

Artigo

Os Novos Fármacos Aprovados em 2014 pelo Food Drug Administration: Análise do Relatório de 2015

Santos, W. C.; da Silva, F. C.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.*

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (4), 1535-1551. Data de publicação na Web: 11 de junho de 2015<http://www.uff.br/rvq>**The New Food and Drug Administration Approved Drugs in 2014: a 2015 Report Analysis**

Abstract: The CDER (Center for Drug & Evaluation and Research) from FDA (Food and Drug Administration) and Department of Health and Human Services of United States annually publishes a report that shows the last year approved drugs. The 2015 report highlighted the 41 new molecular entities (NMEs) approved in 2014. This paper aims the disclosure of that report and analyzes the chemical structures of NMEs.

Keywords: New molecules entities; Food and Drug Administration.

Resumo

O CDER (*Center for Drug & Evaluation and Research*) do FDA (*Food and Drug Administration*) e do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América publica anualmente um relatório no qual mostra quais foram os fármacos aprovados no ano anterior. No relatório de 2015 são destacadas as 41 novas entidades moleculares (NMEs) aprovadas em 2014. Este texto tem como objetivo a divulgação desse relatório e analisar as estruturas químicas das NMEs.

Palavras-chave: Novas entidades moleculares; Food and Drug Administration.

* Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ cegvito@vm.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20150083](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150083)

Os Novos Fármacos Aprovados em 2014 pelo *Food Drug Administration*: Análise do Relatório de 2015

Wilson C. Santos,^a Fernando C. da Silva,^b Angelo C. Pinto,^c Vitor F. Ferreira^{b,*}

^a Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde, Faculdade de Farmácia, Rua Mário Viana, 523, CEP 24241-000, Niterói, RJ, Brasil.

^b Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói, RJ, Brasil.

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Cidade Universitária, 21941-909, RJ, Brasil e Instituto Militar de Engenharia, Praia Vermelha, Urca, CEP 22290-270, RJ, Brasil.

* cegvito@vm.uff.br

Recebido em 3 de maio de 2015. Aceito para publicação em 11 de junho de 2015

1. Introdução
2. O Relatório
3. Conclusão

1. Introdução

A descoberta e o desenvolvimento de um fármaco inovador exigem vultosos investimentos e são de alto risco, porque somente uma, de cada 20 mil moléculas que alcançam os estudos pré-clínicos, consegue chegar ao mercado.^{1,2} Descobrir um “princípio ativo” – ou, mais tecnicamente, o insumo farmacêutico ativo (IFA) – passa por diversas fases até chegar ao medicamento que será prescrito pelo médico. São muitos anos de pesquisas e testes, que não raro ultrapassam o período de uma década (Figura 1). Por isso, essa atividade fica quase que limitada às grandes companhias farmacêuticas transnacionais, as chamadas

big-pharmas.³

Os interesses econômicos das grandes corporações farmacêuticas as levam a priorizar as pesquisas e o desenvolvimento de novos fármacos para doenças de interesse dos países mais desenvolvidos, principalmente as doenças ditas crônicas, aquelas que requerem tratamento contínuo. Como consequência, as investigações sobre terapias biológicas inovadoras avançaram significativamente para o diagnóstico e o tratamento de doenças na área da oncologia, doenças autoimunes, inflamação e doenças neurológicas. Mas, mesmo uma única molécula das aproximadas 20.000 que chegam aos estudos pré-clínicos, pode garantir retorno financeiro as *big-pharmas* descobridoras dos novos fármacos.¹

Para se chegar a um novo fármaco é preciso descobrir ou desenvolver um protótipo. Várias são as abordagens para se conseguir esse protótipo, entre as quais se incluem o estudo dos mecanismos de ação e interação fármaco-receptor; planejamento

molecular baseado na estrutura do biorreceptor ou sítio-alvo. Em seguida, é necessária a otimização do protótipo, estudos de toxicidade; ensaios pré-clínicos, ensaios clínicos, e finalmente o fármaco.^{2,4}

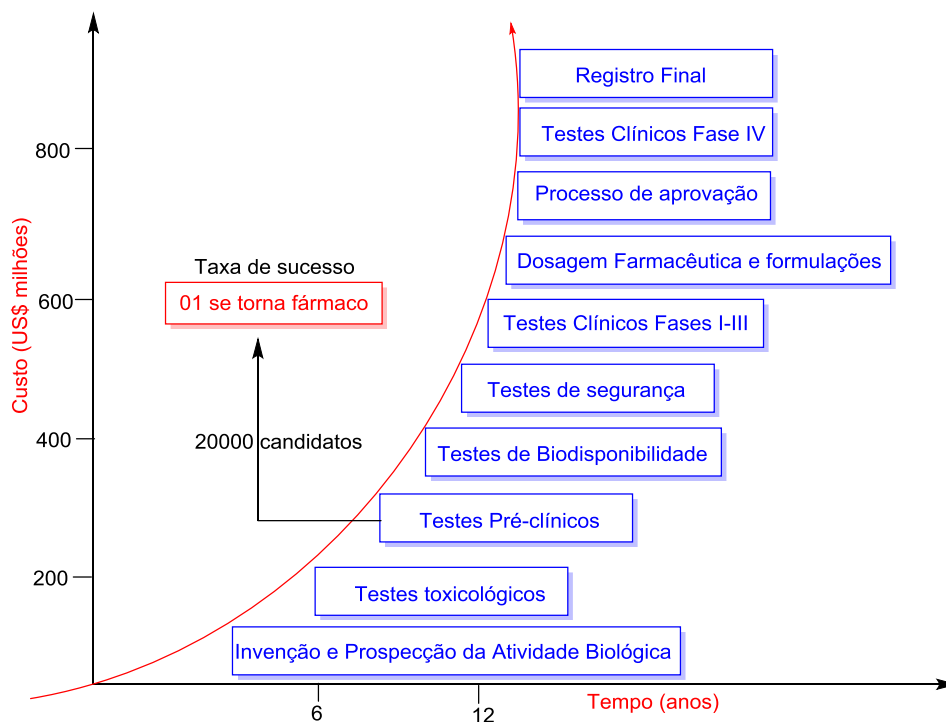


Figura 1. Processo a ser seguido por um protótipo para chegar a um novo fármaco

Até 2010, as grandes companhias farmacêuticas introduziam no mercado, anualmente, 20 novos fármacos inovadores

em média. Mas este perfil mudou consideravelmente entre 2011-2014 (Figura 2).⁵

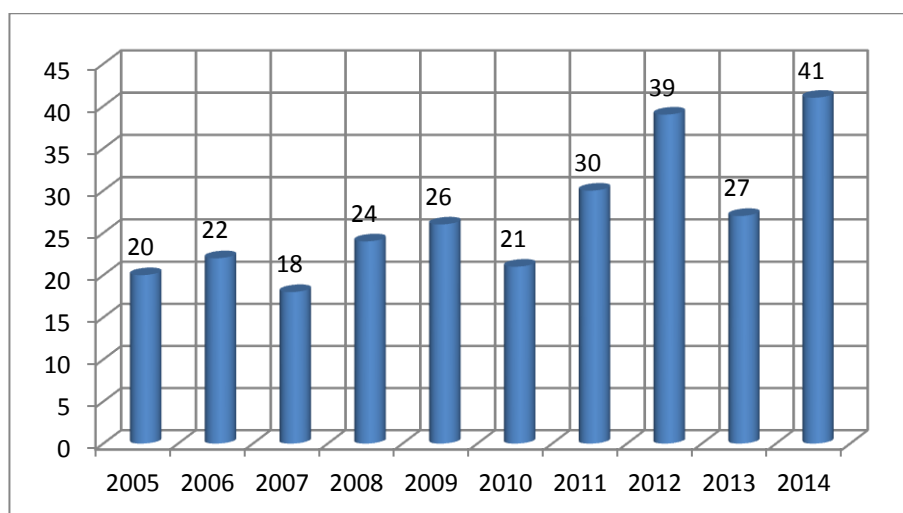


Figura 2. Fármacos aprovados pelo FDA entre 2005-2014

2. O Relatório

O *Center for Drug & Evaluation and Research (CDER)* do *Food and Drug Administration (FDA)* do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América é a agência reguladora responsável pela aprovação dos novos medicamentos nos EUA. A aprovação pelo *FDA* é uma forte indicação para outros países de que os novos fármacos são seguros e eficazes para os fins terapêuticos a que se destinam. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão equivalente ao *FDA* dos Estados Unidos da América.

Os medicamentos considerados novos ou inovadores são os produtos mais esperados pela população, porque, em alguns casos, são a esperança de muitos doentes em ter um aumento da expectativa e melhor qualidade de vida.

O relatório do CDER de janeiro de 2015, referente ao ano de 2014, apresenta os 41 novos fármacos aprovados.⁶ Alguns dos 41 novos fármacos são considerados agentes de primeira classe (*First-in-class*)⁷ e outros são classificados como fármacos-órfãos (*orphan drugs*). Os agentes de primeira classe são as moléculas que podem atuar em sítios-alvo ou modulam as vias de transdução, cujas ações são descritas pela primeira vez. A estratégia para se obter estes agentes envolve *screening* fenotípico e abordagem quimocêntrica ou abordagem baseada em sítios-alvo. Já um fármaco-órfão foi desenvolvido especificamente para o tratamento de uma doença rara, dita uma doença-órfã (Tabela 1). Há uma legislação específica sobre os medicamentos-órfãos. A aprovação de um fármaco-órfão, nos EUA e na União Europeia (EU) implica, muitas vezes,

em incentivos financeiros a sua comercialização e períodos de exclusividade estendidos de forma a recompensar a empresa pelo investimento, porque as vendas dos medicamentos-órfãos, via de regra, não são lucrativas.⁸ No ano de 2014, foram aprovados mais fármacos-órfãos para doenças raras do que em anos anteriores. Para que um fármaco possa ser designado como órfão é preciso enquadrar-se nos seguintes critérios:⁹

- ser empregado para o diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma enfermidade debilitadora ou com risco de morte que afete menos que 5 em 10.000 pessoas em uma comunidade (critério de prevalência);

ou:

- ser empregado para o diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma enfermidade com risco de morte, extremante debilitadora, ou enfermidade crônica para a qual não há incentivos para o seu desenvolvimento, porque as vendas provavelmente não gerariam os retornos financeiros suficientes que justificassem os investimentos feitos para seus estudos (*insufficient return on investment criterion*), e, ainda, os critérios:

- que não existam métodos satisfatórios de diagnóstico, prevenção ou tratamentos da enfermidade em questão na comunidade avaliada (*no satisfactory method criterion*),

ou:

- Se o dito método existe, que o fármaco apresente benefício significativo para os enfermos (*significant benefit criterion*).

A seguir, o Quadro 1 com os fármacos aprovados, em 2014, pelo *FDA*. Neste quadro, optamos por seguir a nomenclatura comercial adotada pelo *FDA* em seu relatório.

Quadro 1. Os novos fármacos aprovados pelo FDA em 2014

Fármacos aprovados (41)	Primeira classe (17, 41 %)	Fármaco órfão (17, 41 %)	Doença infecciosa (9, 52 %)	Doença rara (7, 17 %)
Akynzeo				
Beleodaq				
Belsomra				
Blinicyto				
Cerdelga				
Cyramza				
Dalvance				
Entyvio				
Esbriet				
Farxiga				
Harvoni				
Hetlioz				
Impavido				
Jardiance				
Jublia				
Kerydin				
Keytruda				
Lumason				
Lynparza				
Movantik				
Myalept				
Neuraceq				
Northera				
Ofev				
Opdivo				
Orbactiv				
Otezla				
Plegridy				
Rapivab				
Sivextro				
Striverdi				
Respimat				
Sylvant				
Tanzeum				
Trulicity				
Viekira Pak				
Vimizim				
Xtoro				
Zerbaxa				
Zontivity				
Zydelig				
Zykadia				

Entre os novos fármacos aprovados para comercialização em 2014 destacam-se aqueles destinados ao tratamento de doenças raras:

1- Vimizim - para o tratamento de mucopolissacaridose, tipo IVA (MPS IVA,

Síndrome de Morquio ou *Morquio-Brailsford syndrome*). Uma rara desordem genética que resulta em deformidades no esqueleto, retardo de crescimento e problemas cardíacos.

2- Sylvant - para o tratamento da

doença multicêntrica de Castleman (MCD, *Abdominal Castleman's disease*), um distúrbio linfoproliferativo raro que resulta no crescimento excessivo de linfonodos abdominais.

3- Cerdelga - para o tratamento da doença de Gaucher, uma doença genética rara que causa aumento do fígado e do baço e diminui o número de glóbulos vermelhos e plaquetas, que acarreta no aparecimento de hematomas, doenças pulmonares e problemas ósseos.

4- Impavido – para o tratamento da leishmaniose visceral e tegumentar

5,6- Esbriet e Ofev - para o tratamento da doença fibrose pulmonar idiopática, o que resulta na diminuição da função pulmonar e em insuficiência respiratória.

7- Myalept - para tratar complicações da lipodistrofia associada com a deficiência do hormônio leptina.

Cumpra também destacar a aprovação de quatro novos fármacos inovadores para o tratamento da diabetes tipo 2 (Farxiga, Jardiance, Tanzeum e Trulicity); de quatro antibióticos (Dalvance, Sivextro, Orbactiv e Zerbaxa); de um para hepatite C (Harvoni) e de uma combinação de quatro fármacos, três dos quais são novas moléculas (Viekira Pak).

Quase dois terços dos novos fármacos aprovadas em 2014 (26 de 41, 63 %) foram aprovados nos Estados Unidos antes de receberem aprovação em qualquer outro país, apesar dos processos regulatórios diferirem muito entre FDA e os de agências reguladoras de outros países.

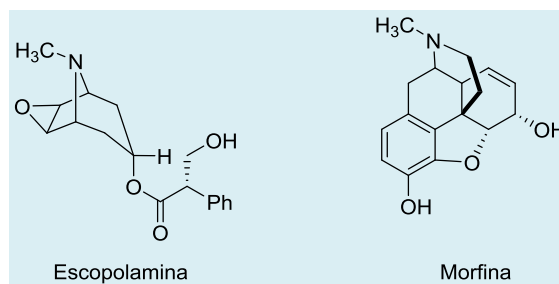
No Quadro 2, a seguir, encontram-se estruturas químicas de vários dos 41 novos fármacos. Analisando-se essas estruturas, observa-se:

1. Nove (22 %) fármacos apresentam pelo menos um átomo de flúor.
2. Onze (27 %) são biofármacos.
3. Vinte e cinco (61 %) contêm anéis heterociclos, 18 dos quais (44 %)

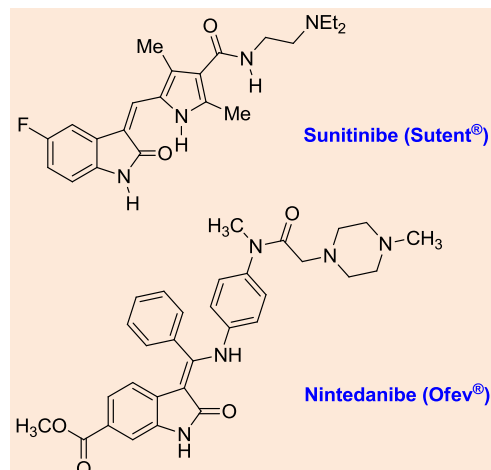
nitrogenados, sendo 4 triazóis.

4. Miltefosina foi desenvolvido no final de 1980 como um fármaco para o tratamento de câncer. Entretanto, descobriu-se que este fármaco poderia ser usado no tratamento da leishmaniose. Ele foi aprovado, em 2014, para tratamento de qualquer forma de leishmaniose em pacientes maiores de 12 anos de idade, tornando-se o primeiro fármaco para o tratamento da leishmaniose cutânea ou visceral.¹⁰

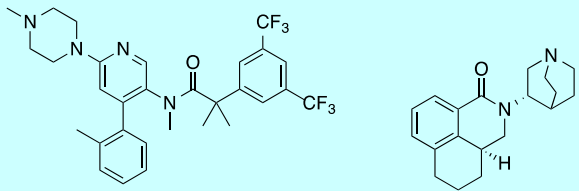
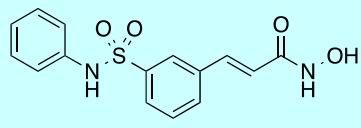
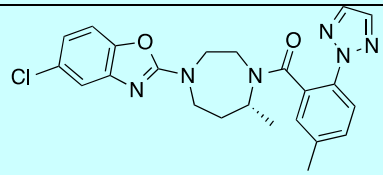
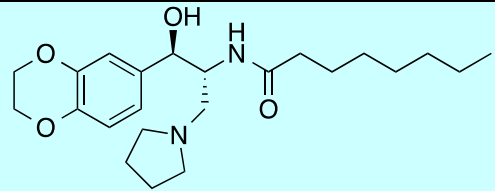
5. Dois fármacos, o tiotropium (Spiriva Respimat) e o naloxegol (Movantik), foram inspirados nos alcaloides escopolamina e morfina, respectivamente.

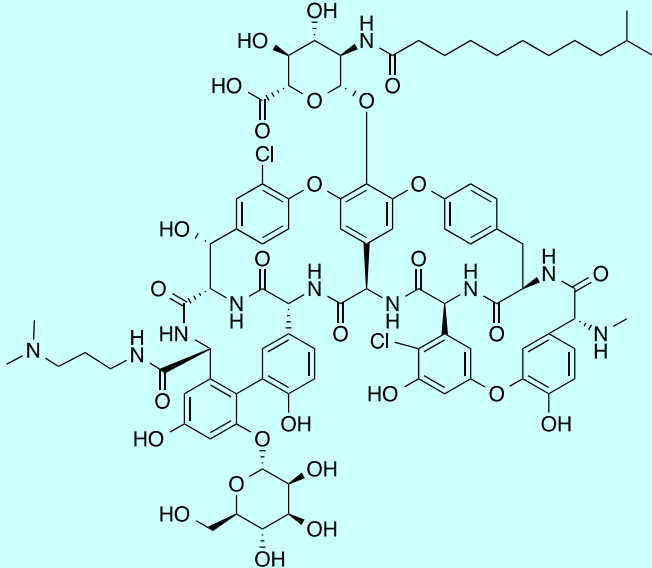
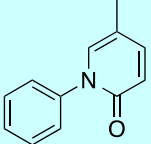


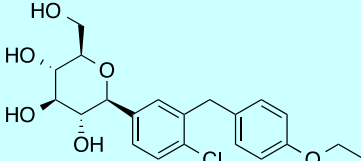

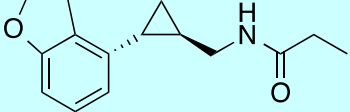
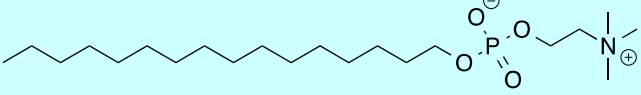
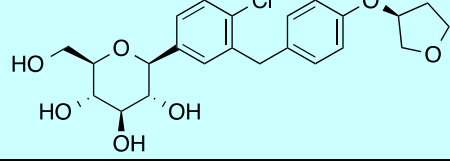
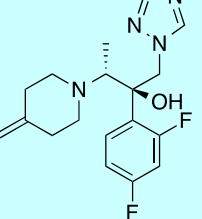
6. O fármaco nintedanibe (Ofev) pertence à classe dos anticancerígenos oxindólicos sunitinibe e atua inibindo as proteínas tirosina quinases. O sunitinibe foi aprovado em 2006 para o tratamento de carcinoma de células renais e de tumores do estroma gastrointestinal. Em 2011, foi aprovado para o tratamento de câncer pancreático raro.

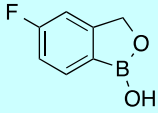
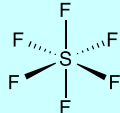
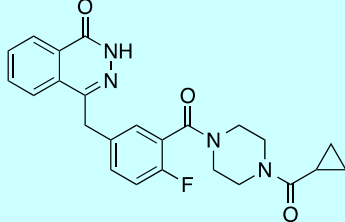
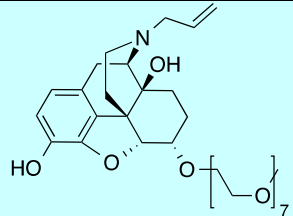


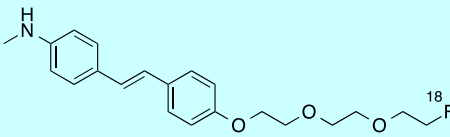
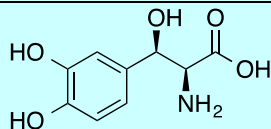
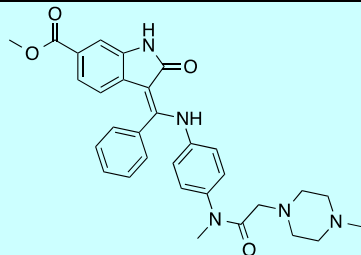
Quadro 2. Estruturas químicas dos novos fármacos aprovados pelo FDA em 2014

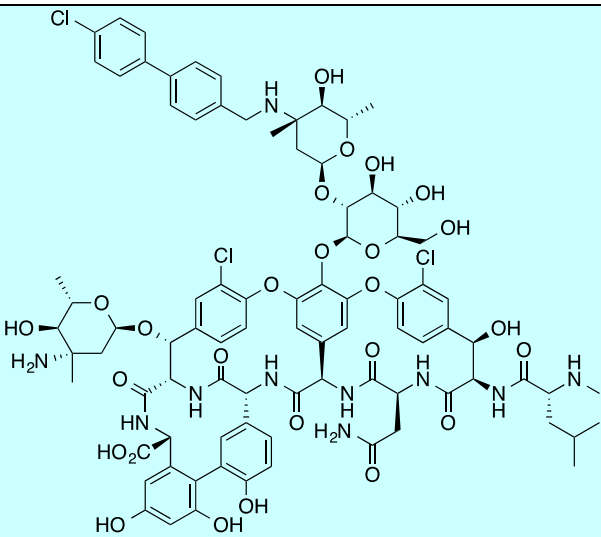
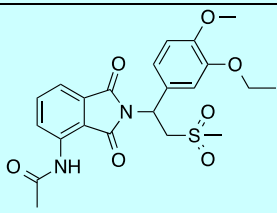
Fármacos	Indústria Farmacêutica	Estrutura	Características
Akynzeo (combinação de netupitant e palonossetron)	Eisai	 <p>Netupitant e palonossetron</p>	Uso oral. Para tratar náuseas e vômitos em pacientes submetidos a quimioterapia
Beleodaq (Belinostat)	Spectrum Pharmaceutica		Para tratar pacientes com linfoma na células T periféricas (PTCLs), forma rara e agressiva de linfoma não-Hodgkin. Uso intravenoso.
Belsomra (suvorexant)	Merck		Para tratar a insônia. Uso oral.
Blinicyto (Blinatumomab)	AMGEN	<p>Anticorpos monoclonais Fórmula molecular: C₂₃₆₇H₃₅₇₇N₆₄₉O₇₇₂S₁₉ Massa molecular: 54,1 kDa</p>	Para o tratamento de pacientes com Philadelphia cromossomo - negativo Precursor de células B leucemia aguda linfoblástica (célula B- ALL). Uso intravenoso.
Cerdelga (eliglustat)	Sanofi/Genzyme		Para o tratamento a longo prazo de pacientes adultos com a forma tipo 1 da doença de Gaucher. Uso oral.

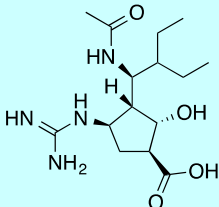
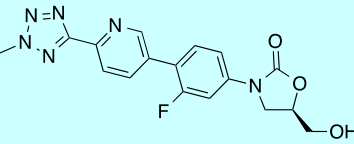
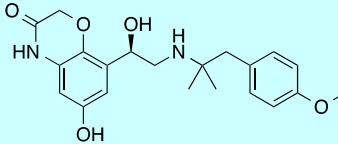
Cyramza (ramucirumab)	Eli Lilly	Anticorpos monoclonais Fórmula molecular: $C_{6374}H_{9864}N_{1692}O_{1996}S_{46}$ Massa molecular: 143,6 kDa	Para tratar pacientes com câncer de estômago metastático, câncer metastático do pulmão (NSCLC). Uso intravenoso. ¹¹
Dalvance (dalbavancin)	DurataTherapeutics		Para o tratamento de adultos com infecções bacterianas aguda de pele. Uso intravenoso.
Entyvio (vedolizumab)	Takeda Pharmaceutica	Anticorpos monoclonais Fórmula molecular: $C_{6528}H_{10072}N_{1732}O_{2042}S_{42}$ Massa molecular: 146,8 kDa	Para o tratamento de pacientes adultos com moderada a severa colite ulcerosa e pacientes adultos com moderada a severa doença de Crohn. Uso intravenoso.
Esbriet (pirfenidone)	Cipla		Para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (IPF). Uso oral.

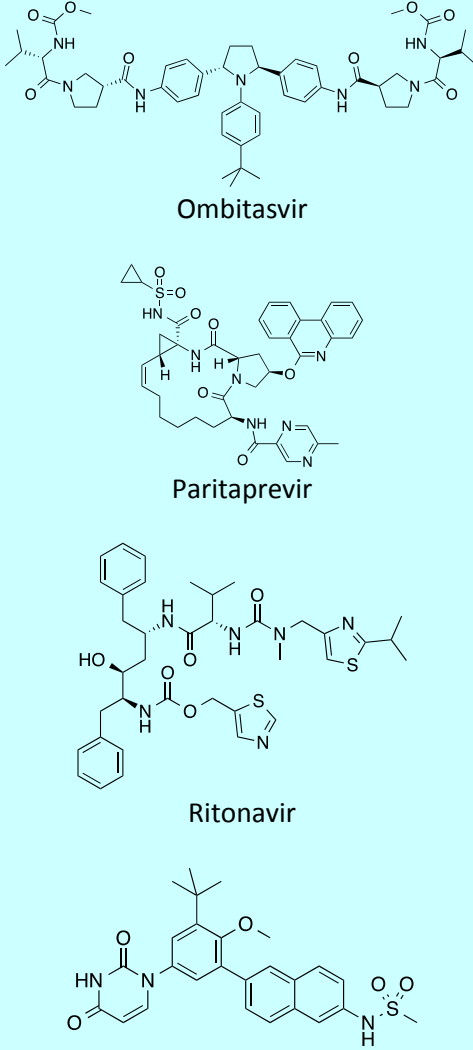
Farxiga (dapagliflozin)	AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb		Para melhorar o controle glicêmico, junto com dieta e exercício, em adultos com diabetes tipo 2. Uso oral.
Harvoni (combinação de ledipasvir e sofosbuvir)	Gilead		Ledipasvir e sofosbuvir Para o tratamento de infecção por hepatite C crônica (CHC) genótipo 1 em adultos. Uso oral.
Hetlioz (tasimelteon)	Vanda Pharmaceutica		Para tratar o distúrbio do sono "Non-24". Non-24 ocorre quase exclusivamente em pessoas que são completamente cegas. Uso oral.
Impavido (miltefosina)	PaladinTherapeutics		Para tratar Leishmaniose cutânea. Uso oral.
Jardiance (empagliflozin)	Boehringer Ingelheim		Para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2. Uso oral.
Jublia (efinaconazole)	Valeant		Para tratar onicomicose de leve a moderada (infecção fúngica). Uso tópico.

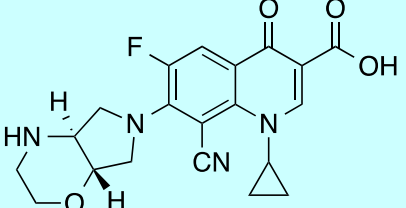
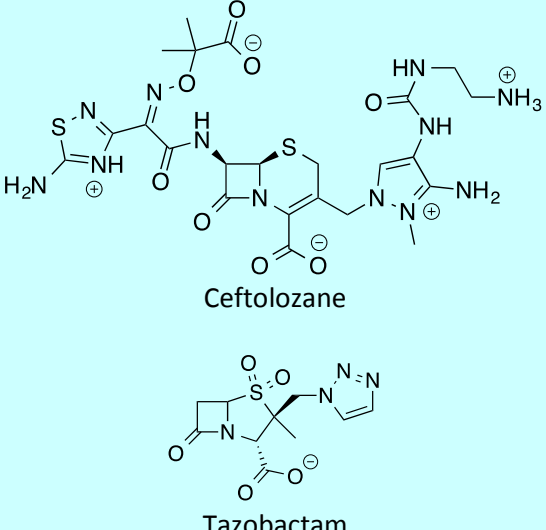
Kerydin (tavaborole)	Anacor		Para o tratamento tópico da onicomicose das unhas dos pés causado por <i>Trichophyton rubrum</i> ou <i>Trichophyton mentagrophytes</i> . Uso tópico.
Keytruda (pembrolizumab)	Merck	Anticorpos monoclonais Fórmula molecular: $C_{6504}H_{10004}N_{1716}O_{2036}S_{46}$ Massa molecular: 146,3 kDa	Para o tratamento de pacientes com doença avançada ou Melanoma irressecável que já não respondem a outros fármacos. Uso intravenoso
Lumason (microesfera lipídica de hexafluoreto de enxofre)	Bracco		Agente de contraste para os pacientes cuja imagem de ultra-som do coração (ecocardiograma) são difíceis de ver com ondas de ultra-som. Suspensão injetável intravenosa
Lynparza (olaparib)	AstraZeneca		Para tratar o câncer de ovário em estágio avançado. Uso oral.
Movantik (naloxegol)	AstraZeneca		Para tratar a constipação induzida por opióides em adultos com dor não-oncológica crônica. Uso oral.

Myalept (metreleptin)	AstraZeneca	<p>Análogo sintético do hormônio Leptin Fórmula molecular: $C_{714}H_{1167}N_{191}O_{221}S_6$ Massa molecular: 16,156 kDa</p>	<p>Para tratar complicações causadas por deficiência em leptina. Injetável¹²</p>
Neuraceq (florbetaben F18)	Piramal		<p>Para Tomografia com emissão de positron (PET) para visualização de imagens de placas Beta-amiloide neuríticas no cérebro. Uso intravenoso.</p>
Northera (droxidopa)	Chelsea Therapeutics		<p>Para tratar hipotensão ortostática neurogênica (NOH). Uso oral.¹³</p>
Ofev (nintedanib)	Boehringer Ingelheim		<p>Para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (IPF). Uso oral.</p>
Opdivo (nivolumab)	Bristol-Myers Squibb	<p>Anticorpos monoclonais Fórmula molecular: $C_{6362}H_{9862}N_{1712}O_{1995}S_{42}$ Massa molecular: 143,6 kDa</p>	<p>Para o tratamento de câncer metastático de pulmão que não pode ser removido por cirurgia), ou melanoma metastático que não responde à outros fármacos. Uso intravenoso.</p>

<p>Orbactiv (oritavancin)</p>	<p>The Medicines Company</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Oritavancin, a lipopeptide antibiotic. It features a central core with multiple hydroxyl groups, a chlorine atom, and a long chain ending in a piperazine ring with a chlorine substituent.</p>	<p>Para o tratamento de adultos com infecções bacteriana de pele causadas por certos micro-organismos Gram positivos. Uso intravenoso.</p>
<p>Otezla (apremilast)</p>	<p>Celgene</p>	 <p>The image shows the chemical structure of Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor. It consists of a benzimidazole ring system with a methylamino group and a side chain containing a methoxy group and a sulfonamide group.</p>	<p>Para o tratamento de adultos com artrite psoriática activa (PSA) . Uso oral</p>
<p>Plegridy (peginterferon beta-1a)</p>	<p>Biogen Idec</p>	<p>Interferon beta-1a Fórmula molecular: $C_{908}H_{1408}N_{246}O_{252}S_7$ Massa molecular: 20027 g/mol</p>	<p>Para o tratamento de esclerose múltipla por surto-remissão (EMSR), a forma mais comum de esclerose múltipla (EM). Injetável.¹⁴</p>

Rapivab (peramivir)	BioCryst Pharmaceuticals		Para tratar a gripe. Uso intravenoso.
Sivextro (tedizolid)	Cubist Pharmaceuticals		Para o tratamento de infecções cutâneas agudas causadas por certas bactérias, incluindo <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Streptococcus</i> species. Uso intravenoso ou por via oral.
Striverdi Respimat (olodaterol)	Boehringer Ingelheim		Para tratar doença pulmonar obstrutiva crônica. Inalação.
Sylvant (siltuximab)	Janssen (Johnson-Johnson)	<p>Anticorpos monoclonais</p> <p>Fórmula molecular: $C_{6450}H_{9932}N_{1688}O_{2016}S_{50}$</p> <p>Massa molecular: 145,0 kDa</p>	Para o tratamento de pacientes com a doença de Castleman multicêntrica (MCD), uma doença rara semelhante ao linfoma. Uso intravenoso
Tanzeum (albiglutide)	GlaxoSmithKline	<p>Peptídeo-1 glucagon-like</p> <p>Fórmula molecular: $C_{3232}H_{5032}N_{864}O_{979}S_{41}$</p> <p>Massa molecular: 72970 g/mol</p>	Para melhorar o controle glicêmico, junto com dieta e exercício, em adultos com diabetes tipo 2. Injeção subcutânea.
Trulicity (dulaglutide)	Eli-Lilly	<p>Peptídeo-1 glucagon-like</p> <p>Fórmula molecular: $C_{2646}H_{4044}N_{704}O_{836}S_{18}$</p> <p>Massa molecular: 59669,81 g/mol</p>	Para o tratamento de adultos com diabetes tipo 2. Injeção subcutânea.

<p>Viekira Pak (combinação de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir)</p>	<p>AbbVie</p>	 <p>Ombitasvir</p> <p>Paritaprevir</p> <p>Ritonavir</p> <p>Dasabuvir</p>	<p>Para o tratamento de pacientes infectados pelo vírus (HCV) genótipo 1 da hepatite C crônica, incluindo aqueles com cirrose. Uso oral</p>
--	---------------	---	---

<p>Vimizim (elosulfase alfa)</p>	<p>BioMarin</p>	<p>Versão sintética da enzima <i>N</i>-acetylgalactosamina-6-sulfatase Fórmula molecular: $C_{5020}H_{7588}N_{1364}O_{1418}S_{34}$ Massa molecular: 110,8 kDa</p>	<p>Para o tratamento de pacientes com a Síndrome de Morquio A, deficiência imunológica genética. Uso intravenoso</p>
<p>Xtoro (finafloxacin)</p>	<p>Merlion</p>		<p>Para tratar a otite externa aguda, comumente conhecido como ouvido de nadador. Suspensão otológica</p>
<p>Zerbaxa (combinação de ceftolozane e tazobactam)</p>	<p>Cubist</p>	 <p>Ceftolozane</p> <p>Tazobactam</p>	<p>Para o tratamento de adultos com infecções intra – abdominais causadas por certos micro-organismos Gram negativos e Gram positivos do trato urinário. Uso intravenoso.</p>

<p>Zontivity (vorapaxar)</p>	<p>Merck</p>		<p>Para reduzir o risco de ataques cardíacos e derrames em pacientes de alto risco. Uso oral</p>
<p>Zydelig (idelalisib)</p>	<p>Gilead</p>		<p>Para o tratamento de pacientes com três tipos de câncer sanguíneo. Uso oral</p>
<p>Zykadia</p>	<p>Novartis</p>		<p>Para tratar pacientes com um certo tipo de câncer do pulmão (NSCLC) em estágio avançado (metastático). Uso oral</p>

Observação: Foram mantidos os nomes dos novos fármacos em inglês.

3. Conclusão

O FDA aprovou 41 novas entidades moleculares em 2014, incluindo várias para o câncer, diabetes tipo 2, hepatite C e outras doenças graves.

A partir de 2010 observa-se uma tendência no aumento do número de novos fármacos aprovados pelo FDA. O ano de 2014 foi particularmente importante no que diz respeito a fármacos para o tratamento de doenças raras, os chamados fármacos-órfãos. Do total de 41 novos fármacos aprovados em 2014, 7 (17 %) foram liberados para o tratamento de doenças raras, e 22% foram designados como medicamentos de que avançaram na terapia.

Novos tempos, novos ventos.

Referências Bibliográficas

- ¹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos*, 3a. ed., Editora Art Med Ltda: Porto Alegre, 2008.
- ² Barreiro, E. J.; Pinto, A. C. Oportunidades e desafios para a Inovação em fármacos: Agora ou nunca! *Revista Virtual de Química* **2013**, *5*, 1059. [CrossRef]
- ³ Sítio blog PLOS. Disponível em: <<http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2014/02/14/drugs-poor-drugs-rich-current-rd-model-doesnt-deliver/>>. Acesso em: 21 maio 2015.
- ⁴ Barreiro, E. J. A Química medicinal e o paradigma do composto-protótipo. *Revista Virtual de Química* **2009**, *1*, 26. [CrossRef]
- ⁵ Pinto, A. C.; Barreiro, E. J.; Desafios da indústria farmacêutica brasileira. *Química Nova* **2013**, *36*, 1557. [CrossRef]
- ⁶ Sítio do FDA. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM430299.pdf>>. Acesso em: 1 maio 2015.
- ⁷ Eder, J.; Sedrani, R.; Wiesmann, C. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, *13*, 577. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Sítio do Wikipedia. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Orphan_Drug_Act_of_1983>. Acesso em: 1 maio 2015.
- ⁹ The Committee for orphan medicinal products and the european medicines agency scientific secretariat. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery* **2011**, *10*, 341. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰ Micheletti, A. C.; Beatriz, A. Progressos recentes na pesquisa de compostos orgânicos com potencial atividade leishmanicida. *Revista Virtual Química* **2012**, *4*, 268. [CrossRef]
- ¹¹ Cyramza. Disponível em: <<http://www.drugs.com/pro/cyramza.html>>. Acesso em: 1 maio 2015.
- ¹² Sítio FDA. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm387060.htm>>. Acesso em: 1 maio 2015.
- ¹³ Sítio FDA. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm386311.htm>>. Acesso em: 1 maio 2015.
- ¹⁴ Sítio FDA. Disponível em: <<http://www.netfarma.pt/noticia/biogenidec-plegridyue#sthash.lkmXUBUJ.dpuf>>. Acesso em: 1 maio 2015.