

## 14. Descoberta e Desenvolvimento de fármacos

F. Noël, novembro 2019

O longo e custoso caminho (DiMasi e cols., 2016) a ser percorrido até ter um novo medicamento aprovado pelo órgão regulatório responsável (*e.g.* FDA nos Estados Unidos da América e ANVISA no Brasil) é geralmente dividido em duas fases (Blass, 2015): a fase de Descoberta (*Drug Discovery*), às vezes chamada de fase de Pesquisa (*Research*), e a fase de Desenvolvimento de fármaco (*Drug Development*).

Considerando o caso dos fármacos tradicionais (pequenas entidades moleculares), e não dos biofármacos, a fase de **DESCOBERTA** envolve todas as etapas necessárias para a obtenção de um candidato a fármaco pronto para ser submetido aos estudos clínicos (vide definições de substância ativa (*hit*), protótipo (*lead compound*) e candidato a fármaco (*drug candidate*) em [https://972c79b9-88a6-4c76-8371-6ef7d9697103.filesusr.com/ugd/e98ddc\\_9ff78fc7faea42159b2e4cbd59945df6.pdf](https://972c79b9-88a6-4c76-8371-6ef7d9697103.filesusr.com/ugd/e98ddc_9ff78fc7faea42159b2e4cbd59945df6.pdf) ). No caso da estratégia alvo-dirigido (*target-based drug discovery*), esta fase de descoberta inicia-se com a identificação de um alvo molecular para o qual se buscará inicialmente várias substâncias ativas (*hits*), geralmente através de um processo de triagem de alto rendimento (*HTS, high throughput screening*). A fase de descoberta de novo fármaco prossegue com a obtenção de alguns protótipos que após otimização fornecem um candidato a fármaco. Nota-se que o mesmo desfecho pode ser obtido através da estratégia de avaliação fenotípica (*phenotypic drug discovery*), que se inicia diretamente pela identificação de substâncias ativas sem premissa de qual seria o(s) alvo(s) molecular(es) (Swinney & Anthony, 2011; Mullard, 2015). A fase de descoberta de medicamentos também é chamada de fase "pré-clínica" e consiste em estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, incluindo estudos de farmacologia e toxicidade em animais (Blass, 2015)

Por outro lado, a fase de **DESENVOLVIMENTO** envolve os estudos clínicos, fases 1, 2 e 3 (Blass, 2015), assim como os estudos não-clínicos, em animais, que são conduzidos simultaneamente: estudos de segurança subcrônica e crônica, estudos complementares de toxicologia reprodutiva, e estudos de carcinogenicidade (Andrade e cols., 2016). Portanto, podemos considerar que é o ponto de entrada em ensaios clínicos que separa as duas fases.

Estas definições são compatíveis com guidelines publicadas com apoio do NIH (Strovel e cols., 2016) e também com a visão da PhRMA, influente associação que representa as principais empresas inovadoras de pesquisa biofarmacêutica dos Estados Unidos da América ([https://cpb-us-e1.wpmucdn.com/sites.northwestern.edu/dist/8/665/files/2015/10/Drug\\_RD\\_Brochure-12e7vs6.pdf](https://cpb-us-e1.wpmucdn.com/sites.northwestern.edu/dist/8/665/files/2015/10/Drug_RD_Brochure-12e7vs6.pdf)).

Por outro lado, há de se mencionar que não há consenso sobre quando termina a fase de descoberta já que alguns autores consideram que estudos pré-clínicos como, por exemplo, de toxicidade em condições de Boas Práticas de Laboratório fazem parte do

que chamam de desenvolvimento pré-clínico. Após autorização do órgão regulatório, inicia-se a fase de desenvolvimento clínico, como visto acima.

## Referências

Andrade, E.L., Bento, A.F., Cavalli, J., Oliveira, S.K., Schwanke, R.C., Siqueira, J.M., Freitas, C.S., Marcon, R., Calixto, J.B. Non-clinical studies in the process of new drug development – Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 49(12): e5646, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165646>

Blass, B.E. -Chapter 1 - Drug Discovery and Development: An Overview of Modern Methods and Principles. Pp.1-34. In: *Basic Principles of Drug Discovery and Development*. ISBN 978-0-12-411508-8, 2015 Elsevier Inc., 2015. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411508-8.00001-3>

DiMasi, J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Economics* 47: 20–33, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>

Mullard, A. The phenotypic screening pendulum swings. *Nature Rev. Drug Discov.* 14: 807-809, 2015. <https://doi.org/10.1038/nrd4783>

Strovel J., Sittampalam S., Coussens N.P., Hughes M., Inglese J., Kurtz A., Andalibi A., Patton L., Austin C., Baltezor M., Beckloff M., Weingarten M, Weir S. Early Drug Discovery and Development Guidelines: For Academic Researchers, Collaborators, and Start-up Companies. Em: Sittampalam G.S., Grossman A., Brimacombe K., et al., editors. *Assay Guidance Manual* [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004-.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92015/?report=printable>

Publicado em 01/05/2012; última atualização em 01/07/2016.

Swinney, D. C. & Anthony, J. How were new medicines discovered? *Nature Rev. Drug Discov.* 10: 507–519, 2011. <https://doi.org/10.1038/nrd4336>