramentas mais promissoras para a descoberta e desenvolvimento de novas moléculas com potencialidades terapêuticas. Nesta

metodologia os produtos formados são sintetizados de uma só vez e podem ser testados biologicamente em forma de mistura ou separadamente. O principal objetivo deste procedimento é reduzir o tempo necessário para a obtenção de um novo fármaco. (Amaral, 2003)

A síntese de quimiotecas pode ser conseguida através da utilização de polímeros insolúveis, solúveis ou pela síntese tradicional em solução, sendo que cada uma delas apresenta características que podem ser vantajosas ou não, dependendo da metodologia utilizada. (Amaral, 2003)

4. Nos dias de hoje

Nos dias de hoje o aparecimento da genómica, proteómica e bioinformática (através da modelação da estrutura do recetor no organismo e das Novas Entidades Químicas – NEQs) procura conferir uma elevada complementaridade e consequente eficácia na ação) levou ao aumento substancial da quantidade de alvos e de estruturas químicas capazes de atuar sobre estes. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

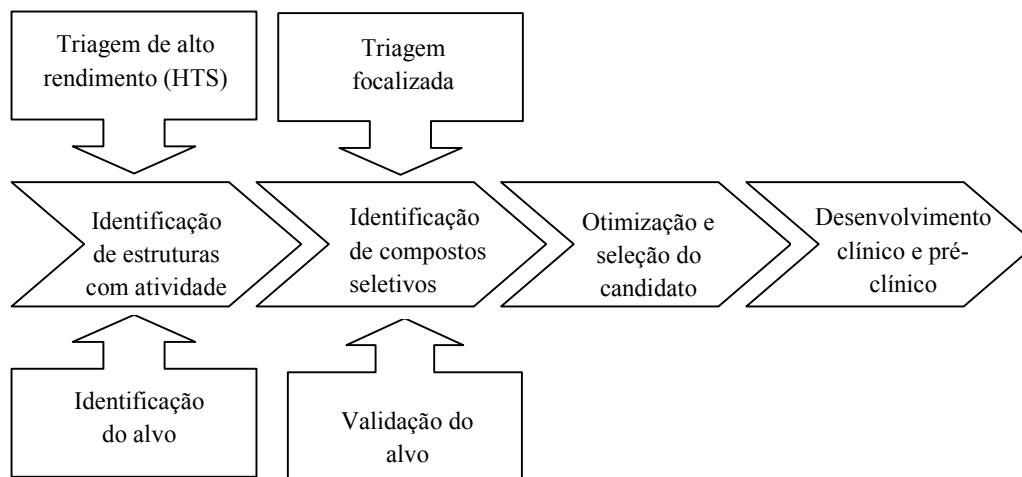


Figura 5. Processo atual de desenvolvimento de fármacos. (adaptado de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

i) Novas Entidades Químicas

A descoberta de NEQs candidatas a novos fármacos compreende uma cadeia complexa que para ser bem sucedida necessita de estar bem articulada. (Barreiro, 2005)

Este percurso envolve a aplicação de técnicas e metodologias modernas cuja produtividade é questionada com base na relação inversa existente entre os investimentos em Investigação e Desenvolvimento – I&D – e a descoberta de NEQ. (Lima, 2007)

A taxa de sucesso de NEQs, desde a etapa de descoberta até ao estágio de desenvolvimento pré-clínico, pode variar de 1 a cada 100 ou 1 a cada 5000 compostos. Das solicitações para uma nova medicação experimental (*Investigational New Drug Application* - IND) o sucesso estimado varia de 13% para Fase I de ensaios clínicos, 40% para Fase II e 80% para Fase III. Com base nestes dados estima-se que 1 em cada 25 NEQs que adquirem o status de IND, dá origem a um fármaco comercializado. Podemos então concluir que se trata de um processo de baixo índice de sucesso. (Lima, 2007)

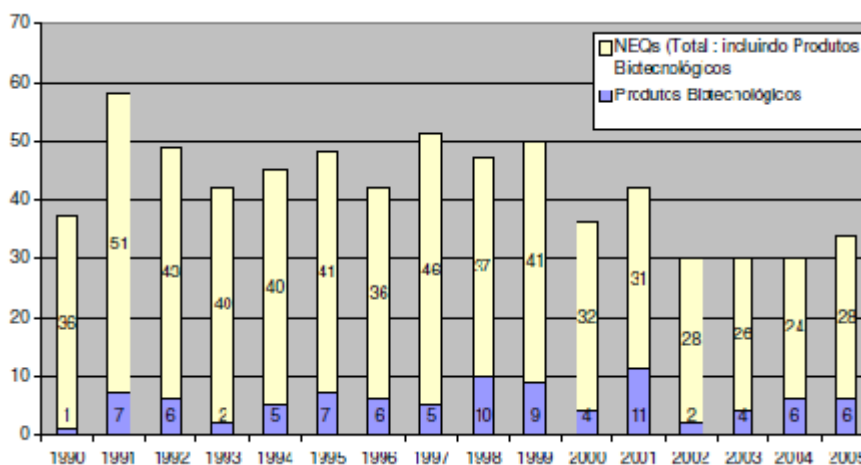


Gráfico 1. Evolução do Número de Lançamentos de NEQs (adaptado de Carvalho, 2007)

III. Indústria Farmacêutica Mundial

A partir da Segunda Guerra Mundial verifica-se o crescimento da Indústria Farmacêutica em vários países da Europa e nos Estados Unidos. (Calixto, 2008)

O conceito moderno empregue para a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos baseia-se:

- Descoberta de alvos terapêuticos;
- Desenho e seleção da molécula líder para o alvo pretendido;
- Otimização da molécula líder;
- Desenvolvimento do candidato a fármaco;
- Descoberta do medicamento.

De forma a facilitar todo este processo, a Indústria Farmacêutica passou a utilizar os recursos da Química Combinatória e a realizar testes totalmente controlados por robôs de alta capacidade, capazes de testar mais de um milhão de amostras por ano. Este fato reduziu em parte o tempo necessário para a descoberta de novos fármacos.

Desta forma, os custos inerentes ao processo de desenvolvimento de um novo medicamento aumentaram excessivamente. (Calixto, 2008).

A Indústria Farmacêutica é considerada um dos setores mais inovadores da economia mas os elevados investimentos requeridos pela I&D de novos medicamentos são os seus principais fatores de competitividade. Nesta área, a competição deve-se à diferenciação de produtos através da inovação. O número de inovações advém dos investimentos na pesquisa de novos produtos e de capacitações específicas sobre as diferentes etapas do processo. (Calixto, 2008)

O complexo e caro processo de I&D de novos fármacos envolve desde etapas de pesquisa básica até testes em humanos em grande escala. (Pieroni, 2009)

Ao longo da história da Indústria Farmacêutica, as grandes empresas tentaram sempre realizar todas as etapas de I&D internamente, com infra-estruturas e pessoal próprio, o que resultava em significativa internalização do conhecimento e desenvolvimento na empresa. Ainda hoje, este modelo integrado de investigação e desenvolvimento é o mais recorrente entre as grandes empresas. (Pieroni, 2009)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Entretanto, nos últimos anos têm ocorrido alterações significativas em termos de custos na Indústria Farmacêutica, resultando em modificações do modelo usual de I&D de novos medicamentos.

Estas mudanças decorrem de três aspectos intimamente relacionados:

- Redução da produtividade da I&D farmacêutica;
- Aumento dos custos legislatórios para aprovação de novos fármacos;
- Ampliação e diversificação do conjunto de medicamentos em desenvolvimento nas empresas (*pipeline*) (Pieroni, 2009)

A redução da produtividade da I&D farmacêutica reflete-se no aumento contínuo dos gastos em I&D realizados pelas maiores empresas, em contraposição ao menor número de novos fármacos aprovados pelas agências reguladoras. Este fato é constatado no principal mercado farmacêutico mundial, o norte-americano, no qual a diferença entre os investimentos e a aprovação de novos medicamentos tem crescido nos últimos anos. (Pieroni, 2009)

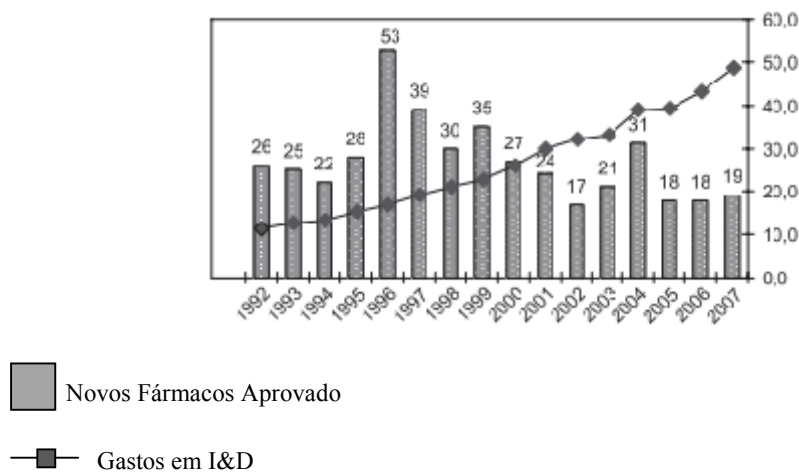


Gráfico 2. Redução da Produtividade de I&D Farmacêutica (adaptado de Pieroni, 2009)

A crescente dificuldade na aprovação de novos medicamentos pode ser atribuída, entre outros fatores, ao fato de as agências reguladoras terem aumentado o rigor para o registro de um novo medicamento. A evolução dos testes químicos e de diagnóstico permitiu uma melhor compreensão da eficácia e segurança dos medicamentos. Além de mais complexos, o número de testes exigidos antes da aprovação de um medicamento

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

duplicou entre as décadas de 80 e 90, de acordo com o *Center for Information & Study on Clinical Research Participation* (CISCRP). (Pieroni, 2009)

A diminuição do número de aprovações de novos produtos no mercado é preocupante para as grandes empresas farmacêuticas, especialmente porque as patentes de diversos fármacos *blockbusters* (campeões de vendas) expiram nos próximos anos. (Pieroni, 2009)

Empresa	2010 Medicamento	2011 Medicamento	2012 Medicamento
Pfizer	Aricept®	Lipitor®	Viagra®
		Xalatan®	Detrol®
AstraZeneca Sanofi-Aventis	Arimidex® Taxotere®	Seroquel®	Geodon®
		US Plavix® Avapro®	Symbicort® Lovenox®
BMS		US Plavix® Avapro®	Abilify®
GSK Eli Lilly Merck Novartis	Advair® Cozaar®/Hyzaar® Femara®	Zyprexa®	Avandia® Singulair® Diovan®

Tabela 1. Expiração de Patentes nas Grandes Empresas Farmacêuticas. (adaptado de Macedo, 2010)

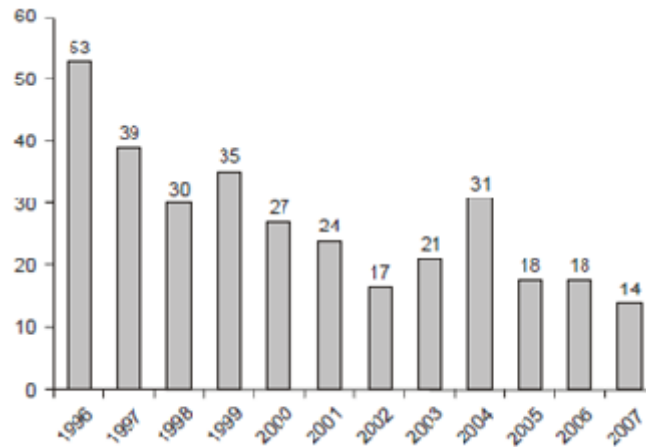


Gráfico 3. Novas Moléculas Aprovadas no período 1996-2007. (adaptado de Pieroni, 2009)

IV. Contract Research Organizations

A crescente pressão sobre os custos da Indústria Farmacêutica Mundial, resultado da redução da produtividade da I&D e do aumento dos gastos com exigências legislatórias, tem levado à terceirização de algumas etapas do processo de I&D, em especial os testes pré-clínicos e clínicos. As empresas que ficam responsáveis por alguns destes serviços denominam-se de *Contract Research Organizations* - CROs. (Pieroni, 2009)

As duas principais inovações no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos consistem na transformação do composto activo – *hit* – no protótipo e na passagem deste a candidato a fármaco, durante a etapa de desenvolvimento. (Lima, 2007)

A terceirização, também conhecida como *outsourcing*, é a prática de contratar externamente organizações de serviços, em geral específicos, dentro de uma cadeia de produção. O *outsourcing* oferece às empresas serviços que não possuem ou não estão dispostas a manter na sua estrutura organizacional. Este movimento permite às empresas concentrarem as suas competências em etapas específicas. (Lima, 2007)

As CROs oferecem um amplo conjunto de serviços para a Indústria Farmacêutica:

- Execução e organização de testes pré-clínicos e clínicos, serviços laboratoriais e manufatura;
- Preparação de documentos legislatórios, entre outros.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

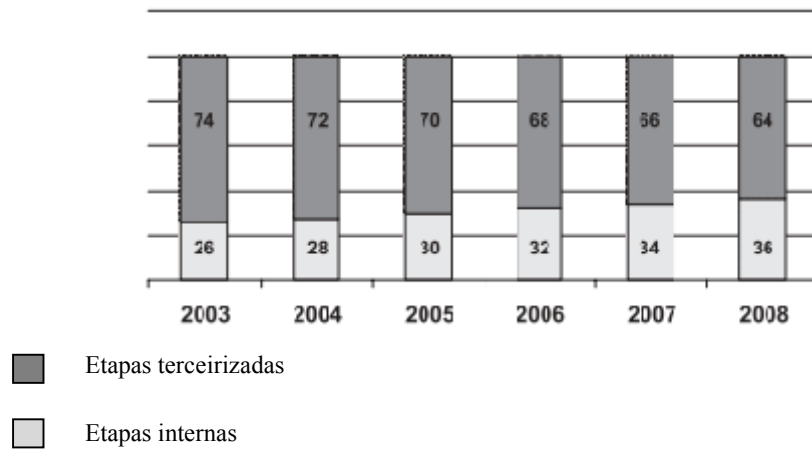


Gráfico 4. Distribuição dos gastos em I&D na Indústria Farmacêutica entre 2003 e 2008. % versus Ano. (adaptado de Lima, 2007)

Os testes clínicos das Fases I a IV constituem as etapas mais terceirizadas no processo de I&D, sendo que 30% dos testes são realizados por CROs. Os testes pré-clínicos também são terceirizados em volume significativo, cerca de 22%. (Lima, 2007)

A principal vantagem da condução dos ensaios clínicos pelas CROs é a redução do tempo dos testes em cerca de 30%. Este valor deve-se à competência no recrutamento de voluntários e equipas médicas em diversos países e ao tratamento agilizado dos dados. Quanto mais rápida for a conclusão dos testes, maior será a receita que a empresa contratante poderá auferir ao introduzir o produto no mercado. (Lima, 2007)

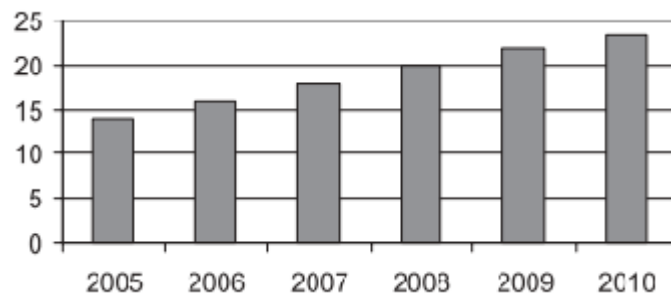


Gráfico 5. Mercado Mundial das CROs. (adaptado de Lima, 2007)

As CROs têm aumentado a um ritmo superior a 10% ao ano, uma vez que a pressão sobre a Indústria Farmacêutica para reduzir os custos e o tempo de chegada ao mercado de novos produtos tem sido cada vez maior ao longo dos anos. Estas empresas optam por estruturas leves e flexíveis, ao contrário das grandes Indústrias Farmacêuticas. Uma vez que o nosso País se encontra numa situação económica complicada, o estabelecimento das CROs será privilegiado, como forma de iniciar todo este processo. (Lima, 2007)

V. Investimentos, Custos e Vendas durante a Fase de I&D

Atualmente na Europa e no resto do Mundo, a Indústria Farmacêutica constitui a base do capital financeiro, tecnológico e humano que tem permitindo os grandes avanços na Medicina, sobretudo no que diz respeito a novos tratamentos.

Em 2009 a Indústria Farmacêutica e a Biotecnologia permaneceram como setores líder em I&D a nível mundial, contribuindo com 18,9% do total de investimentos nesta área. O seu investimento em I&D representou 17% do total na União Europeia, 25% nos EUA e 8% no Japão. (Macedo, 2010)

Comparativamente aos anos anteriores (2004 a 2007), verificou-se uma inversão na tendência de crescimento do investimento por parte das companhias de origem Americana. Ao contrário, as empresas Europeias, sobretudo as instaladas na Suíça (como a *Roche* e *Novartis*), aumentaram a tendência de crescimento. (Macedo, 2010)

No top 10 de investimento estão presentes empresas da Indústria Farmacêutica: a *Roche* (4ª empresa mundial, em investimento em I&D, considerando as empresas de todos os setores), com 5.883,43 m€, 19,1% das vendas, a *Pfizer* (6º lugar no ranking global), com 5.715,89 m€, 16,5% das vendas, a *Johnson & Johnson* (7º lugar no ranking global) com 5.451,14 m€, 11,9% das vendas e a *Novartis* (10º lugar no ranking global), com 5.194,30 m€, 17,4% das vendas. A primeira empresa da UE é a *Sanofi-Aventis*, que surge em 12º lugar do ranking global e a única empresa Portuguesa a surgir neste ranking é a *BIAL SGPS*, no 253º lugar. (Macedo, 2010)

No top 10 das empresas da UE com maior valor investido, em 2009, em I&D, surgem três empresas da Indústria Farmacêutica, por ordem de valor investido, *Sanofi Aventis*, *GlaxoSmithKline* e *AstraZeneca*. (Macedo, 2010)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Empresa	Setor	País	Investimento	Vendas	I&D/ Vendas
			I&D		
			m €	m €	%
Volkswagen	Automóvel	Alemanha	5.926,00	113.808	5,2
Nokia	Telecomun.	Finlândia	5.321,00	50.710	10,5
Sanofi-Aventis	Farmacêutico	França	4.608,00	27.568	16,7
Daimler	Automóvel	Alemanha	4.442,00	95.873	4,6
Robert Bosch	Automóvel	Alemanha	3.916,00	45.127	8,7
Siemens	Electrónica	Alemanha	3.836,00	82.324	4,7
GlaxoSmithKline	Farmacêutico	Reino Unido	3.835,56	25.190	15,2
AstraZeneca	Farmacêutico	Reino Unido	3.622,34	22.735	15,9
Alcatel-Lucent	Telecomun.	França	3.167,00	16.984	18,6
Ericsson	Telecomun.	Suécia	2.975,46	19.008	15,7

Tabela 2. Empresas com maior investimento em Investigação e Desenvolvimento (I&D), em 2009, na União Europeia. (adaptado de Macedo, 2010)

No que se refere às 10 empresas do setor farmacêutico na UE com maior percentagem de investimento em I&D, face ao volume de vendas, verifica-se um aumento do investimento em 2007, face ao investimento em 2006, na *Pfizer*, *Roche*, *Novartis* e *Schering-Plough*. (Macedo, 2010)

Relativamente ao top 10 de empresas farmacêuticas da UE e fora da UE, verifica-se que as 10 empresas fora da UE investiram mais de 2.000m€, enquanto na UE apenas 5 empresas fizeram investimentos superiores a 1.000 m€. (Macedo, 2010)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Farmacêuticas	Rank	País	Investimento I&D	Vendas	I&D/ Vendas
			m €	m €	%
Sanofi-Aventis	3	França	4.608,00	27.568	16,7
GlaxoSmithKline	7	Reino Unido	3.835,56	25.190	15,2
AstraZeneca	8	Reino Unido	3.622,34	22.735	15,9
Boehringer Ingelheim	16	Alemanha	2.109,00	11.595	18,2
Merck	25	Alemanha	1.234,40	7.558	16,3
Novo Nordisk	27	Dinamarca	994,94	6.121	16,3
UCB	34	Bélgica	767,00	3.601	21,3
Shire	60	Reino Unido	369,86	2.177	17,0
Lundbeck	68	Dinamarca	300,07	1.516	19,8
Elan	80	Irlanda	227,92	548	41,6

Tabela 3. Empresas do setor farmacêutico, com maior investimento em Investigação e Desenvolvimento (I&D), em 2009, na União Europeia. (adaptado de Macedo, 2010)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Farmacêuticas	Rank	País	Investimento I&D	Vendas	I&D/Vendas
			m €	m €	%
Roche	3	Suíça	5.883,43	30.835	19,1
Pfizer	5	EUA	5.715,89	34.746	16,5
Johnson & Johnson	6	EUA	5.451,14	45.862	11,9
Novartis	8	Suíça	5.194,30	29.827	17,4
Merck	17	EUA	3.457,09	17.159	20,1
Eli Lilly	23	EUA	2.763,27	14.661	18,8
Bristol-Myers Squibb	25	EUA	2.579,17	15.371	16,8
Schering-Plough	27	EUA	2.538,88	13.311	19,1
Wyeth	29	EUA	2.426,80	16.427	14,8
Takeda Pharmaceutical	30	Japão	2.188,83	10.911	20,1

Tabela 4. Empresas do setor farmacêutico, com maior investimento em Investigação e Desenvolvimento (I&D), em 2009, fora da União Europeia. (adaptado de Macedo, 2010)

Na Europa, o investimento em I&D por parte da Indústria Farmacêutica tem crescido desde a década de 80. No entanto, e ajustando a inflação, verifica-se que a taxa de crescimento se manteve entre os 5% e os 10% desde 1983 até 1999. Na década de 90, o crescimento foi mais constante e teve o seu pior ano em 1995 (cerca de 2%) e o melhor em 1997 (cerca de 12%). O início de 2000 é marcado por cinco anos de crescimento inferior a 5% registando-se mesmo, pela primeira vez em mais de 25 anos, um crescimento negativo em 2003. De 2005 para 2006 assiste-se a uma recuperação na

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

tendência de crescimento e este volta a ultrapassar a fasquia dos 10%, caindo para o 5%, em 2007. (Macedo, 2010)

Nos Estados Unidos, o panorama foi um tanto diferente. Após um período áureo que corresponde aos anos 80 e início da década de 90, com valores de crescimento anual acima dos 15% ao ano, assiste-se, em 1994, a um crescimento inferior a 5%, valor que não volta a registar-se até 2003. No entanto, desde 2000, a linha de crescimento anual manteve-se sempre abaixo dos 10%, estando abaixo dos 5% em 2003, 2005 e, sendo inferior a 0% (registando-se um decréscimo), em 2007. (Macedo, 2010)

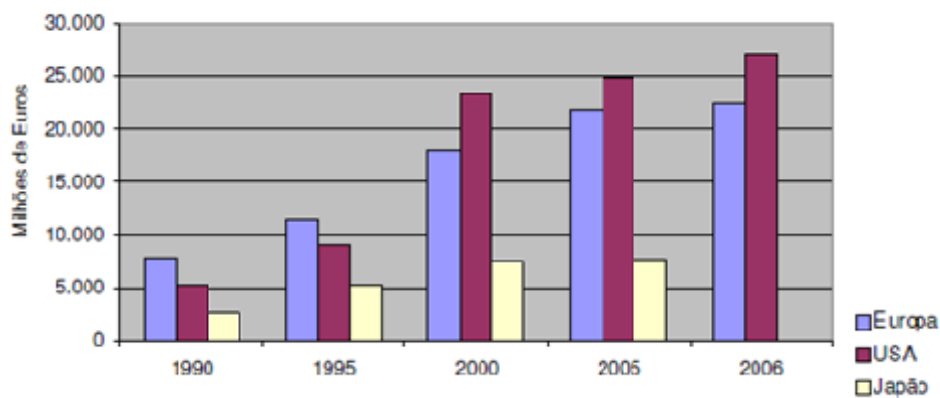


Gráfico 6. Evolução do Investimento em I&D nos EUA, Japão e Europa entre 1990 e 2006. (adaptado de Carvalho, 2007)

VI. Fase do processo de desenvolvimento de um Medicamento

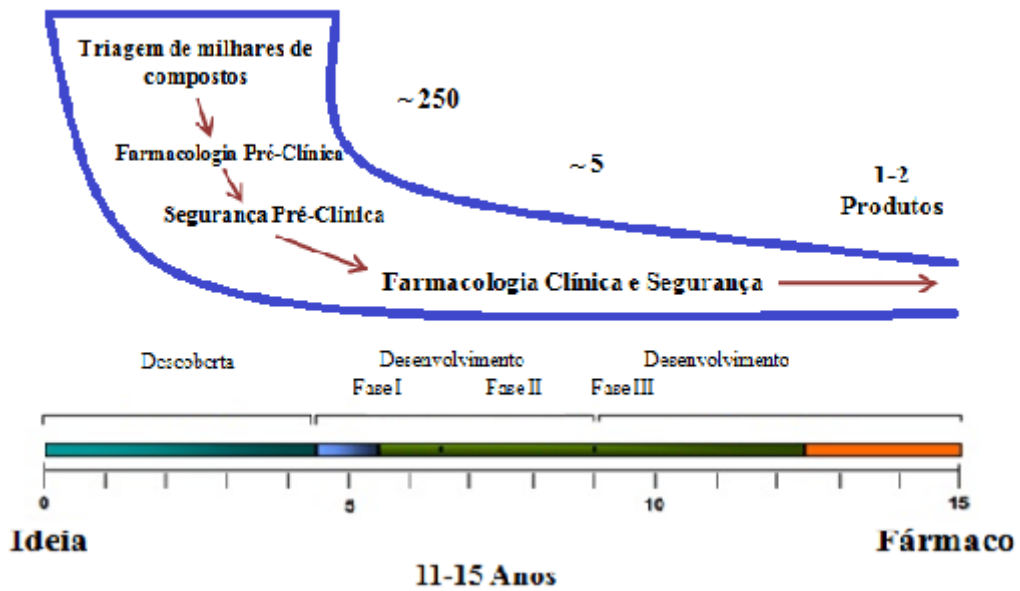


Figura 6. Taxa de sucesso da investigação de novos fármacos. (adaptado de www.thefullwiki.org, 2011)

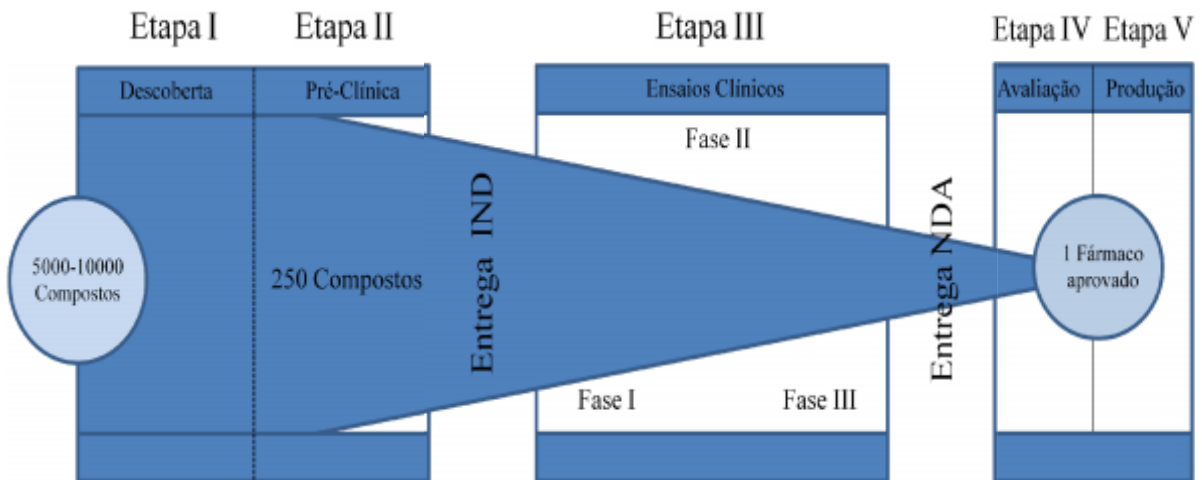


Figura 7. Processo de desenvolvimento de um novo Medicamento. (adaptado de www.thefullwiki.org, 2011)

1. Pré-descoberta

Antes que um novo medicamento seja descoberto, os investigadores tentam descobrir qual a terapêutica mais adequada, bem como a causa para o seu aparecimento. Questões do tipo: Como é que os genes se alteram? Como é que este fato afeta as proteínas traduzidas? Como é que estas proteínas interagem umas com as outras em células vivas? Como é que as células modificadas alteram o tecido onde se encontram? Como a doença afeta o paciente?, são alvo de debate e pesquisa, considerando que todo este conhecimento é a base para a resolução do problema. (www.innovation.org, 2011)

Apesar de existirem novas ferramentas e percepções, a descoberta de um novo medicamento resulta de vários anos de pesquisa e, frequentemente leva a um caminho sem saída, tornando todo este processo um caso de frustração para a equipa envolvida. Quando a pesquisa é bem sucedida, o caminho que falta percorrer ainda é longo, tentando transformar o conhecimento de uma doença num novo tratamento. (www.innovation.org, 2011)

“Algumas ideias permanecem para sempre no papel, mas outras avançam de forma a tornarem-se num comprimido, dentro de um frasco, numa farmácia” Debra Luffer-Atlas. (www.innovation.org, 2011)

2. Da etapa de Investigação & Desenvolvimento até à Autorização de Introdução no Mercado

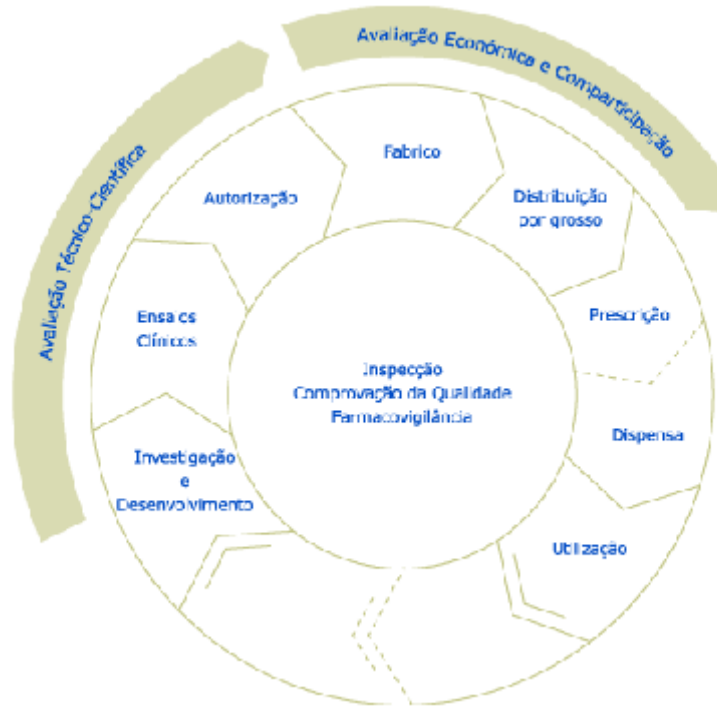


Figura 8. Circuito do Medicamento de Uso Humano. (adaptado de www.infarmed.pt)

O processo que conduz um fármaco inovador, desde a etapa de I&D até à sua introdução no mercado, pode ser dividido em seis etapas, em que cada uma das quais possui um objetivo específico que culmina com a demonstração da atividade terapêutica em humanos e a posterior aprovação pelas autoridades sanitárias. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

i) Identificação do composto potencialmente ativo

Até há pouco tempo o processo de identificação de novas estruturas químicas com atividade sobre um determinado alvo era lento e trabalhoso, caracterizado por possuir um rendimento muito limitado e baseado no acaso. Nos dias de hoje, este processo tornou-se robotizado e milhares de estruturas podem ser avaliados consoante o alvo escolhido e mediante o *High Throughput Screening* (HTS). (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Uma vez entendida a causa de determinada doença, os investigadores selecionam um potencial alvo para o novo medicamento. Normalmente, o alvo é uma só molécula que está envolvida numa doença em particular. Mesmo nesta fase precoce do desenvolvimento de um novo fármaco é essencial que os investigadores selecionem um alvo que seja *drugable*, ou seja, capaz de interagir com o fármaco e que afetado por este. (www.innovation.org, 2011)

1.1) High Throughput Screening

O ensaio de alto desempenho/rendimento utiliza a análise baseada no alvo e a automação robótica para testar milhares de compostos em poucos dias, tornando o processo muito mais racional. Existem dois aspetos fundamentais nesta conduta:

- Deve existir uma grande coleção de compostos para triagem;
- Deve ser desenvolvido um ensaio eficaz que permita a rápida identificação dos compostos ativos.

Este ensaio pode ser simples, como a determinação da afinidade de ligação dos candidatos a um recetor, ou mais sofisticado, recorrendo a manipulações bioquímicas ou celulares complexas. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Na prática, este ensaio incentiva análises rápidas; no entanto, resultados falsos-positivos e falsos-negativos podem ser comuns. Mesmo quando se encontra um composto ativo verdadeiro, é provável que seja necessário aperfeiçoá-lo para aumentar a afinidade de ligação ou para modificar as suas propriedades farmacológicas (especificidade, solubilidade, estabilidade, cinética, etc.). Este último procedimento é chamado de desenvolvimento do composto ativo-protótipo. (Golan, 2009)

Um aperfeiçoamento do processo de HTS foi a introdução da Química Combinatória. A aplicação desta metodologia na descoberta de novos fármacos constitui o desafio de qualquer laboratório de Química Médica actual. Mediante técnicas de paralelização é possível aumentar o número de moléculas sintetizadas, ou seja ter acesso a uma maior quantidade de dados biológicos que permitem identificar os novos compostos activos. Consegue-se otimizar estas cabeças de série até se obter um candidato a desenvolvimento no mínimo tempo possível. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

A síntese de um grande número de compostos está relacionada com a aplicação de técnicas de HTS, permitindo obter resultados biológicos mais rapidamente e em maior quantidade. Para se obter produtos com a máxima diversidade é essencial efetuar alguns cálculos através de técnicas de modulação molecular. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Um outro elemento básico na Química Combinatória é a instrumentação. Para a síntese, purificação, evaporação e processamento das amostras existem numerosos sistemas automáticos, semi-automáticos e manuais adaptados às diferentes técnicas utilizadas. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Numa estratégia semelhante à usada pela natureza para criar uma grande variedade de proteínas a partir de um número relativamente pequeno de aminoácidos, a química combinatória usa um número reduzido de moléculas precursoras para originar um grande número de compostos. Os investigadores não estão limitados a substâncias naturais. Em vez disso, utilizam um conjunto de precursores que têm grupos funcionais comuns e cadeias laterais divergentes. (Rocco, 2010)

1.2) Validação do alvo terapêutico

Após a escolha do potencial alvo, os investigadores devem demonstrar que este está realmente envolvido na doença e que pode ser alterado por um determinado fármaco, através de experiências complexas em células vivas e modelos animais. A validação do alvo é crucial uma vez que ajuda a evitar que o processo de descoberta se torne num caminho sem saída. (www.innovation.org, 2011)

1.3) Screening Virtual

Através desta técnica e de forma similar às técnicas de triagem robotizadas – HTS – consegue-se filtrar e seleccionar grandes coleções de compostos de acordo com a sua atividade biológica.

O *Screening Virtual* pode ser efectuado através de dois métodos:

- Métodos indiretos (baseados nos ligandos): farmacóforos (disposição 3D), índices de similaridade (2D);
- Métodos diretos (baseados nas proteínas): *High Throughput Docking* (HTD).

A estratégia do *Screening Virtual* visa acelerar o processo de identificação de ligandos, contribuindo para o processo de descoberta de novos medicamento. A utilidade deste método ainda permanece limitada, tanto pelo valor quantitativo como pelas diferenças entre as estruturas moleculares concebidas pelo programa. (Lima, 2007)

Os compostos selecionados, além de serem utilizados em modelos biológicos para comprovar a sua atividade, podem resultar num objeto de grande interesse na geração de novas ideias. (Lima, 2007)

O êxito desta abordagem depende da descrição das propriedades moleculares. (Lima, 2007)

ii) Pesquisa de potenciais farmacóforos

Armados com o conhecimento sobre uma determinada doença, os investigadores estão preparados para iniciar a pesquisa do novo medicamento. Estes procuram um farmacóforo que possa atuar no alvo pré-determinado de forma a alterar o percurso da doença. Estas estruturas possuem uma atividade *in vitro* aceitável, alguma atividade em modelos *in vivo* e um bom potencial de LADME e segurança. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Existem diversos caminhos para a procura de farmacóforos:

- **Natureza:** até há pouco tempo, os cientistas recorriam à natureza para procurar compostos de interesse no combate a uma determinada doença. Bactérias encontradas nos solos e plantas bolorentas levaram a novos e eficazes tratamentos; no entanto, atualmente existem novas formas de pesquisa de medicamentos.
- **Desde o início:** graças aos avanços na área da química, os investigadores podem criar moléculas a partir de esboços, bem como utilizar a modelagem computacional para prever o tipo de molécula que terá eficácia.
- **HTS:** este processo é o mais comum e o mais eficaz. As descobertas na área da robótica e da informática permitiram testar centenas de milhares de compostos que actuam contra um determinado alvo, selecionando o mais promissor. Baseado nestes resultados, vários farmacóforos serão escolhidos para estudos posteriores.

- **Biotecnologia:** os investigadores podem arquitetar geneticamente sistemas vivos de forma a produzir moléculas biológicas que atuam no combate à doença. (www.innovation.org, 2011)

Durante esta etapa sintetizam-se novas estruturas em torno das mencionadas na etapa anterior, com a finalidade de melhorar a sua seletividade em relação ao alvo pretendido, bem como a sua potência e eficácia. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

1.1) Modelação Molecular

Um dos avanços mais importantes no planeamento e descoberta de novos fármacos é a utilização da modelação molecular. Esta tem sido indispensável na otimização de um protótipo obtido pelo próprio estudo de modelagem ou num já existente. (Bernardes, 2003)

Um dos fatores que permitiu o avanço desta técnica é o desenvolvimento dos recursos informáticos em termos de *hardware* e *software*. Esta nova ferramenta permite a obtenção das propriedades específicas de uma determinada molécula. Através da modelagem molecular conseguimos comparar as estruturas de diferentes moléculas e obter um índice de similaridade que pode ser correlacionado com a atividade farmacológica. (Bernardes, 2003)

A modelação molecular permite-nos obter a visualização tridimensional do complexo fármaco-recetor e fornece-nos informações sobre os requisitos estruturais essenciais que permitem uma interação adequada do fármaco no seu sítio recetor. Esta inovação também tem o potencial de planear teoricamente novas moléculas que satisfaçam as propriedades eletrónicas e estruturais para um perfeito encaixe no sítio recetor. A maioria dos programas de modelação molecular é capaz de desenhar a estrutura molecular e realizar os cálculos de otimização geométrica e estudos de análise conformacional. (Bernardes, 2003)

Assim, a primeira etapa dos estudos de modelação molecular é desenhar a estrutura da molécula. Em seguida, esta é otimizada de forma a obtermos determinados parâmetros geométricos como comprimentos e ângulos de ligação que estejam próximos dos valores determinados experimentalmente. Estes programas devem ser capazes de adotar o princípio da transmissibilidade, ou seja, reconhecer e transferir os parâmetros

inerentes ao programa para uma nova molécula que apresente as mesmas características estruturais e eletrônicas das moléculas usadas para confeccionar o programa. (Bernardes, 2003)

iii) Otimização de farmacóforos

Nesta etapa selecionam-se os compostos que melhor se ajustam ao perfil desejado, em termos de potência, seletividade, eficácia e segurança nos modelos *in vivo*. Com o objetivo de minimizar o risco de fracasso é recomendável identificar mais do que um composto e, se possível, com estruturas químicas diversas, funcionando como reserva. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Os farmacóforos que sobrevivem ao *screening* inicial são depois otimizados, ou alterados de forma a tornarem-se mais eficazes e seguros. Através da alteração da estrutura de um determinado composto, os investigadores conseguem-lhe atribuir diferentes propriedades. Por exemplo, podem torná-lo menos provável de interagir com outras vias químicas no corpo humano, reduzindo assim a probabilidade de ocorrerem efeitos secundários indesejáveis. (www.innovation.org, 2011)

São efetuadas e testadas centenas de variações e análogos do composto inicial, através do trabalho conjunto de biólogos e químicos. Os primeiros testam os efeitos de análogos no sistema biológico, enquanto que os químicos utilizam esta informação de modo a efetuarem alterações adicionais que são muitas vezes testadas pelos biólogos. O composto resultante é o candidato a fármaco. (www.innovation.org, 2011)

Mesmo nesta fase precoce do desenvolvimento, começa-se a pensar na forma como o medicamento irá ser produzido, considerando a formulação, mecanismo de libertação e o fabrico em grande escala. (www.innovation.org, 2011)

Diversos fatores podem levar à exclusão de uma molécula na fase de otimização:

- Ineficácia no modelo animal;
- Baixa biodisponibilidade;
- Metabolismo extenso ou complexo no corpo humano, resultando no aparecimento de metabolitos perigosos;
- Baixa solubilidade, impedindo a preparação de uma formulação adequada para administração;

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

- Aparecimento de efeitos tóxicos nos estudos toxicológicos preliminares em animais;
- Indicação *in vitro* que a molécula pode danificar o DNA (genotoxicidade);
- Síntese química dificultada, impedindo a produção em larga escala. (Rocco, 2010)

O resultado do processo de otimização do protótipo é a seleção de uma molécula adequada para ser testada em seres humanos. Após esta etapa, a molécula passa para a fase de desenvolvimento do fármaco, iniciando-se as atividades pré-clínicas e clínicas. (Rocco, 2010)

iv) Proposta do candidato a ser desenvolvido

Nesta etapa, o composto que melhor cumpre as condições definidas no início do projeto adquire o nome de candidato. Dependendo do tipo de mecanismo abordado, e do custo do seu desenvolvimento, pode haver mais do que um fármaco candidato. É recomendado que sejam pelo menos dois candidatos para o caso de surgir algum imprevisto. Não é raro que um fármaco candidato fracasse durante a fase de desenvolvimento devido a propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e/ou falta de eficácia. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

v) Desenvolvimento pré-clínico:

Depois de vários anos de intenso trabalho, a fase de descoberta chega ao fim. Após se ter iniciado o processo com aproximadamente 5000 a 10000 compostos, este grupo é reduzido para uma a cinco moléculas, que serão estudadas em ensaios clínicos. (www.innovation.org, 2011)

Nesta fase são realizados testes em laboratório e em animais de modo a determinar se o fármaco é seguro para ser testado em humanos.

A fase pré-clínica inicial do desenvolvimento de um fármaco inclui as seguintes atividades:

- Fabrico, formulação e acondicionamento de uma quantidade suficiente de fármaco de alta qualidade para testes definitivos de segurança em animais e em ensaios clínicos;

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

- Estudos toxicológicos e farmacocinéticos em animais para confirmar a segurança da administração inicial do fármaco em seres humanos;
- Preparação de documentos reguladores e apresentação às autoridades reguladoras. (Rocco, 2010)

“ O desafio de encontrar um novo fármaco é uma coisa incrível. Tenta-se solucionar uma doença complexa com uma única molécula. É um desafio extremo. Utilizamos tecnologias que são inacreditáveis tanto na sua complexidade como profundidade. No final do dia, fazemos isto para confortar as pessoas que estão em sofrimento e a lidar com a angústia e desespero de uma doença crónica. É uma forma de lhes trazer alguma esperança.” Thomas E. Hughes, (www.novartis.com, 2011)

Após a seleção das moléculas mais vantajosas para o organismo, estas continuam a ser investigadas, passando para a fase pré-clínica, através de ensaios *in vitro* e *in vivo*. (www.roche.com, 2011) Tanto a FDA como EMA exige a execução de uma série de testes antes que o candidato a novo fármaco seja testado em humanos. (www.innovation.org, 2011)

Esta etapa tem como principais objetivos demonstrar que numa fase seguinte se poderão realizar ensaios em seres humanos com segurança, bem como estudar o mecanismo de ação, a segurança e a eficácia da nova molécula ou seja, obter um perfil farmacológico e toxicológico do nosso medicamento. Na fase pré-clínica, os vários ensaios efetuados têm como finalidade comprovar se o comportamento da NEQ *in vivo* vai de encontro às expectativas iniciais. (www.roche.com, 2011) Apenas 2%, cerca de 5 substâncias passam para a fase clínica, comprovando a sua segurança e eficácia em animais. Da pesquisa inicial até ao término da fase pré-clínica decorrem em média, 3 a 6 anos. (www.apifarma.pt, 2011)

Os testes pré-clínicos referem-se a todas as atividades requeridas pelas agências legislatórias para comprovação da eficácia e segurança de novos medicamentos, após a sua descoberta científica, mas antes de serem testados em humanos. (www.apifarma.pt, 2011)

Durante esta etapa existe ainda outra preocupação, como produzir uma quantidade suficiente de fármaco para utilizar nos testes clínicos. As técnicas utilizadas para fabricar um medicamento no laboratório em pequena escala, não se traduzem facilmente

para uma produção em grande escala. Pode-se considerar este passo como o primeiro *scale-up* da produção de um novo medicamento, no entanto muitos mais se realizarão se este for aprovado de forma a ser utilizado na população em geral. (www.innovation.org, 2011)

A importância dos testes pré-clínicos deve-se à grande probabilidade de um composto em desenvolvimento com problemas de segurança ou eficácia ser descartado nesta etapa, representando um importante filtro da I&D de medicamentos. Entre a elaboração das formulações e os testes pré-clínicos, a hipótese de novos compostos chegarem ao mercado é inferior a 1%. O elevado grau de insucesso dos novos fármacos faz com que o objetivo do teste seja identificar e eliminar os medicamentos inapropriados antes que sejam feitos muitos investimentos no composto. Realizar um teste pré-clínico com qualidade e eficiência traduz-se na redução expressiva dos custos de descoberta de uma nova molécula. (Pieron, 2009)

De forma resumida, a etapa pré-clínica avalia a segurança e a eficácia dos compostos, envolvendo áreas como: (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.1) Farmacologia

A farmacologia é a ciência que estuda as ações e as propriedades dos fármacos sobre os organismos vivos e pode ser dividida em várias especialidades: farmacodinâmica, farmacocinética, terapêutica, toxicologia e farmacogenética. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

O principal objetivo da farmacologia é estudar as propriedades dos fármacos e os seus efeitos, de modo a oferecer algum benefício ao paciente, melhorando a sua qualidade de vida. Estes propósitos são alcançados através de diferentes tipos de tratamento: curativo, de substituição, profilático, supressivo e sintomático. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

1.2) Toxicologia

De acordo com a definição clássica de Hayes (1975), a toxicologia é o estudo qualitativo e quantitativo dos efeitos indesejados causados por agentes físicos ou químicos sobre a estrutura e função dos sistemas vivos e a aplicação destes estudos para a avaliação da segurança e a prevenção de danos ao homem e às formas de vida úteis.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Esta definição inclui todo o tipo de substâncias que podem exercer os seus efeitos em todo o tipo de organismos e é aplicável à avaliação da segurança no consumo de medicamentos com fins terapêuticos. Na atualidade, a toxicologia pode ser definida como o estudo dos efeitos tóxicos de um novo princípio activo que se centra na necessidade de conhecer a sua segurança e estabelecer os possíveis riscos associados à sua exposição, tanto nos tratamentos normais como em exposições sem fins terapêuticos. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Assim, nas companhias farmacêuticas os estudos toxicológicos estimam o risco da exposição a novas substâncias em dois âmbitos: exposições com fins terapêuticos (estudos clínicos e consumo do produto comercial) e exposições sem fins terapêuticos (manipulação e transporte de substâncias e sobredosagem). (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Os estudos toxicológicos na fase pré-clínica têm como finalidade:

- Selecionar ou rejeitar o candidato a farmacóforo;
- Adequar o fármaco a uma determinada patologia;
- Seleção da dose mais adequada;
- Indicação terapêutica.

A avaliação da segurança inicia-se numa fase precoce da investigação de novas moléculas mediante programas informáticos de análise da Relação entre a Estrutura e a Actividade (SAR – *structure-activity relationship*). Estas ferramentas informáticas analisam a estrutura molecular da substância e permitem não só prever a atividade farmacológica mas também identificar os chamados alertas estruturais, que constituem grupos funcionais na molécula que podem causar algum tipo de efeito adverso. Este tipo de estudo, cada vez mais utilizado, também se denomina de estudo *in silico*. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

1.2.1) In Silico Drug Design

Os métodos *in silico* permitem identificar potenciais alvos de fármacos através de ferramentas bioinformáticas. Através destas, consegue-se:

- Analisar a estrutura dos locais-alvo;
- Produzir moléculas candidatas;

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

- Averiguar a similaridade com o fármaco;
- Conectar as moléculas com o alvo;
- Classificar as moléculas de acordo com a afinidade de ligação;
- Otimizar as moléculas de forma a melhorar as características de ligação.
(www.scfbio-iitd.res.in/tutorial/drugdiscovery.htm, 2011)

A utilização de computadores e métodos computacionais são a base de todo o desenho de fármacos centrado na estrutura.

A complementaridade existente entre técnicas informáticas e experimentais aumenta o sucesso das várias fases do processo de descoberta de novos medicamentos.
(<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

As ferramentas computacionais oferecem a vantagem de desenhar novos candidatos a fármacos mais rapidamente e a um custo mais reduzido.

Os avanços mais significativos nesta área adjacentes ao processo de descoberta de novos medicamentos são:

- *Virtual screening*;
- Previsão *in silico* ADME/T;
- Métodos avançados para a determinação da ligação proteína-ligando.
(<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Os estudos toxicológicos são:

- Mutagenicidade;
- Amplitude de uma ou duas semanas: ratos, cães ou primatas;
- Dose máxima tolerável;
- Efeitos *major* e entidades químicas;
- Testes patológicos para indicar os órgãos alvo;
- Eficácia animal;
- Teste da dose tóxica aguda.
(<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3) Estudos de pré-formulação

O objetivo dos estudos de pré-formulação é fornecer o conhecimento básico necessário para o desenvolvimento racional de formulações e para produzir uma forma farmacêutica estável, efetiva e segura. Desta forma consegue-se otimizar o sistema de distribuição do medicamento.

Nestes estudos, é possível obter informações sobre a compatibilidade ou não entre um princípio ativo e os excipientes, assim como obter dados sobre a estabilidade química e física dos fármacos e da formulação. Estes resultados podem afetar a biodisponibilidade ou estabilidade do medicamento em avaliação. (Caetano, 2006)

Os estudos que se seguem são considerados como a base de toda a fase de pré-formulação e são conduzidos dependendo da forma farmacêutica e do tipo de molécula.

1.3.1) Determinação da solubilidade

A solubilidade de um fármaco afeta a sua biodisponibilidade bem como a razão de fármaco libertada para o meio de dissolução. Consequentemente a eficácia terapêutica do produto farmacêutico final também é alterada.

Este parâmetro varia consoante o solvente onde se encontra e deverá ser determinado em primeiro lugar. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

A solubilidade é determinada através de uma variedade de solventes e alguns óleos habitualmente utilizados se a molécula for lipofílica. Os solventes mais utilizados são: água, polietilenoglicol, propilenoglicol, glicerina, sorbitol, álcool etílico, metanol, álcool benzílico, álcool isopropílico, *Tweens*, polissorbato, óleo de amendoim, óleo de sésamo e tampões a diversos pH. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3.2) Determinação pKa

A determinação da constante de dissociação para um fármaco capaz de se ionizar num intervalo de pH entre 1 e 10 é de extrema importância. A solubilidade e consequentemente a absorção, podem ser modificados com a alteração do pH.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

A equação de *Henderson-Hasselbalch* fornece uma estimativa da concentração de fármaco ionizado e não-ionizado a um valor de pH específico. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Compostos ácidos:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{fármaco ionizado}]}{[\text{fármaco não-ionizado}]} \right) \text{ (Equação 1)}$$

Compostos básicos:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{fármaco não-ionizado}]}{[\text{fármaco ionizado}]} \right) \text{ (Equação 2)}$$

pKa de um composto é então o cálculo da quantidade de fármaco não-ionizado a um determinado pH.

$$\text{pKa} = - \log \text{Ka} \text{ (Equação 3)}$$

Ka é a constante de acidez ou de ionização de um ácido fraco.

Para uma base fraca:

$$\text{Ka} = \text{Kw}/\text{Kb} \text{ (Equação 4)}$$

Kw é a constante de ionização da água

$$\text{Kw} = [\text{H}_3\text{O}^+] \times [\text{OH}^-] \text{ (Equação 5)}$$

Kb é a constante de ionização de uma base fraca.

1.3.3) Coeficiente de partição

É a razão entre a distribuição de um fármaco não ionizado numa fase orgânica e numa fase aquosa em equilíbrio.

$$\text{P O}/\text{H}_2\text{O} = \left(\frac{\text{C Óleo}}{\text{C H}_2\text{O}} \right)_{\text{equilíbrio}} \text{ (Equação 6)}$$

Para uma série de compostos, o coeficiente de partição fornece-nos uma ajuda empírica essencial de forma a fazer um *screening* de algumas propriedades biológicas. Apesar de este parâmetro por si só não acrescentar informação relativa à absorção *in vivo*, facilita a caracterização da natureza lipofílica/hidrofílica do fármaco em estudo. Uma vez que as

membranas biológicas são de carácter lipídico, a quantidade de fármaco que as atravessa por absorção passiva está diretamente relacionada com a lipofilia da molécula. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

O coeficiente de partição é usualmente determinado utilizando como fase oleosa o octanol ou clorofórmio e a água como fase aquosa.

Fármacos que apresentem um valor de P muito superior a 1 são classificados como lipofílicos, e aqueles com valores inferiores são designados de hidrofílicos. Apesar de o coeficiente de partição parecer o melhor indicador da taxa de absorção o efeito de pKa e a solubilidade não devem ser negligenciados.

(<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3.4) Perfil de estabilidade química

Os estudos de estabilidade da pré-formulação são usualmente o primeiro ensaio quantitativo realizado no novo fármaco. Estes incluem a experimentação no estado sólido e em solução sob condições típicas, bem como as condições de armazenamento e a estabilidade na presença de outros excipientes.

Os fatores que afetam a estabilidade química incluem: temperatura, pH e estado físico do solvente.

O método de esterilização de produtos de uso parenteral é largamente dependente da estabilidade térmica do fármaco. Fármacos que apresentam uma estabilidade reduzida a elevadas temperaturas não podem ser esterilizados por auto-clave, tendo que ser esterilizados por outros métodos, como a filtração. O efeito do pH na estabilidade de um medicamento para administração oral ou parenteral é importante para o seu desenvolvimento. Fármacos lábeis e ácidos desenhados para uma administração oral devem estar protegidos contra a elevada acidez do estômago. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3.4.1) Estabilidade no estado sólido

Os principais objetivos desta etapa são:

- Identificação das condições de armazenamento que oferecem maior estabilidade ao fármaco no estado sólido;
- Identificação dos excipientes compatíveis com a formulação.

Os estudos no estado sólido podem ser severamente afetados por alterações na pureza e cristalinidade.

No geral, as reações no estado sólido são muito mais lentas e mais difíceis de interpretar relativamente a reações no estado líquido.

É usual aplicar condições de *stress* nesta fase de investigação. Os dados resultantes são depois extrapolados de forma a prever a estabilidade sob condições de armazenamento apropriadas. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

As condições de *stress* utilizadas pelos investigadores são:

- Estudos a temperaturas elevadas;
- Estabilidade sob condições de elevada humidade;
- Estabilidade fotólita;
- Estabilidade oxidativa. (www.scfbio-iitd.res.in/tutorial/drugdiscovery.htm, 2011)

1.3.4.2) Estabilidade no estado líquido

O objetivo desta fase é a identificação das condições necessárias para formular uma solução estável, através de estudos que incluem: efeito do pH, força iónica, co-solvente, luz, temperatura e oxigénio.

A investigação da estabilidade de uma solução começa pela demonstração da decadência da formulação perante valores extremos de pH e temperatura. Através destes resultados confirma-se os ensaios de especificidade bem como a previsão dos valores máximos de degradação. Esta experiência deve ser acompanhada pela geração de um perfil completo de pH de forma a identificar o valor em que se verifica a máxima estabilidade. São utilizados tampões aquosos para produzir soluções num intervalo

alargado de pH, com níveis constantes do fármaco, co-solvente e força iónica. (Sa, 2009)

As reações que ocorrem em solução são consideravelmente mais rápidas do que aquelas que se realizam no estado sólido.

Mesmo para um fármaco que se pretende formular na forma sólida estes estudos de estabilidade no estado líquido devem ser realizados, uma vez que são necessários para assegurar que os componentes do fármaco não se degradam quando expostos aos fluidos gastrointestinais. (Sa, 2009)

1.3.4.3) Estudos de compatibilidade

O conhecimento das interações entre o fármaco e os seus excipientes é muito útil para o formulador, permitindo selecionar os excipientes mais apropriados para a formulação. (Sa, 2009)

As três técnicas utilizadas no *screening* da compatibilidade do complexo fármaco-excipiente são:

- **Cromatografia em camada fina** – vantagens: a evidência de degradação é inequívoca; as manchas que correspondem aos produtos de degradação podem ser eluídos de forma a serem identificados; a técnica pode ser quantificada para obter os dados cinéticos;
- **Análise térmica diferencial** – quantificação da diferença de temperatura entre uma substância e um material de referência, quando submetidos a um programa controlado de temperaturas. (<http://goldbook.iupac.org/D01709.html>, 2011)
- **Espectroscopia de reflectância difusa.**

1.3.4.4) Protocolo típico para a determinação da estabilidade de uma Nova Entidade Química

Estudo	Condições de Armazenamento	Período Mínimo
Longo Termo	25°C ± 2°C	12 Meses
Intermédio	30°C ± 2°C	6 Meses
Acelerado	40°C ± 2°C	6 Meses (perda de H ₂ O após 3 Meses)

Tabela 5. Produtos à base de H₂O armazenados em recipientes semi-permeáveis. (adaptado de <http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Estudo	Condições de Armazenamento	Período Mínimo
Longo Termo	5°C ± 3°C	12 Meses
Acelerado	25°C ± 2°C	6 Meses

Tabela 6. Produtos à base de H₂O armazenados no frigorífico. (adaptado de <http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Estudo	Condições de Armazenamento	Período Mínimo
Longo Termo	-20°C ± 5°C	12 Meses

Tabela 7. Produtos à base de H₂O armazenados no congelador. (adaptado de <http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3.5) Polimorfismo

Muitos fármacos podem existir em mais do que uma forma cristalina e com diversos arranjos espaciais. Esta propriedade é conhecida como polimorfismo. Geralmente os polimorfos apresentam diversos pontos de fusão, padrões de difração de raio-X e solubilidades. No entanto, todas estas estruturas são quimicamente idênticas. (Sa, 2009)

Apesar de um fármaco existir em duas ou mais formas polimórficas, só uma é termodinamicamente estável a uma dada temperatura e pressão. No entanto, as outras formas podem-se converter em estruturas estáveis ao longo do tempo. No geral, os

polimorfos estáveis exibem o maior ponto de fusão, a menor solubilidade e a máxima estabilidade química. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Várias técnicas estão disponíveis para a investigação de substâncias no estado sólido: microscopia, espectroscopia de infravermelhos, análise termal, poder de difração de raio-X e dilatométrica. (Sa, 2009)

1.3.6) Tamanho das partículas, forma e área de superfície

De uma forma geral, cada candidato a fármaco deve ser testado durante o processo de pré-formulação utilizando as partículas de menor dimensão. Este procedimento facilita a preparação de amostras homogêneas e maximiza a área de superfície do fármaco.

Desta forma pode-se concluir que as propriedades físico-químicas das substâncias afetam a sua distribuição por tamanho e forma.

É amplamente reconhecido que fármacos pouco solúveis, apresentando um baixo índice de dissolução no processo de absorção, estarão biodisponíveis mais rapidamente quando administrados num estado subdividido.

O tamanho também pode alterar a estabilidade, uma vez que materiais finos são mais afetados pelo oxigênio atmosférico, humidade e interação dos excipientes do que materiais mais grosseiros. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3.6.1) Determinação do tamanho

Métodos clássicos para determinação do tamanho das partículas:

- **Microscopia:** a microscopia ótica é normalmente utilizada como a primeira ferramenta para observar e medir o tamanho de partículas entre 0,2 μm e 100 μm .

Vantagens: fácil e conveniente; uma curva de distribuição tamanho vs frequência pode ser desenhada através da contagem do número de partículas existentes num dado intervalo de tamanho; detecção de aglomerados e partículas com mais de um componente.

Desvantagens: o diâmetro das partículas é obtido através de duas dimensões – comprimento e largura; o número de partículas que deve ser quantificado até se obter

uma boa estimativa da distribuição torna o método lento e aborrecido; uma estimativa da espessura das partículas não está disponível. (Sa, 2009)

- **Tamisação:** esta operação realiza-se no decurso da pulverização e tem como objetivo obter pós cujas partículas tenham um determinado tamanho médio. A tamisação constitui um elemento indispensável para a calibração das partículas resultantes da divisão de um composto activo. Ela representa um dos mais importantes elos da cadeia de operações que é necessário realizar para se obterem os pós farmacêuticos. (Alves, 1995)

Em suma, a tamisação é a operação que permite individualizar um pó, pois este deve ser um conjunto bastante homogéneo de partículas tendo um certo e determinado diâmetro. (Alves, 1995)

Para se realizar este procedimento deve-se escolher o tamis de acordo com a ténuidade que o material tamisado deve apresentar, sendo necessário, ainda, que a rede do tamis e o produto a tamisar sejam compatíveis entre si. A tamisação será dada por concluída quando já não passar mais pó através das malhas e em nenhum caso se deve comprimir o produto sobre a rede tamisante. (Alves, 1995)

- **Sedimentação:**

A sedimentação consiste na separação das partículas sólidas em suspensão (maior densidade) num líquido por ação da gravidade. Esta operação permite clarificar e aumentar a concentração de sólidos numa suspensão. (Sa, 2009)

1.3.6.2) Determinação da área de superfície

A determinação da área de superfície de pós tem aumentado de interesse nos últimos anos. As técnicas utilizadas são relativamente simples e convenientes, e os dados obtidos refletem o tamanho da partícula. A relação entre estes dois parâmetros é inversa, uma vez que a operação de trituração reduz o tamanho das partículas mas aumenta a área de superfície. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Os dois métodos mais utilizados para determinar a área de superfície são:

- **Método de adsorção:** este método é baseado na teoria da adsorção de *Brunauer, Emmett e Teller* (BET). Esta teoria defende que a maior parte das substâncias adsorve uma camada monomolecular de um gás sob determinadas condições de pressão parcial (do gás) e temperatura. Sabendo a capacidade de adsorção (isto

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

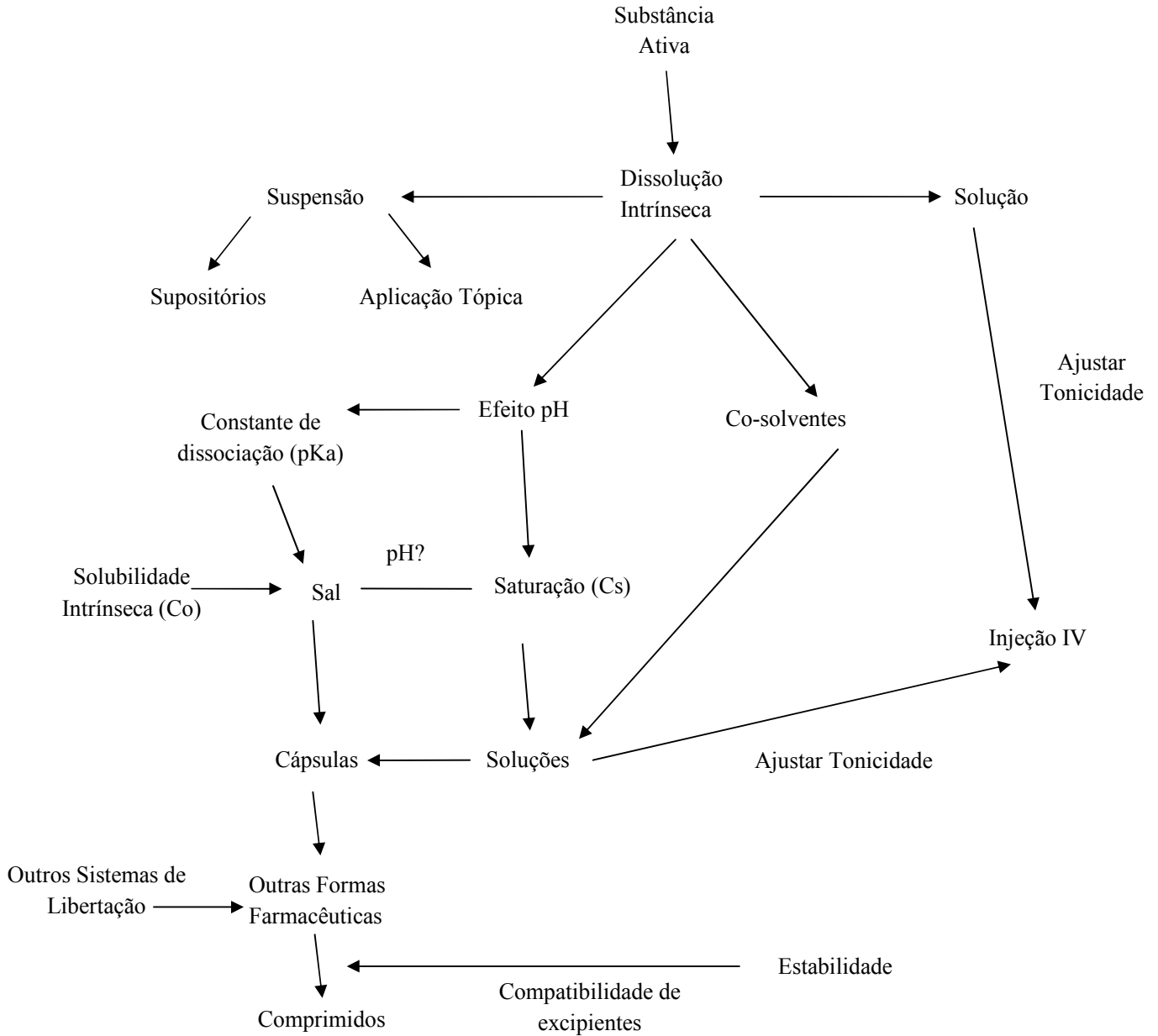
é, a quantidade de adsorvente capaz de se acomodar na monocamada da superfície de um sólido, o adsorvente) da camada monomolecular e a área da molécula que foi adsorvida, a superfície pode ser, em princípio, calculada; (Sa, 2009)

- **Método de permeabilidade ao ar:** o princípio da resistência à passagem de uma corrente de um fluido, como o ar, através de uma superfície compacta de pó é a área de superfície do pó. Quanto maior a área por grama de pó, maior será a resistência à passagem/fluxo. Portanto, a permeabilidade a uma dada pressão é inversamente proporcional à área específica; a medição anterior dá-nos uma estimativa deste parâmetro – área de superfície.

(<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

1.3.7) Diagrama para o desenvolvimento das diversas formas farmacêuticas

Figura 9. (adaptado de (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011))



1.4) Formulação

Os desenvolvimentos nesta etapa começam imediatamente após ou durante os estudos de pré-formulação.

Quando se desenha um novo medicamento é importante ter em conta a atividade terapêutica e a posologia do princípio activo que se deseja formular, assim como a via de administração que se pretende utilizar. Todas estas características podem condicionar todo o processo de formulação farmacêutica.

Dependendo da forma selecionada, diferentes estudos são conduzidos com o intuito de atingir o objetivo pretendido. As formulações desenvolvidas são testadas em termos de estabilidade física e química sob temperaturas cada vez mais elevadas. Para determinar a estabilidade química das formulações, utiliza-se um método analítico (como o HPLC) para identificar e quantificar o composto ativo. Deve-se ter especial atenção na escolha do método, uma vez que este tem que ser seletivo e específico para o composto. (<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>, 2011)

Na documentação de registo deve estar presente um resumo de todo o processo realizado durante o desenvolvimento da formulação, incluindo os pontos ou processos críticos para assegurar a obtenção de um medicamento de qualidade. É também necessário justificar a quantidade de excipiente utilizada com base nos dados obtidos no processo de desenvolvimento. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Existem inúmeras formas farmacêuticas nas quais se pode incorporar um fármaco e podem ser administradas mediante diversas vias com o objetivo de obter uma resposta farmacológica óptima. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Via	Formas Farmacêuticas
Oral	Soluções
	Suspensões
	Emulsões
	Pós
	Grânulos
	Cápsulas
	Comprimidos
	Drageias
Retal	Supositórios
	Pomadas
	Crems
	Espumas
	Enemas
Tópica	Pomadas
	Crems
	Pastas
	Loções
	Géis
	Soluções
	Aerossóis tópicos
	Pós
	<i>Patches</i>
Parenteral	Injetáveis
	Implantes
Nasal	Gotas
	Nebulizadores
	Inaladores
Ocular	Soluções
	Suspensões
	Pomadas
	Crems

Tabela 8. Formas Farmacêuticas mais habituais segundo as distintas vias de administração. (adaptado de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacêuticos, 2010)

1.5) Farmacocinética

O objetivo primário da farmacocinética é quantificar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco. Baseado nesta ciência:

- A *performance* da dosagem pode ser avaliada em termos de taxa e quantidade de fármaco presente no sangue;
- O regime de dosagem de um fármaco pode ser ajustado de forma a produzir e manter uma terapêutica eficaz sem qualquer tipo de toxicidade. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacêuticos, 2010)

1.5.1) Ação de um Fármaco

A ação de um fármaco, quando administrado a humanos ou animais, pode ser dividida em três fases: farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica.

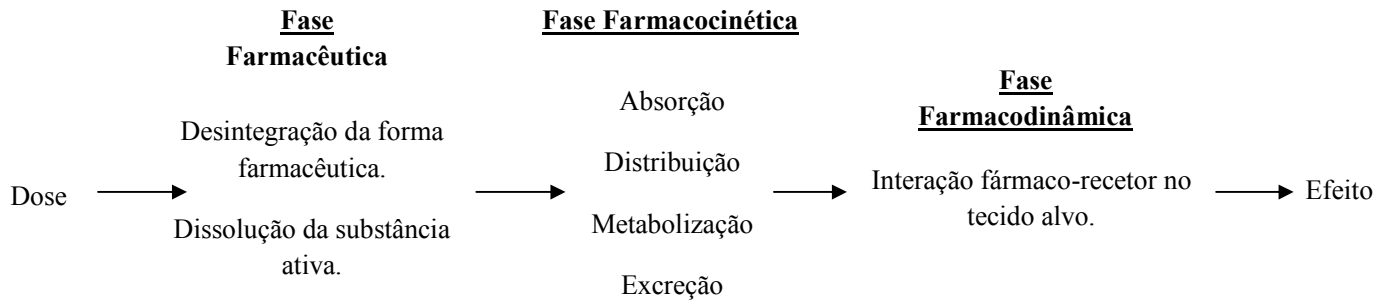


Figura 10. Fases importantes da ação de um fármaco. (adaptado de Pereira, 2007)

Fase Farmacêutica

Na fase farmacêutica, ocorre a desintegração da forma farmacêutica com posterior dissolução da substância ativa. Esta é constituída pelo conjunto de fenómenos (libertação e dissolução da forma farmacêutica) compreendidos entre a administração do fármaco e a absorção propriamente dita, os quais condicionam a intensidade e velocidade de entrada da substância ativa no organismo. (Pereira, 2007)

Libertação: ao ser administrado, o fármaco encontra-se numa determinada forma farmacêutica, necessitando de ser libertado para atuar no organismo. Dependendo desta

forma, esta etapa pode ser mais ou menos complexa, rápida ou completa. (Pereira, 2007)

Dissolução: esta etapa compreende a dissolução progressiva do fármaco, sendo essencial para a sua posterior absorção, desde que seja requerida uma ação sistémica. A dissolução constitui a etapa mais determinante da velocidade de todo o processo de absorção. (Pereira, 2007)

Fase Farmacocinética

A fase farmacocinética abrange os processos de ADME, ou seja, “o que o organismo faz com o fármaco”. Esta fase pode ter um profundo impacto sobre o efeito farmacológico, uma vez que os processos de ADME determinam a concentração e o tempo despendido pelas moléculas no seu local de ação. (Pereira, 2007)

Esta é uma disciplina que estuda a evolução temporal dos níveis dos fármacos e seus metabolitos nos diferentes fluidos, tecidos e reservatórios (sangue, plasma, soro, urina, etc) do organismo. Podemos ainda completar esta definição como o estudo das relações matemáticas necessárias para desenvolver os modelos adequados para interpretar esta evolução temporal. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

A análise farmacocinética dos dados experimentais permitem quantificar a exposição do fármaco no organismo.

Os estudos de farmacocinética estarão presentes ao longo do desenvolvimento do fármaco desde a seleção de um potencial candidato nas primeiras fases de triagem até à demonstração da eficácia e segurança nos ensaios de fase III. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Fase Farmacodinâmica

A farmacodinâmica descreve de forma quantitativa o percurso temporal do efeito observado após a administração do fármaco. A integração da farmacocinética e da farmacodinâmica permitirá estabelecer a relação existente entre as concentrações plasmáticas e os efeitos observados (um marcador farmacológico, um índice de eficácia ou uma medida de segurança). (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Esta fase estuda a interação de um fármaco específico com o seu recetor, ou seja, a ação do fármaco no local específico com as alterações moleculares e celulares correspondentes (efeito farmacológico). Este processo culmina no aparecimento do efeito terapêutico desejado. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

1.5.2) Processos de LADME

O percurso do fármaco no organismo desde que é administrado até que é eliminado através de uma série de processos é conhecido como LADME (libertação, administração, distribuição, metabolismo e excreção). O fármaco é administrado numa determinada forma farmacêutica. Para que este seja absorvido, deverá libertar-se da forma em que foi administrado e, uma vez libertado, o fármaco por difusão atinge as membranas absorventes e atravessa-as para poder atingir a circulação sistémica (processo de absorção). Uma vez na corrente sanguínea, o fármaco pode interagir com as proteínas plasmáticas e fixar-se nas mesmas. Estabelece-se então um equilíbrio entre o fármaco acoplado às proteínas plasmáticas e o fármaco livre. Este último é capaz de atingir os diversos tecidos do organismo e unir-se às proteínas tecidulares ou pode retomar à circulação sistémica. A interação do fármaco com as proteínas plasmáticas e/ou tecidulares, o seu acesso aos tecidos e o retorno à circulação sistémica constituem o processo de distribuição. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

O metabolismo compreende o conjunto de reacções enzimáticas que biotransformam os fármacos e outros compostos estranhos (xenobióticos) em metabolitos de polaridade crescente, para que sejam excretados. Esta etapa da fase farmacocinética assume um papel de destaque uma vez que impede que os compostos permaneçam por tempo indefinido no nosso organismo. (Pereira, 2007)

As reacções metabólicas podem ser divididas em fase 1 (oxidação, redução e hidrólise) e fase 2 (conjugação).

Fica claro que a capacidade metabólica de cada indivíduo influencia grandemente esta complexa cinética e pode resultar em diferentes respostas terapêuticas. Além disso, o uso crónico de medicamentos pode induzir alterações da função hepática do paciente,

resultando na indução enzimática, em que a atividade metabólica se torna exacerbada, ou, contrariamente, inibida. (Pereira, 2007)

Desde que é administrado e atinge a corrente sanguínea, o fármaco começa a distribuir-se e sofre processos de eliminação. Este é eliminado do organismo, mediante processos de biotransformação (metabolismo) e excreção (eliminação do fármaco na sua forma inalterada). (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Os metabolitos formados nos diversos órgãos e tecidos atingem a circulação sistémica e são, por sua vez, biotransformados e/ou excretados na urina, bÍlis e nas fezes. (Pereira, 2007)

Torna-se então vantajoso aumentar a estabilidade metabólica traduzindo-se no aumento da biodisponibilidade e maior $t_{1/2}$, que por sua vez podem permitir doses menores e menos frequentes, proporcionando uma melhor adesão do paciente; melhor congruência entre dose e concentração plasmática, reduzindo ou mesmo eliminando a necessidade de monitorizações terapêuticas com elevado custo; menores diferenças no metabolismo entre espécies, o que pode permitir uma melhor extrapolação dos dados de animais para humanos; menor variabilidade inter e intra-paciente nos níveis plasmáticos; redução do número de metabolitos activos e conseqüentemente redução da necessidade de estudos adicionais de metabolitos em animais e humanos. (Pereira, 2007)

Existem algumas estratégias que permitem aumentar a estabilidade metabólica: reduzir a lipofilia da estrutura através da simples remoção ou redução de grupos lipofílicos, ou ainda a introdução de grupos ou átomos mais polares (as enzimas metabólicas geralmente apresentam um sitio de ligação lipofílico e, portanto, aceitam moléculas lipofílicas). Deve-se considerar que o aumento da estabilidade metabólica pode trazer desvantagens, como longos tempos de semi-vida e riscos de acumulação de fármaco. (Pereira, 2007)

No processo de descoberta de novos medicamentos, a previsão dos processos de LADME nos estágios iniciais de pesquisa é de extrema importância. A otimização destas propriedades, através de modificações moleculares de compostos promissores, é essencial na selecção de compostos candidatos com maior probabilidade de não serem rejeitados na fase clínica. (Pereira, 2007)

O estudo dos processos de LADME no Homem realiza-se normalmente mediante a análise das curvas dos níveis plasmáticos e das curvas de excreção urinária e fecal, isto é, mediante o estudo da evolução temporal dos fármacos e metabolitos nas zonas facilmente acessíveis e visíveis. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Cada um destes processos pode ocorrer de forma simultânea como sequencial. Podemos deduzir facilmente que o processo de libertação ocorre previamente à absorção e que ambos os processos se desenvolvem de forma sequencial. Nestes casos, o processo mais lento será aquele definido como limitante (exemplo: se a velocidade de absorção é mais lenta que a de libertação, a velocidade de absorção será a que reagirá no processo de absorção. Se, pelo contrário, a velocidade de libertação é mais lenta que a de absorção, a velocidade de absorção estará limitada pelo processo de libertação e será, pois, a velocidade de libertação que reagirá no processo de absorção. Esta é a base do desenho de formas de libertação prolongada, uma vez que modulando a libertação se pode controlar a absorção e, em consequência, o perfil das curvas dos níveis plasmáticos).

Relativamente às estratégias de modificação molecular, a preparação de pró-fármacos tem recebido especial atenção. O termo pró-fármaco descreve os compostos que necessitam de biotransformação prévia de forma a promover efeito farmacológico. Diversas são as barreiras que os fármacos têm que ultrapassar de forma a exercerem a sua actividade: baixa solubilidade ou odor inaceitáveis, irritação ou dor no local de aplicação, inadequada permeabilidade pela barreira hematoencefálica, baixa biodisponibilidade e extenso metabolismo pré-sistémico. (Pereira, 2007)

1.5.3) Cinética dos Processos de LADME

Os processos de LADME regem-se por cinéticas distintas.

Cinética de primeira ordem: a velocidade de transferência de um compartimento para outro é diretamente proporcional à quantidade de fármaco absorvida. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

$$\frac{dA}{dt} = k_a \times A \quad (\text{Equação 7})$$

$$A = A_0 \times e^{-k_a \times t} \quad (\text{Equação 8})$$

Cinética de segunda ordem: a velocidade do processo é constante logo, independente da concentração. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

$$\frac{dA}{dt} = k_0 \quad (\text{Equação 9})$$

$$A = A_0 - k_0 \times t \quad (\text{Equação 10})$$

A – quantidade de fármaco disponível para ser absorvido

A₀ – quantidade de fármaco disponível para ser absorvido para t = 0

K_a – constante de absorção

K₀ – constante de absorção de ordem zero

t - tempo

Cinética de Michaelis-Menten: os processos que se realizam com a participação de transportadores e/ou enzimas (estes podem saturar em função da concentração de substrato) regem-se por esta cinética. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

$$\frac{dA}{dt} = \frac{V_m \times A}{K_m + A} \quad (\text{Equação 11})$$

A – concentração de fármaco

V_m – velocidade máxima do processo

K_m – constante de *Michaelis-Menten*

t – tempo

vi) Desenvolvimento Clínico

Antes que qualquer ensaio clínico se inicie, os investigadores devem preencher uma requisição para uma nova medicação experimental (IND). Este documento inclui os resultados do trabalho pré-clínico, a estrutura química do fármaco candidato e como este funcionará no corpo humano, uma listagem de possíveis efeitos secundários e informação de produção. (www.innovation.org, 2011)

Este documento é reavaliado de forma a garantir que os participantes nestes ensaios não estarão expostos a riscos desnecessários. (www.innovation.org, 2011)

Além da IND, todos os ensaios clínicos devem ser revistos e aprovados pela IRB (*Institutional Review Board*) nas instituições onde os testes terão lugar. Este processo inclui o desenvolvimento de um consentimento que será exigido a todos os participantes dos ensaios clínicos. (www.innovation.org, 2011)

O responsável pelo laboratório pode parar o ensaio clínico em qualquer momento se surgir algum problema. Em alguns casos o estudo pode parar devido à excelente performance que o fármaco candidato está a ter, sendo anti-ético manter os pacientes que estão a receber um *placebo* ou outro fármaco fora deste tratamento. (www.innovation.org, 2011)

Por fim, a companhia que patrocina a pesquisa deve fornecer dados periódicos sobre o progresso dos ensaios clínicos. (www.innovation.org, 2011)

Esta etapa pode ser dividida em quatro fases e engloba todos os estudos realizados em humanos com o fármaco candidato escolhido, após ter superado com êxito a etapa de desenvolvimento pré-clínico. A fase clínica representa o fim do processo de investigação e desenvolvimento de um fármaco. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Os ensaios clínicos geram novos conhecimentos e informações relevantes para o desenvolvimento de tratamentos inovadores. Apesar de haver sempre a hipótese de um novo tratamento se mostrar eficaz, os resultados obtidos em fases anteriores do desenvolvimento de uma nova terapêutica fazem com que os investigadores acreditem que estes sejam tão ou mais eficazes do que os tratamentos já existentes. (Levy, 2010)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Na pesquisa clínica é criado um protocolo que define as ações a serem tomadas (metodologia) na avaliação e no acompanhamento de seres humanos (população) para que seja possível comparar diferentes grupos e responder à pergunta principal do estudo (objetivo). Estes objetivos podem ser alcançados através de diferentes tipos de estudo. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Os estudos epidemiológicos dividem-se em observacionais e experimentais. (Levy, 2010)

Nos estudos observacionais (coorte, caso-controlo e inquérito epidemiológico/estudo transversal) o pesquisador não interfere na exposição do paciente a fatores de risco ou tratamentos, apenas observa a presença desses fatores e a ocorrência ou não do desfecho esperado. A observação pode ser retrospectiva (caso-controlo), prospectiva (coorte) ou momentânea (estudo transversal). (Levy, 2010)

Nos estudos experimentais (ensaio clínico) o pesquisador interfere no processo, uma vez que controla a exposição ou não do paciente a determinado procedimento ou tratamento. Apesar do nível de evidência científica ser maior nos ensaios clínicos randomizados, este não é adequado em todas as situações. (Levy, 2010)

A definição do modelo de estudo a ser aplicado é baseado no maior benefício ou situação clínica em avaliação. Nos ensaios clínicos com novos tratamentos ou procedimentos terapêuticos, são considerados alguns conceitos metodológicos. Em primeiro lugar, todos os participantes têm a mesma hipótese de entrar em qualquer dos grupos do estudo. Em segundo, o estudo é controlado. Um dos grupos utiliza uma substância inerte (*placebo*) ou o melhor tratamento possível para aquela situação. A indicação e a aprovação do uso de *placebo* dependem de uma análise criteriosa, garantindo que a saúde dos participantes não seja colocada em risco. Por fim, o estudo deve ser definido como duplo ou triplo-cego. Num estudo duplo-cego, nem o paciente nem o investigador sabem quem pertence ao grupo de controlo (recebe *placebo* ou a terapêutica convencional) ou ao grupo do novo tratamento. No estudo triplo-cego a pessoa responsável pela análise estatística desconhece se o paciente está no grupo de controlo ou no grupo do novo tratamento. No final da análise são revelados os procedimentos de cada grupo, havendo um grupo externo que acompanha os resultados de forma a identificar situações que levem à eventual modificação do estudo. (Levy, 2010)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Desta forma, podemos salientar que os ensaios clínicos são a forma mais rápida e segura para desenvolver novos tratamentos bem como para testar novas utilizações da medicação já comercializada. (Levy, 2010)

Neste sentido é muito importante que Portugal tenha a oportunidade de participar nestes projetos, sendo o contributo dos investigadores e toda a sua equipa essencial para o sucesso e continuidade dos mesmos. (Levy, 2010)

De um modo geral, a fase clínica do desenvolvimento de novos medicamentos contempla Ensaios Clínicos de fase I a IV, que são conduzidos de forma sequencial e de acordo com objetivos bem definidos. (www.apifarma.pt, 2011)

De acordo com a Lei n.º 46/2004 de 19 de Agosto que regula a realização de ensaios clínicos em Portugal um ensaio ou ensaio clínico traduz “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis que um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia”. Os ensaios clínicos envolvem questões éticas e alguns riscos, e o seu impacto nos doentes envolvidos deve ser criteriosamente avaliado. Os responsáveis pelo planeamento e condução de um ensaio clínico devem avaliar cuidadosamente se os potenciais benefícios resultantes da participação dos doentes se sobrepõem a qualquer risco que a investigação possa envolver. (www.roche.com, 2011)

Cada uma das fases de um ensaio clínico tem como base os resultados da fase anterior. Para que o medicamento possa ser avaliado numa fase seguinte, os resultados da fase anterior têm de demonstrar um perfil de segurança aceitável, ou seja, que a segurança dos doentes não esteja comprometida e que o novo fármaco mantenha intactas as suas potencialidades como terapêutica potencialmente diferenciadora. De uma forma geral, cada etapa deste estudo envolve um número crescente de doentes. (www.apifarma.pt, 2011)

Independentemente do tipo de medicamento estudado ou do país em que as pesquisas ocorrem – na maior parte das vezes em diversos países concomitantemente – os estudos

clínicos são conduzidos de acordo com as leis e regulamentos aplicáveis, bem com as Boas Práticas Clínicas reconhecidas em cada local. (Levy, 2010)

É importante esclarecer que, durante os últimos anos, o número de estudos clínicos exigidos para o registo de um novo medicamento tem aumentado bastante. Da mesma forma são exigidos cada vez mais participantes nos estudos, de modo a garantir a melhor tolerabilidade do novo medicamento. (Levy, 2010)

Os princípios para a realização de estudos clínicos são estabelecidos por documentos e convenções reconhecidos internacionalmente, tais como a Declaração de *Helsinki* e as Directrizes para Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização, os quais são endossados por organismos legislativos como a FDA e a EMA. (Levy, 2010)

Cada pesquisa clínica é acompanhada por um comité (DSMB – *Data and Safety Monitoring Board*) que revê as informações reunidas pelo estudo, enquanto este está a decorrer, de forma a assegurar que os participantes não estão expostos a riscos desnecessários. Um DSMB pode recomendar a interrupção da pesquisa devido a questões de segurança ou concluir que o objetivo do estudo já foi atingido. (Levy, 2010)

Os participantes de um ensaio clínico têm a possibilidade de aceder a medicamentos inovadores, em fase de investigação, antes de estes estarem disponíveis para o público em geral, tendo assim um papel mais ativo nos seus cuidados de saúde. Ao participarem nestes projectos de investigação estão a ajudar os investigadores a chegarem mais perto de uma cura, contribuindo para o desenvolvimento de moléculas inovadoras e melhoria da qualidade de vida de todos aqueles que sofrem ou que venham a sofrer da mesma doença. (Levy, 2010)

1.1) Tipos de Ensaio Clínicos

Os ensaios clínicos apresentam diferentes desenhos consoante os objetivos e as metodologias definidas. Seguem-se algumas definições mais comuns:

Ensaio Clínico Multicêntrico: estudo realizado de acordo com um único protocolo, em mais de um centro de ensaio e, conseqüentemente, por mais de um investigador principal.

Ensaio Clínico Multicêntrico Multinacional: estudo realizado de acordo com um único protocolo, em mais de um centro de ensaio e em mais do que um país.

Ensaio Clínico Aberto: estudo em que tanto o investigador como o doente sabem qual a medicação que está a ser administrada.

Ensaio Clínico em Ocultação Simples: estudo em que o investigador sabe que tratamento o doente está a receber, mas o doente não tem acesso a essa informação.

Ensaio Clínico em Dupla Ocultação: estudo em que nem o doente nem o investigador sabem que tratamento o doente está a receber.

Ensaio Comparativo: estudo em que o medicamento em investigação é comparado com outra medicação que pode ser um medicamento ativo ou placebo. (Levy, 2010)

1.2) Fases de um Ensaio Clínico

1.2.1) Fase I

O objetivo principal desta fase é descobrir se o fármaco é seguro em humanos e dar início à realização de testes clínicos em pequenos grupos de voluntários saudáveis. (www.innovation.org, 2011)

Os ensaios clínicos de fase I são os primeiros estudos a serem conduzidos em seres humanos, normalmente num número reduzido de voluntários saudáveis (20-100). Estes têm como objetivo proceder à avaliação inicial da segurança e tolerabilidade do novo medicamento, bem como o perfil farmacocinético – Como é que o fármaco é absorvido? Como é metabolizado e eliminado do corpo humano? e farmacodinâmico – O fármaco causa efeitos secundários? Produz efeitos indesejáveis? (www.innovation.org, 2011)

Embora possam ser recolhidos alguns dados de eficácia durante esta fase, a avaliação da eficácia não é o objetivo principal desta etapa. Normalmente são realizados em voluntários saudáveis, no entanto podem ser conduzidos em doentes com patologias graves tais como doenças oncológicas ou SIDA. (www.roche.com/index.htm, 2011)

Os estudos de fase I levam, em média alguns meses e apenas 70% dos compostos passam à etapa seguinte, na qual se começa a testar a eficácia do medicamento. (Levy, 2010)

1.2.2) Fase II

O objetivo principal desta etapa é testar o candidato a fármaco num pequeno grupo de pacientes. (www.innovation.org, 2011)

A fase II dos ensaios clínicos têm como objetivo avaliar a eficácia terapêutica de um novo medicamento em doentes com a doença em estudo, analisando simultaneamente a sua segurança. (www.roche.com, 2011) Explora-se a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos, bem como riscos associados a este novo fármaco. (www.innovation.org, 2011) Nesta etapa recorre-se a um número limitado de doentes voluntários (100 a 500) após uma seleção rigorosa dos mesmos, durante aproximadamente 2 anos. (www.apifarma.pt, 2011)

Durante a fase II os investigadores debatem-se com a resposta a perguntas como: O novo fármaco funciona através do mecanismo esperado? O novo fármaco melhora a doença em estudo? (www.innovation.org, 2011)

No fim desta etapa confirma-se se o novo medicamento tem o efeito terapêutico desejado e avalia-se a sua toxicidade. Também é selecionada a dose e a frequência de administração do novo medicamento a ser utilizado nos ensaios de fase III. (www.roche.com, 2011)

Na maior parte das vezes estes estudos são randomizados (os pacientes são distribuídos aleatoriamente entre os grupos) e duplos-cegos. Ou seja, os pacientes são divididos em dois grupos, um dos quais tomará o medicamento em estudo e o outro fará parte de um grupo de controlo com *placebo*. Nem os pacientes nem os investigadores sabem qual é o grupo que está a receber o novo tratamento. Através da comparação dos resultados verifica-se se o candidato a medicamento é eficaz e se este é bem tolerado. (Levy, 2010)

1.2.3) Fase III

O objectivo principal desta fase é testar o fármaco em grandes grupos de pacientes de forma a demonstrar a sua segurança e eficácia. (www.innovation.org, 2011)

Os ensaios clínicos de fase III são necessários para demonstrar a segurança, eficácia e benefício terapêutico de um novo medicamento por comparação com um medicamento padrão e/ou *placebo*. É nesta fase que aproximadamente 10% dos possíveis medicamentos falham. A fase III é de extrema importância, uma vez que esta é

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

necessária para a submissão às Autoridades Regulamentares do pedido de AIM. Nestes ensaios estão envolvidos entre 1000 a 5000 doentes voluntários. (www.apifarma.pt, 2011)

Esta etapa leva entre dois a quatro anos e, como resultado, entre 70% e 90% dos medicamentos que chegam a esta fase para serem testados são considerados eficazes, seguros e toleráveis, permitindo às companhias farmacêuticas iniciar o processo de registo do novo medicamento junto das autoridades reguladoras. (Levy, 2010)

Apenas um terço dos medicamentos testados completam com sucesso as fases I e II, estando apto a iniciar a fase II, em que é avaliado um grande número de pacientes. (Levy, 2010)

Durante a fase III, a partir dos pacientes envolvidos, geram-se dados estatísticos sobre a segurança, eficácia e relação risco/benefício deste novo medicamento. Obtém-se também as instruções de utilização que asseguram um uso apropriado do medicamento (potenciais interações com outros fármacos). (www.innovation.org, 2011)

Na fase III são utilizados estudos comparativos, geralmente multi-cêntricos, ou seja realizados de acordo com um único protocolo, em mais de um centro de ensaio e, conseqüentemente, por mais de um investigador principal. (www.roche.com/index.htm, 2011)

Os ensaios de fase III são os mais caros e longos, uma vez que participam diversos grupos de pacientes de todas as partes do mundo. (www.innovation.org, 2011)

Ao longo da fase III (bem como nas fases I e II), os investigadores conduzem muitos outros estudos, incluindo planos para uma produção em larga escala e a preparação do complexo formulário que necessita de ser aprovado. (www.innovation.org, 2011)

Passar de uma produção em pequena escala para uma em grande escala envolve um grande comprometimento das várias entidades em questão. Em muitos casos, as companhias têm que construir novas instalações de produção ou melhorar as que já possuem uma vez que este processo varia de fármaco para fármaco. (www.innovation.org, 2011)

1.2.4) Fase IV

Após as três fases básicas da pesquisa clínica e aprovação do novo medicamento, os laboratórios dão seguimento aos estudos e entram na chamada fase IV, ou fase pós-marketing. (Levy, 2010)

A fase IV é útil para monitorizar riscos e benefícios a longo prazo, para comparar o perfil de novos medicamentos com aqueles já disponíveis no mercado ou ainda para estudar novas indicações para o produto. (Levy, 2010)

A fase IV - farmacovigilância -, realizada após a obtenção da AIM, e a qual está relacionada com a indicação aprovada, é importante para a otimização do uso do medicamento, nomeadamente a avaliação de interações medicamentosas adicionais, avaliação da dose-resposta, deteção de reações adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas. Deste modo, os ensaios clínicos de fase IV permitem estudar os riscos e os benefícios de um determinado medicamento ao longo de um maior período de tempo e num maior número de doentes. (www.roche.com, 2011)

Após a obtenção da AIM, os medicamentos são sujeitos a processo de avaliação fármaco-económica antes de estarem disponíveis para prescrição e dispensa aos doentes com financiamento público. Em Portugal, esta avaliação consiste na decisão de comparticipação para medicamentos de ambulatório e na avaliação prévia para a autorização de utilização hospitalar. (Levy, 2010)

A investigação de um novo medicamento continua mesmo após aprovação. À medida que aumenta o número de pacientes que utilizam o fármaco, continua a monitorização por parte das companhias. Periodicamente são enviados relatórios que incluem os efeitos adversos denunciados. (www.innovation.org, 2011)

Desta forma, os ensaios de fase IV avaliam a segurança a longo termo ou como o novo medicamento afecta um subgrupo específico de pacientes. (www.innovation.org, 2011)

1.3) Direitos e deveres como participante de um Ensaio Clínico

Os códigos éticos e legais que regem a prática da Medicina assim como as normas de Boas Práticas Clínicas aplicam-se a todos os ensaios clínicos. Em qualquer ensaio clínico a equipa de investigação é responsável por se certificar que os doentes participantes recebem toda a informação necessária de modo a poder tomar uma decisão

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

consciente sobre a sua participação. No entanto, os doentes e seus familiares ou representantes legais também têm certas responsabilidades enquanto participantes envolvidos num ensaio clínico, que devem ser cumpridas de modo a não comprometer os resultados da investigação e, acima de tudo, a sua segurança e saúde. (Levy, 2010)

Como participante num ensaio clínico tenho o direito de:

- Ser tratado com respeito;
- Fazer perguntas e obter respostas satisfatórias antes e durante a minha participação no estudo;
- Receber informação sobre a investigação clínica em geral e/ou sobre um ensaio clínico específico numa linguagem adequada;
- Ter o tempo necessário para decidir se aceito ou não participar no ensaio clínico ou se quero continuar a participar no mesmo;
- Tomar as minhas próprias decisões sobre a minha saúde e os meus tratamentos;
- Recusar qualquer teste, medicação ou procedimento;
- Desistir da minha participação no ensaio clínico quando assim o entender;
- Saber que os meus dados e informações pessoais estão em segurança e são mantidos confidenciais;
- Saber quando é que a confidencialidade absoluta não pode ser mantida e quais são os procedimentos a seguir nestas situações. (Levy, 2010)

Como participante num ensaio clínico tenho o dever de:

- Tomar uma decisão informada sobre a minha participação ou não num ensaio clínico;
- Discutir a minha participação junto dos meus familiares ou do meu médico de família;
- Fazer perguntas sobre qualquer aspeto que não esteja completamente esclarecido;
- Saber o que é esperado de mim enquanto participante num ensaio clínico;
- Comparecer às consultas do ensaio clínico e avisar atempadamente o médico responsável sempre que não me seja possível comparecer a uma consulta;
- Seguir rigorosamente todas as indicações dadas pelo médico do estudo e sua equipa;

- Manter o médico do estudo informado sobre qualquer alteração que sofra no decorrer do estudo;
- Fornecer informações o mais completas possíveis, de acordo com os meus conhecimentos, sobre a minha condição médica, passada e presente, hospitalizações anteriores, medicação que faço ou que já fiz, alergias e cirurgias a que tenha sido submetido. (Levy, 2010)

Todos os voluntários de um estudo clínico devem ser adequadamente informados sobre os potenciais riscos e benefícios dos procedimentos ou tratamentos alternativos, natureza e duração da pesquisa. Devem ainda ter o direito assegurado de que todas as suas dúvidas serão esclarecidas por um profissional da saúde qualificado. Após conhecer estes factos, cada voluntário que concordar em participar do estudo deve assinar um documento – termo de conhecimento informado – atestando a sua plena compreensão e a sua livre decisão de participação. (Levy, 2010)

1.4) Potenciais benefícios e riscos decorrentes da participação num Ensaio Clínico

Qualquer pessoa que esteja a ponderar participar num ensaio clínico deverá saber que existem benefícios e riscos associados à sua participação.

Potenciais benefícios:

- Ter um papel ativo na sua saúde;
- Acesso a novos tratamentos antes de estarem disponíveis comercialmente;
- Acompanhamento médico regular por uma equipa médica qualificada para exercer a actividade de investigação;
- Contribuir para a investigação clínica. (Levy, 2010)

Ao participar num ensaio clínico, os riscos que poderá correr dependem muito do tratamento que está a ser estudado sendo que o médico responsável deverá comunicar aos candidatos todos os riscos já conhecidos. (Levy, 2010)

Possíveis riscos:

- Poderão ocorrer efeitos secundários desagradáveis, mais ou menos graves, esperados ou não, devido ao novo tratamento;

- O novo tratamento poderá não funcionar consigo ou mostrar-se menos eficaz que o tratamento já existente;
- O fato de estar a participar num ensaio clínico poderá ocupar-lhe mais tempo que o habitual, devido às deslocações normalmente mais frequentes ao hospital para as consultas de seguimento. (Levy, 2010)

É também importante referir que em grande parte dos ensaios clínicos, os diferentes tratamentos são atribuídos aos doentes de forma aleatória e nem os doentes nem o médico poderão escolher qual o tratamento que cada participante receberá. (Levy, 2010)

1.5) Equipa de investigação

A equipa de investigação que participa num ensaio clínico é composta geralmente por médicos, enfermeiros e farmacêuticos qualificados para o exercício da atividade de investigação. Este grupo acompanha os participantes durante todo o período do ensaio clínico, tendo o conhecimento detalhado de todo o processo e estando preparado para responder a todas as questões. (Levy, 2010)

No final do ensaio clínico, médicos e especialista em bioestatística, analisam os resultados globalmente. Estes serão publicados em revistas médicas e apresentados em reuniões científicas, para que outras pessoas possam tomar conhecimento dos mesmos. (Levy, 2010)

VII. Processo de Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia

Para que um medicamento seja colocado no mercado, é necessário que o Infarmed ou EMA concedam uma autorização para o efeito, a AIM. (www.infarmed.pt, 2011)

De forma a manter-se sempre atualizado, o medicamento sofre modificações ao longo do tempo. Estas alterações têm que ser autorizadas e seguem procedimentos padronizados, denominados de Alterações aos Termos da AIM. (www.infarmed.pt, 2011)

1. Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado

A aprovação de medicamentos em Portugal rege-se pelas normas e procedimentos que compõem o sistema europeu de avaliação de medicamentos e dispositivos médicos.

O sistema Europeu compreende quatro procedimentos para concessão de AIM de um medicamento em mais do que um Estado-membro:

Procedimento centralizado: a AIM é válida em todos os Estados-membros da União Europeia e o pedido de AIM é gerido pela EMA. No seu âmbito funciona um comité científico de peritos (CHMP) nomeados por cada Estado-membro. É selecionado um perito relator e um co-relator que realizam uma avaliação independente e no final elaboram um relatório. Este é aprovado pelo comité científico, e com base nele a Comissão Europeia toma uma decisão que será publicada no site da Comissão Europeia. (www.infarmed.pt, 2011)

Procedimento de Reconhecimento Mútuo: é baseado nas decisões Nacionais já existentes. A primeira etapa é a obtenção da AIM num Estado-membro da União Europeia. Este Estado-membro avalia e aprova o medicamento internamente, sendo esta autorização a base do pedido a submeter noutros Estados-membros. (www.infarmed.pt, 2011)

Procedimento Descentralizado: pode ser utilizado apenas quando o medicamento em causa não possui AIM em nenhum Estado-membro. Apesar do pedido ser submetido em vários Estados-membros simultaneamente, um deles será o Estado-membro de referência. O Estado escolhido elaborará um relatório de avaliação sobre o qual todos os Estados-membros comentarão e será alvo de atualização sempre que seja necessário. (www.infarmed.pt, 2011)

Procedimento Nacional: é escolhido sempre que se pretenda que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado de um Estado-membro. (www.infarmed.pt, 2011)

2. Aviso às partes interessadas (NTA)

O *Notice to Applicants* (NTA) é elaborado e atualizado pela Comissão Europeia, em conjunto com as autoridades competentes dos Estados-membros e Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos. Esta publicação representa uma posição harmonizada da Comissão Europeia, Estados-membros e EMA.

O NTA (Volume 2 da publicação *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*) está dividido em três partes:

- Volume 2A: procedimentos para Autorização de Introdução no Mercado;
- Volume 2B: apresentação e conteúdo do Dossier de Pedido;
- Volume 2C: Normas regulamentares. (www.infarmed.pt, 2011)

3. Submissão do Pedido de Autorização de Introdução no Mercado

A partir de 12 de Dezembro de 2010, para pedidos de Introdução no Mercado, submetidos pelos procedimentos: nacional, de reconhecimento mútuo e descentralizado, apenas são permitidos os seguintes formatos de submissão de documentos: eCTD (*electronic Common Technical Document*) e NeeS (*Non eCTD electronic Submission*). (www.infarmed.pt, 2011)

São adotadas as normas relativas ao eCTD e ao NeeS, definidas no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização dos Medicamentos de Uso Humano (ICH) e Agência Europeia de Medicamentos, através do *Telematics Implementation Group for electronic submission and ICH Implementation* (TIGes). (www.infarmed.pt, 2011)

Toda a documentação submetida deve respeitar as normas em vigor para os formatos definidos, nomeadamente quanto aos tipos de ficheiros que podem ser utilizados.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM), o folheto informativo e a rotulagem, adicionalmente, são submetidos em formato *Word*.

A partir da data de publicação da Deliberação N°102/CD/2010 de 01 de Julho, deixa de ser obrigatória a apresentação do módulo 1 em papel, bastando ser apresentados os documentos que carecem de assinatura, designadamente:

- a) Requerimento;
- b) Módulo 1.2 (formulário do pedido completo assinado, excluindo os seus anexos).
(www.infarmed.pt, 2011)

A partir de 1 de Janeiro de 2012, só será aceite a submissão de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado no formato eCTD.

As disposições acima mencionadas são aplicáveis aos novos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado, submetidos pelos procedimentos: nacional, de reconhecimento mútuo e descentralizado, recomendando-se igualmente que sejam consideradas para submissões efectuadas após a AIM. (www.infarmed.pt, 2011)

4. Renovações da Autorização de Introdução no Mercado

Na renovação é feita uma análise global dos dados dos vários Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) submetidos, que sumariam os dados de segurança do medicamento. É verificado se a relação entre o benefício da utilização do medicamento relativamente aos riscos a ele associados continua a ser favorável e, assim, se deve manter a AIM. (www.infarmed.pt, 2011)

i) Renovação da Autorização de Introdução no Mercado pelo Procedimento Nacional

A segurança da utilização do medicamento é continuamente monitorizada, e periodicamente o titular da AIM tem que submeter ao Infarmed, para avaliação, RPS, que coligem e analisam toda a informação recolhida a partir do grupo de utilizadores. (www.infarmed.pt, 2011)

VIII. Fracassos no desenvolvimento de Novos Medicamentos

O desenvolvimento de novos fármacos é uma atividade eminentemente pluridisciplinar que requer a participação de especialistas de numerosas áreas como a Química Farmacêutica, a Farmacologia Experimental e Clínica, a Química Analítica, a Bioquímica, a Biologia Molecular, a Microbiologia, a Imunologia, Engenharia de Materiais, a Genética, Toxicologia, Informática, Biométrica, Farmacovigilância e a Medicina em todas as suas especialidades. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Desde o desenho de uma molécula à sua transformação num medicamento há um longo percurso, sendo fundamental demonstrar a sua eficácia e segurança. Numerosos candidatos ficam pelo caminho, e várias são as razões que contribuem para este facto: falta de atividade, não possuir uma janela terapêutica suficientemente ampla para garantir a sua maneabilidade, apresentar uma toxicidade não aceitável, possuir um perfil metabólico suscetível de interagir com fármacos de grupos terapêuticos relevantes e não ter um perfil biofarmacêutico adequado. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

Em 1991, as principais causas do fracasso no desenvolvimento de fármacos foram atribuídas à falta de propriedades farmacocinéticas adequadas, à dificuldade em demonstrar eficácia, aos efeitos tóxicos demonstrados em ensaios pré-clínicos e a uma segurança inadequada nos ensaios clínicos.

Na actualidade, o principal motivo para o fracasso no desenvolvimento atribui-se à falta de eficácia seguida da toxicidade em ensaios pré-clínicos, ao duvidoso valor comercial e a uma segurança inadequada em ensaios clínicos.

As percentagens relativas ao fracasso deste processo, devem-se às propriedades farmacocinéticas inadequadas que o produto possui, passando de 40% para 10% num período de 10 anos. A que se deve esta descida tão notória? sem qualquer dúvida, ao reconhecimento do papel da farmacocinética e da biofarmácia no desenvolvimento dos medicamentos. (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2010)

IX. Que medicamentos são previsíveis nos próximos anos?

Considerando que o processo de desenvolvimento de um medicamento demora habitualmente mais de 10 anos, é possível prever, a partir da análise dos produtos em fase de desenvolvimento nas companhias farmacêuticas e de biotecnologia, quais os medicamentos que, se tudo correr de forma positiva, teremos no mercado dentro de alguns anos. (Macedo, 2010)

Em Abril de 2010, estavam registados na base de dados de estudos clínicos, 25.119 ensaios clínicos ativos, com centros nos cinco continentes. A sua distribuição é assimétrica, estando a maioria dos ensaios a decorrer nos Estados Unidos e Europa. (Macedo, 2010)

Em 2008, os tratamentos no domínio da oncologia ocupavam, tal como no ano anterior, os dois primeiros lugares do *ranking* em termos de número de novos produtos em fase de desenvolvimento. (Macedo, 2010)

Posição 2008	Área de Tratamento	N.º de Produtos 2008
1	Oncologia	1373
2	Oncologia, imunológicos	771
3	Diabetes	503
4	Analgésicos	450
5	Vacinas	414
6	Anti-inflamatórios	356
7	Cardiovascular	354
8	Cognição	321
9	Doença Inflamatória do Intestino	313
10	Asma	313

Tabela 9. Número de produtos em desenvolvimento por área terapêutica. (adaptado de Macedo, 2010)

Conclusão

“Como nascem os Novos Medicamentos?”, título de um dos livros em que se baseou esta pesquisa, questiona todo o processo de criação de um fármaco.

A forma como cada comprimido, xarope, supositório, cápsula entre outros alcançou a atual apresentação e composição foi evoluindo ao longo dos tempos. A base de todo este conhecimento reside nas plantas medicinais que durante muitos anos foram objeto de estudo de vários povos.

A extração dos princípios ativos presentes nas plantas e incorporação nas formas farmacêuticas habituais deu origem aos primeiros medicamentos no século XIX. Ensaio ao acaso, planejamento racional e modelação molecular são alguns dos exemplos que permitem afirmar que todo o processo de desenvolvimento de novos medicamentos foi evoluindo ao longo do tempo.

A Indústria Farmacêutica é um dos setores mais inovadores da economia e todo o processo de I&D envolve etapas desde pesquisa básica até ensaios clínicos em grande escala.

Nos últimos anos verificaram-se modificações significativas no modelo usual de I&D devido à crescente pressão de custos sobre as empresas farmacêuticas. Este fato, juntamente com o aumento e diversificação dos produtos em *pipeline*, tem levado as companhias a terceirizarem etapas do desenvolvimento de novos medicamentos.

Todo o processo de descoberta e desenvolvimento de um novo medicamento pode ser dividido em seis etapas: identificação do composto ativo, pesquisa de potenciais farmacóforos, otimização do farmacóforo, proposta do candidato a ser desenvolvido, desenvolvimento pré-clínico e clínico. Ao longo das várias fases pretende-se demonstrar a eficácia terapêutica desta nova substância.

Identificação do composto potencialmente ativo: uma vez entendida a causa de determinada doença, os investigadores selecionam um potencial alvo para o novo medicamento.

Pesquisa de potenciais farmacóforos: procura de um farmacóforo que possa atuar no alvo pré-determinado de forma a alterar o percurso da doença

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Otimização do farmacóforo: modificação do farmacóforo de forma a tornar-se mais eficaz e seguro.

Proposta do candidato a ser desenvolvido: atribuição do nome de candidato ao composto que melhor cumpre as condições definidas no início do projeto.

Desenvolvimento pré-clínico: testes realizados em laboratório e em animais de modo a determinar se o fármaco é seguro para ser utilizado em humanos.

Desenvolvimento clínico: divide-se em quatro fases e engloba todos os estudos realizados em humanos.

Fase	Objetivos	Número de participantes	% de produtos aprovados em cada uma das fases
I	Definição do perfil de segurança.	20-100 Voluntários saudáveis	70%
II	Ampliação da avaliação do perfil de segurança. Determinação da frequência de administração e posologia. Avaliação inicial da eficácia. Avaliação de interações e fatores que afetam o uso do novo medicamento.	200-500 Voluntários doentes	33%
III	Aplicação da avaliação da eficácia do novo medicamento em comparação com o tratamento padrão ou <i>placebo</i> . Ampliação da avaliação do perfil de segurança, interações e fatores que afetam o uso do novo fármaco.	1000-5000 Voluntários doentes	25% a 30%
IV	Identificação de efeitos adversos relacionados com o uso prolongado e interações medicamentosas.	-	-

Tabela 10. Fases de um ensaio clínico. (adaptado de Castro, 2006)

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Uma vez ultrapassadas as fases anteriormente referidas dá-se lugar à tentativa de introdução do novo medicamento no mercado. No caso Português, é necessário que o Infarmed ou a EMA conceda a AIM.

A questão da avaliação farmacoeconómica, para introdução hospitalar e/ou comparticipação, é diversa e complexa, não sendo objeto deste trabalho. No entanto, parte da solução para os problemas de gastos com a saúde que estamos a viver, passa pela correta avaliação farmacoeconómica dos medicamentos e/ou dispositivos médicos comercializados.

Apesar de uma aparência simplificada, o percurso do Medicamento é tudo menos facilitado.

Bibliografia

Albuquerque, U. e Hanazaki, N. (2006). As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas, *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Vol 16, pp 678-689.

Alves *et alli* (1995). *Tecnologia Farmacêutica Vol. 1*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Amaral, P. (2003). Química Combinatória: moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Vol. 39, Nº 4.

Apifarma Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.apifarma.pt/>>. [Consultado em 10/05/2011].

Barros, L. (2008). *Composição fitoquímica e bioactividade de flores de espécies medicinais tradicionalmente usadas no Nordeste de Portugal*. Instituto Politécnico de Bragança.

Bernardes, L. *et alli* (2003). Introdução à modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química, *Revista Química Nova*, Vol 26, Nº 3, pp 428-438.

Caetano, B. (2006). Comportamento térmico de alguns fármacos e medicamentos, *Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*, vol. 27, Nº 2, pp 151-155.

Calixto, J. e Siqueira, J. (2008). Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafios, *Gazeta Médica da Bahia*, 78 (Suplemento 1), pp 98-106.

Carvalho, L. (2007). *Inovação e I&D na Indústria Farmacêutica Portuguesa: Caso BIAL*. Porto, Faculdade de Economia.

Castro, M. *et alli* (2006). Pesquisa Clínica e Farmacovigilância, *Prática Hospitalar*, Ano VIII, Vol 44.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2010). *El Medicamento y la Industria Farmacéutica: Del diseño molecular a la farmacia*. Madrid, BGA Asesores.

Cunha, A. (2005). *Farmacognosia e Fitoquímica*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Decreto-Lei 176/2006 de 30 de Agosto. Diário da Republica n.º 167 – I Série. Ministério da Saúde, Lisboa.

Elisabetsky, E. (2003). *Etnofarmacologia*. Sociedade Internacional de Etnofarmacologia.

Ferreira, F. *et alli* (2009). Fármacos: Do Desenvolvimento à Retirada do Mercado, *Revista Eletrônica de Farmácia*, VI (1), pp 14-24.

Golan, D. (2009). *Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia*. Brasil, Editora Guanabara Koogan S.A. Infarmed Home Page. [Em linha]. Disponível em <www.infarmed.pt>. [Consultado em 25/09/2011]

Elisabetsky, E. (2003). *Etnofarmacologia*. Sociedade Internacional de Etnofarmacologia.

Ferreira, F. *et alli* (2009). Fármacos: Do Desenvolvimento à Retirada do Mercado, *Revista Eletrônica de Farmácia*, VI (1), pp 14-24.

Golan, D. (2009). *Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia*. Brasil, Editora Guanabara Koogan S.A. Infarmed Home Page. [Em linha]. Disponível em <www.infarmed.pt>. [Consultado em 25/09/2011].

Innovation.org Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.innovation.org/>>. [Consultado em 20/03/2011].

Iupac Gold Book Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://goldbook.iupac.org/D01709.html>>. [Consultado em 12/09/2011].

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Levy, M. (2010). *Pesquisa Clínica: Da molécula ao Mercado*. [Em linha]. Disponível em <<http://pontojuridico.com/modules.php?name=News&file=article&sid=64/>>. [Consultado em 10/08/2011],

Lima, L. (2007). Modern Medicinal Chemistry: challenges and Brazilian contribution, *Revista Química Nova*, vol.30, Nº 6, pp 1456-1468.

Macedo, A. e Reis, A. (2010). *Como nascem os medicamentos*. Lisboa, Edições Sílabo. Novartis Home Page. [Em linha]. Disponível em <www.novartis.com>. [Consultado em 10/06/2011].

Pereira, D. (2007). Importância do Metabolismo no Planeamento de Fármacos, *Revista Química Nova*, Vol 30 Nº 1, pp 171-177.

Pieron, J. *et alli* (2009). *Terciarização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil*. Rio de Janeiro, BNDES Setorial.

Point Cross Development Guide Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www1.pointcross.com/source/ddg/index.html>>. [Consultado em 30/09/2011].

Rocco, P. *et alli* (2010). LASSBio-596: da descoberta aos ensaios pré-clínicos, *Revista Virtual de Química*, 2 (1), pp 10-27.

Roche Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.roche.com/index.htm/>>. [Consultado em 20/03/2011].

Sa, V. e Villanova, J. (2009). *Excipientes: Guia Prático para padronização 2ª Edição*. Brasil, Edições Pharmabooks.

Stapleton, M. (1997). Sir James Black and propranolol. The role of the Basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology, *Tex Heart Inst J.*, 24(4), pp 336-342.

O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia

Supercomputing Facility for Bioinformatics & Computational Biology, IIT Delhi Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.scfbio-iitd.res.in/tutorial/drugdiscovery.htm/>>. [Consultado em 20/09/2011].

The Full Wiki Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.thefullwiki.org/>>. [Consultado em 10/09/2011].

Tonkens, R. (2005). An Overview of the Drug Development Process, *The Physician Executive*, May-June, pp151-185.