



NATÁLIA MENEZES FIGUEIREDO

**A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E A FABRICAÇÃO DE
COMPRIMIDOS**

**LAVRAS – MG
2022**

NATÁLIA MENEZES FIGUEIREDO

A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E A FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Engenharia Química, para a obtenção do título de Bacharel.

Prof.^a Dr.^a Natália Maira Braga Oliveira
Orientadora

**LAVRAS – MG
2022**

NATÁLIA MENEZES FIGUEIREDO

A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E A FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Engenharia Química, para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 20 de abril de 2022.

Prof.^a Dr.^a Natália Maira Braga Oliveira – UFLA

Prof. Dr. Nathan Sombra Evangelista – UFLA

Junara Joice Teixeira – PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A

Prof.^a Dr.^a Natália Maira Braga Oliveira
Orientadora

**LAVRAS – MG
2022**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por colocar seus planos em minha vida e por estar sempre comigo me protegendo, iluminando, abençoando e me dando forças para continuar e conquistar todos os meus objetivos.

Aos meus pais, Elba e Antônio José, e aos meus irmãos, Mariana e Diego, pelos conselhos, apoio, incentivo e amor incondicional. Gratidão por estarem sempre do meu lado, por cuidarem de mim e por nunca terem soltado a minha mão. Vocês nunca mediram esforços para me ajudar e isso tudo só foi possível graças a vocês.

Ao Bento e Lucas, por serem meus pontos de luz e por transmitirem uma paz imensurável.

À UFLA, por oferecer os melhores recursos para que eu pudesse evoluir tanto pessoalmente quanto profissionalmente. A universidade é valiosa e com certeza sentirei saudades.

Ao Movimento Empresa Júnior (MEJ), ao Núcleo de Estudos de Processos Industriais da Indústria de Alimentos (PROALI) e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) que me possibilitaram um conhecimento e uma vivência incrível.

A todos os professores que tive a honra de conhecer, por me proporcionarem o conhecimento não apenas racional, mas crítico. Obrigada não somente por terem me ensinado, mas por terem me feito aprender. Vocês foram fundamentais na minha formação.

A minha orientadora, Natália, por aceitar o convite para me orientar e por me apoiar e acreditar em mim ao longo desse processo. Você foi essencial e não mediu esforços para fazer isso acontecer.

E aos amigos que Lavras me deu, em especial Dayane, Sarah, Alice e Gabrielle, por fazerem meus dias melhores e mais leves. Muito obrigada por todos os momentos que dividimos juntas, por todos os trabalhos, pelo companheirismo e ensinamentos. Muito obrigada também Laura, Lavínia, Paula e Roberta pelo apoio, amizade e por sempre torcerem por mim. Vocês fazem falta no meu dia a dia e sem vocês eu não teria conseguido.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.” (José de Alencar)

RESUMO

A produção de medicamentos é um dos ramos produtivos mais importantes na economia mundial e tende a crescer cada vez mais por diversas razões, como o aumento da expectativa de vida da população, o aumento de doenças crônicas e uma crescente mercantilização da atenção relacionada a área da saúde. Diante disso, o presente trabalho buscou relatar a história e o cenário econômico da indústria farmacêutica nacional e mundial, bem como o processo produtivo geral de medicamentos comercializados como comprimidos, os testes de padrão de qualidade realizados e a validação de processos no setor farmacêutico. Para isso, o estudo foi desenvolvido como uma abordagem qualitativa de caráter exploratório, a partir do discernimento técnico de pesquisa bibliográfica, utilizando livros (como, por exemplo, o de Shreve e Brink Jr., clássico sobre processos químicos industriais), publicações (artigos científicos, monografias, dissertações, entre outras), além de publicações e normas de instituições governamentais e de outras específicas do setor, como por exemplo, do Sindicato das Indústrias Farmacêuticas (Sindusfarma). Através desses insumos bibliográficos consultados, foi possível verificar que a indústria farmacêutica se desenvolveu principalmente após a Segunda Guerra Mundial e, até hoje, o setor é considerado oligopolista, visto que é controlado por poucas grandes empresas inovadoras e que detêm o monopólio de princípios ativos, como, por exemplo, dos Estados Unidos, Japão e China. Apesar disso, especialmente em razão da fabricação de medicamentos genéricos, existem vários outros países que vêm ganhando força no mercado, como o Brasil. O comprimido, sendo a forma farmacêutica sólida mais consumida no mundo, é composto basicamente pelo princípio ativo e pelos excipientes, esses sendo substâncias inertes que possuem funções variadas e o princípio responsável pela ação farmacológica. Os comprimidos podem ser obtidos pelas técnicas de compressão direta, granulação por via seca ou por via úmida e seu processo consiste, de maneira geral, nas etapas de pesagem, mistura, compressão e blistagem. Como a eficácia terapêutica dos medicamentos depende da qualidade do produto, a análise laboratorial físico-química e microbiológica é fundamental, sendo realizada desde as matérias-primas e insumos de materiais de embalagem que serão utilizados, os produtos intermediários, até o produto acabado. Por fim, constatou-se que a validação de processos é primordial visto ser responsável por avaliar e averiguar se um determinado medicamento é capaz de ser produzido de maneira consistente.

Palavras-chave: Setor farmacêutico. Fabricação de medicamentos. Padrão de qualidade. Validação de processos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Etapas da cadeia produtiva do medicamento.	16
Figura 2 – Participação dos países nos pedidos de registros de patentes.	18
Figura 3 – Gastos e crescimento global de medicamentos entre 2009 e 2023.	18
Figura 4 – Economia acumulada devido ao consumo de genéricos.	19
Figura 5 – Número de estabelecimentos industriais por unidade de Federação em 2019.	20
Figura 6 – Arrecadação de ICMS em milhões de reais (R\$) por setor industrial em 2020.	21
Figura 7 – Consumo de medicamentos genéricos no mercado brasileiro.	22
Figura 8 – Dados relativos à balança comercial de setor de produtos farmacêuticos no Brasil.	23
Figura 9 – Rota sintética do aciclovir.	27
Figura 10 – Processo de granulação.	29
Figura 11 – Sequência de operações unitárias da granulação por via seca.	30
Figura 12 – Sequência de operações unitárias da granulação por via úmida.	32
Figura 13 – Estágios de secagem: (a) teor de umidade por tempo e (b) taxa de secagem por teor de umidade.	33
Figura 14 – Peneira vibratória da marca Russel Compact Airlock Siev.	36
Figura 15 – Misturador em “V”.	37
Figura 16 – Etapas do processo de compressão.	38
Figura 17 – Sequência de operações unitárias da compressão direta.	39
Figura 18 – Revestidora da marca UsiRam.	41
Figura 19 – <i>Blisters</i> de medicamentos.	43
Figura 20 – Componentes básicos dos <i>blisters</i>	44
Figura 21 – Emblistadora Fabrima Modelo BPF5-40.	45
Figura 22 – Etapas de operação de uma emblistadora.	46
Figura 23 – Encartuchadora horizontal Fabrima modelo CPF4-250.	47
Figura 24 – Durômetro Erweka TBH 325.	50
Figura 25 – Aparelho de teste de desintegração.	51
Figura 26 – Desintegrador de comprimidos.	51
Figura 27 – Balança analítica marca Shimadzu, modelo ATX 224R.	52
Figura 28 – Friabilômetro marca Alfa Mare.	53
Quadro 1 – <i>Ranking</i> geral do mercado farmacêutico mundial.	19
Quadro 2 – Vantagens do revestimento por película em comparação com o drageamento.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Produtos comercializados e faturamento entre 2015 e 2019.	21
Tabela 2 – Abertura de malha dos tamises.	35

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	HISTÓRIA	12
3.	ASPECTOS ECONÔMICOS	16
3.1.	Cenário mundial	17
3.2.	Cenário nacional	20
4.	DEFINIÇÕES	24
5.	PROCESSO PRODUTIVO	26
5.1.	Etapa química	26
5.2.	Etapa farmacêutica	28
5.2.1.	Pesagem	28
5.2.2.	Granulação	29
5.2.2.1.	Via seca	30
5.2.2.2.	Via úmida	31
5.2.3.	Secagem	32
5.2.4.	Tamisação	34
5.2.5.	Mistura	36
5.2.6.	Compressão	37
5.2.7.	Revestimento	39
5.2.8.	Embalagem	41
5.2.8.1.	Primária	42
5.2.8.2.	Secundária	46
6.	PADRÕES DE QUALIDADE E EXIGÊNCIAS	49
6.1.	Descrição	49
6.2.	Dureza	49
6.3.	Desintegração	50
6.4.	Massa	52
6.5.	Friabilidade	53
6.6.	Substâncias relacionadas	54
6.7.	Dissolução	54
6.8.	Doseamento	55
6.9.	Uniformidade de conteúdo	55
6.10.	Umidade	55

6.11.	Atividade de água	56
7.	VALIDAÇÃO DE PROCESSOS	57
7.1.	Protocolo	57
7.2.	Acompanhamento durante o processo	58
7.3.	Relatório.....	59
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS	61

1. INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico, responsável pela produção de medicamentos e produtos relacionados a saúde, possui uma representação muito forte no mercado e tem recebido cada vez mais investimentos devido à alta demanda dos consumidores e ao aumento do preço dos medicamentos (BRAVO, 2014). Segundo Capanema e Palmeira Filho (2007), a indústria farmacêutica é intensivamente focada em capital e ciência e, pelos resultados econômico-financeiros, está entre as mais rentáveis em escala global. Além disso, é destaque entre os demais setores produtivos como uma das mais inovadoras, pelo desenvolvimento de produtos através de tecnologia de ponta.

Desde os primórdios da civilização, a humanidade busca por recursos terapêuticos que, inicialmente, concentravam-se em recursos da natureza, como as plantas, animais e minerais. Apesar dos registros anteriores, que foram essenciais para o seu atual desenvolvimento, foi somente no início do século XX que a indústria farmacêutica mundial apresentou uma estrutura, e, principalmente após a Segunda Guerra Mundial, houve o fortalecimento da produção de medicamentos baseados na síntese química e diversificação da oferta e demanda (KORNIS; BRAGA; PAULA, 2014).

Historicamente, o cenário farmacêutico mundial possui um caráter de oligopólio, dominado por multinacionais de origem majoritariamente norte-americana, japonesa e europeia. Apesar de certa dependência, o mercado vem passando por uma ampliação, principalmente em razão do investimento na produção de medicamentos genéricos, fazendo com que países emergentes, especialmente China e Brasil, se tornem importantes no segmento do setor (AKKARI, 2016).

De acordo com Carreira (2009), o medicamento é composto pelos fármacos e por aditivos, aqueles, também conhecidos como princípio ativo ou base medicamentosa, são as substâncias ativas que produzem o efeito terapêutico desejado; estes são substâncias adicionadas aos fármacos para alterar e complementar as suas propriedades, as formas de administração, o estado físico-químico e a velocidade de absorção.

A via oral é a forma mais comum de administrar fármacos e os comprimidos são o tipo mais utilizado contemporaneamente. Os comprimidos são formados pelo ingrediente ativo e por uma série de adjuvantes, que são incluídos para controlar as características biofarmacêuticas e outros princípios de qualidade, além de colaborar na produção do comprimido. Os comprimidos são produzidos normalmente pela compressão de pós, que é capaz de forçar as partículas à aproximação pela aplicação de força mecânica (AULTON, 2016).

Apesar dos processos produtivos da indústria farmacêutica serem simples comparados aos de outros setores da indústria química, fazer com que os medicamentos apresentem todos os conjuntos de propriedades requeridas pode ser extremamente complexo, o que ocorre na fabricação dos comprimidos. De acordo com Fernandes (2003), os comprimidos devem possuir superfície lisa, boa aparência e brilho. Para isso, não devem apresentar defeitos durante o processo produtivo, como, por exemplo, durante a compressão. Nessa etapa, é ideal que a friabilidade seja reduzida, o que acaba reduzindo a emissão de pó e fraturas durante o manuseio ou distribuição.

Assim, a área da qualidade é de extrema importância no setor farmacêutico, não só pela melhoria e competitividade do mercado, mas principalmente pela permanência das indústrias em seu setor de atuação. Nesse sentido, a realização de testes e análises físico-químicas e microbiológicas durante o processo produtivo é essencial para assegurar, além da qualidade, a segurança, eficácia e credibilidade dos medicamentos junto ao mercado consumidor (ROCHA; GALENDE, 2014).

Além disso, o alto consumo e demanda de formas farmacêuticas e o risco de acidentes, que podem causar caso sejam consumidas fora da conformidade, fizeram com que as autoridades sanitárias tornassem obrigatório definir, validar e documentar os procedimentos, a fim de padronizar o processo produtivo por um todo (PINHEIRO, 2008).

Neste cenário, o presente estudo buscou expor a história e relatar a relevância do mercado da indústria farmacêutica. Além disso, o processo produtivo geral dos comprimidos foi investigado, juntamente com os testes de padrão da qualidade e a validação de processos que ocorrem na indústria farmacêutica.

2. HISTÓRIA

Desde a pré-história, os povos eram capazes de reconhecer os efeitos benéficos ou maléficos de várias matérias vegetais e animais, como listados nos registros escritos da China, Egito e Índia, remédios que atualmente ainda são reconhecidos como fármacos úteis. Já nos anos 1500, houve tentativas esporádicas e sem sucesso de introduzir métodos racionais na medicina, porém na época dominava o pensamento de explicar toda a biologia sem necessidade de experimentação e observação (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Os recursos terapêuticos utilizados desde os primórdios da civilização, obtidos através de plantas medicinais, foram iniciados pelos egípcios e com o tempo se alastraram para outras regiões, sendo a principal contribuição para o desenvolvimento da terapêutica moderna. Há registros de uso de muitas dessas plantas há milhares de anos antes de cristo, como, por exemplo, a papoula (*Papaver somniferum*), maconha (*Cannabis sativa*) e babosa (*Aloe vera*) (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008).

Apesar dos registros anteriores, foi somente no século XIX que se iniciou o estudo dos princípios ativos presentes nas plantas medicinais, criando assim, os primeiros medicamentos com as características conhecidas atualmente. O pioneiro desta descoberta foi Friedrich Serturmer, que em 1806 isolou o alcaloide morfina da papoula, marco que acarretou em uma busca constante por outros medicamentos a partir de plantas. Desde então, houve várias descobertas de medicamentos isolados de plantas como, por exemplo, a cafeína obtida por Runge em 1820 da *Coffea arábica* e a digoxina (digitálico) isolada por Claude-Adophe Nativelle a partir da *Digitalis lanata* (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008).

Já o marco histórico de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial foi a descoberta da salicina, analgésico e antitérmico, por Rafaele Piria em 1829, a partir da planta *Salix alba*. Em 1839, foi realizada a primeira modificação estrutural a partir da salicina, originando o ácido salicílico, o qual é utilizado no tratamento da artrite reumatoide. No mesmo caminho, em 1897, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (ácido acetil salicílico) a partir do ácido salicílico e, com isso, nasceu a indústria farmacêutica da Alemanha e a primeira patente com conhecimento na área de medicamentos (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008).

Enquanto pesquisadores sintetizavam compostos biologicamente ativos na Alemanha, eram desenvolvidos na França, por Bernard, Magendie e outros, métodos de medicina experimental. Já a indústria farmacêutica americana teve um princípio modesto em 1786, mas somente em 1840 as substâncias orgânicas sintéticas desenvolvidas, éter e clorofórmico, foram usadas para anestesia. Três anos após a Guerra Civil dos Estados Unidos (EUA), por volta de

1868, foi concretizada a primeira operação de produção integrada de um sintético orgânico em bases industriais. Depois disso, a insuficiência de drogas importantes, como o veronal (sedativo e sonífero) e a novocaína (anestésico), provocou a inserção dos EUA na Primeira Guerra Mundial, o que acabou acelerando a expansão do setor farmacêutico através de substâncias químicas sintéticas importantes (SHREVE; BRINK JR., 1997).

Também foram consequências das demandas das guerras o desenvolvimento do plasma sanguíneo, novos antimaláricos e da penicilina (SHREVE; BRINK JR., 1997). A descoberta e a produção em massa de antibióticos provocaram uma revolução terapêutica, por permitir o tratamento de praticamente todas as doenças infecciosas. A eficiência da penicilina, a qual foi descoberta por Alexander Fleming em 1928, foi comprovada pelas indústrias químicas americanas em 1945, quando usaram para tratar feridos e soldados acometidos por pneumonia e doenças venéreas na Segunda Guerra Mundial (SINDUSFARMA, 2018b). A partir da Segunda Guerra Mundial, surgiram as grandes corporações farmacêuticas multinacionais, sediadas em países como Estados Unidos, Japão, Alemanha, Suíça, Inglaterra e França (CALIXTO; SIQUEIRA JR., 2008).

Palmeira Filho e Pan (2003) apresentam uma cronologia sobre alguns eventos relevantes na cadeia farmacêutica mundial:

- século XIX: consolidação dos fundamentos científicos e aperfeiçoamento das técnicas experimentais da química e da farmacologia;
- 1869: primeira utilização medicinal de uma substância química sintética, o hidrato de cloral como anestésico;
- 1910: introdução do primeiro composto químico, sintetizado intencionalmente por Paul Ehrlich, para combater a sífilis;
- 1932: síntese do primeiro antibiótico da família das sulfas;
- 1934: síntese da progesterona;
- 1947: síntese do cloranfenicol, primeiro antibiótico de largo espectro;
- 1940-1990: desenvolvimento e consolidação das atuais grandes empresas internacionais;
- 1953: descoberta dos efeitos anticoncepcionais da progesterona e decifração da estrutura do DNA;
- 1980: fundação das primeiras empresas de biotecnologia;
- 1990-2003: redirecionamento estratégico das grandes empresas.

Já a indústria farmacêutica no Brasil, segundo a Confederação Nacional do Ramo Químico (CNQ-CUT, 2015), teve início e desenvolvimento no período entre 1890 e 1950, em decorrência da forte relação com a instituição de saúde pública, as práticas de saúde de prevenção e combate às doenças infecciosas e, em especial, com a instituição de pesquisa básica e aplicada. A seguir são apresentados alguns marcos importantes na história da indústria farmacêutica no Brasil, segundo Palmeira Filho e Pan (2003):

- década de 1930: formação das primeiras empresas farmacêuticas brasileiras, a partir das boticas, que preparavam e comercializavam medicamentos naturais e ainda rudimentares;
- década de 1940 e 1950: internacionalização da indústria, o que permitiu a troca econômica entre as nações e a atração das primeiras empresas multinacionais para o Brasil;
- 1971: promulgação do Código de Propriedade Industrial pela Lei 5.772, de 21.12.1971, que não reconhecia patentes nem de produtos químicos nem de processos de obtenção, e criação da Central de Medicamentos (Ceme), órgão do Ministério da Saúde encarregado de definir as políticas e centralizar as compras governamentais de medicamentos;
- 1974: elaboração da primeira Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), atualizada em 1999 pela Portaria MS 597/99 e responsável por aprovar a lista dos medicamentos essenciais para o sistema de saúde;
- 1984: Portaria Interministerial nº 4, dos Ministérios da Saúde e da Indústria e Comércio, que estabeleceu medidas de incentivo e proteção à produção interna de fármacos;
- década de 1980: medidas diversas de controle de preços de medicamentos;
- 1990: redução das tarifas de importação de fármacos e medicamentos e eliminação das restrições e proibições à importação de insumos farmacêuticos;
- década de 1990: liberação dos preços de medicamentos;
- 1996: promulgação da Lei de Patentes no Brasil, que dá à empresa detentora de patentes a exclusividade da produção e o direito de não permitir que outras empresas fabriquem o medicamento por um determinado tempo, o que pode resultar em preços demasiadamente elevados;
- 1998: Portaria nº 3.916 do Ministério da Saúde, estabelecendo a Política Nacional de Medicamentos, que garante segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;
- 1999: promulgação da Lei de Genéricos, que estimulou a concorrência comercial, melhorou a qualidade dos medicamentos e facilitou o acesso da população ao

tratamento medicamentoso. Além disso, houve a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a retomada da política de administração de preços de medicamentos.

Apesar do progresso mencionado no histórico das indústrias farmacêuticas nacionais, o Brasil ainda apresenta forte dependência da ciência e tecnologia dos centros universitários e, principalmente, na produção de genéricos e similares desenvolvidos através da inovação por empresas multinacionais (PAULA, 2004). Pinto e Barreiro (2013) apresentaram alguns pontos críticos que fazem do Brasil ainda dependente da inovação de outros países:

- inexistência de laboratórios de escalonamento primário, com certificação e qualificados para adaptarem as rotas de sínteses de moléculas desenvolvidas nas bancadas dos laboratórios acadêmicos;
- pequena quantidade de doutores atuantes no setor de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) da indústria farmacêutica;
- extrema dependência da importação de princípios ativos da China e da Índia;
- falta de treinamento efetivo de metodologia científica de pesquisa durante a graduação para posterior atuação profissional na indústria farmacêutica, o que implica também na pouca proximidade da academia com a indústria farmacêutica;
- falta de interesse do empresário farmacêutico brasileiro no desenvolvimento de medicamentos inovadores pelo custo elevado e retorno financeiro de alto risco;
- rígida política de preços de medicamentos do governo e pouca articulação do setor público e privado;
- burocracia na descoberta de fármacos, já que no Brasil antes de começar um estudo com participação internacional é exigida dupla aprovação ética: pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, subordinada ao Conselho Nacional de Saúde, e pelos comitês locais, além da autorização da Anvisa. Enquanto no Brasil espera-se mais de 1 (um) ano para aprovação, nas nações desenvolvidas o trâmite é de no máximo 60 (sessenta) dias.

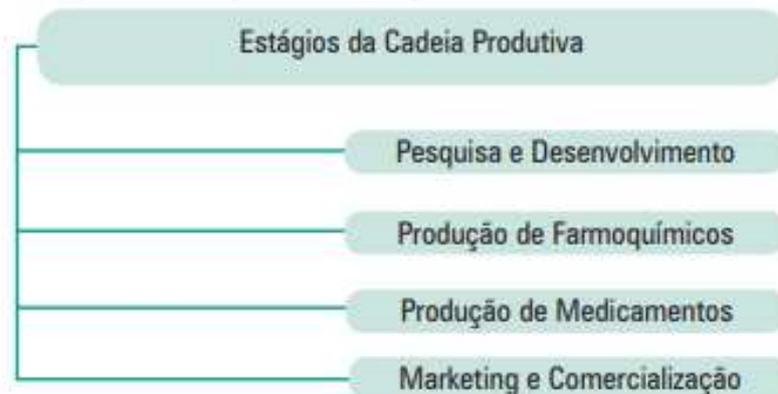
Até a década de 1990, vários países não reconheciam patentes, o que permitia que, mesmo com a patente vigente, empresas locais reproduzissem produtos e criassem segmentos de produtos similares. Mas ao final da década de 1990, a maioria dos países, incluindo o Brasil, aderiram ao Acordo de Propriedade Intelectual (TRIPS) e, a partir disso, os medicamentos similares só podem ser reproduzidos quando a patente vence (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

3. ASPECTOS ECONÔMICOS

Segundo a Confederação Nacional do Ramo Químico (2015) e conforme ilustrado na Figura 1, o setor farmacêutico apresenta quatro estágios evolutivos, como descrito a seguir.

- Primeiro estágio – pesquisa e desenvolvimento de novos princípios ativos (fármacos): responsável pela descoberta de novos farmoquímicos, necessitando assim, de níveis elevados de capacitação tecnológica e recursos financeiros. Na década de 1980, o desenvolvimento de um novo fármaco representava gastos em pesquisa de US\$ 140 a US\$ 280 milhões, nos anos de 1990 em torno de US\$ 350 milhões e atualmente próximo de US\$ 900 milhões. Além disso, esta etapa apresenta grandes riscos, já que nem todos os princípios ativos descobertos vão resultar em um medicamento de sucesso.
- Segundo estágio – produção industrial de fármacos: requer capacitação tecnológica em processo, conhecimentos específicos de química e do ambiente.
- Terceiro estágio – produção dos medicamentos: representa a transformação dos fármacos e apresenta baixa complexidade técnica.
- Quarto estágio – *marketing* e comercialização das especialidades: necessita de altos investimentos para a construção da marca.

Figura 1 – Etapas da cadeia produtiva do medicamento.



Fonte: Confederação Nacional do Ramo Químico (2015).

O primeiro estágio é dominado por nações desenvolvidas que são capazes de realizar todas as etapas de atividade da indústria, desde a pesquisa e o desenvolvimento de novas moléculas até a comercialização de medicamentos. Enquanto os países do quarto estágio são aqueles em que até os medicamentos finais são importados, restando às empresas locais apenas as atividades de comercialização (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

3.1. Cenário mundial

Mundialmente, o setor farmacêutico é composto por mais de 10 (dez) mil empresas. As 10 (dez) maiores multinacionais exportadoras e que também apresentam superávits em suas balanças comerciais de medicamentos são: Johnson & Johnson (Estados Unidos), Roche Holding (Suíça), Pfizer (Estados Unidos), Novartis (Suíça), Bristol-Myers Squibb (Estados Unidos), Sanofi (França), GlaxoSmithKline (Reino Unido), Anthem (Estados Unidos), Cigna (Estados Unidos) e Bayer (Alemanha). O ramo farmacêutico é considerado um setor oligopolista, já que as essas empresas multinacionais contribuem com cerca de 40% do faturamento mundial (FORBES, 2020).

Cabe mencionar que, a indústria farmacêutica investe cerca de 15% de seu faturamento em inovação e atividades de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. O custo na área é cada vez mais alto e os testes exigidos pelos órgãos reguladores estão cada vez mais rigorosos. Além disso, os retornos desta atividade são incertos e de alto risco, no entanto, a partir do desenvolvimento de uma forma farmacêutica eficiente, a apropriabilidade fica assegurada através de patente (CAPANEMA; PALMEIRA FILHO, 2007).

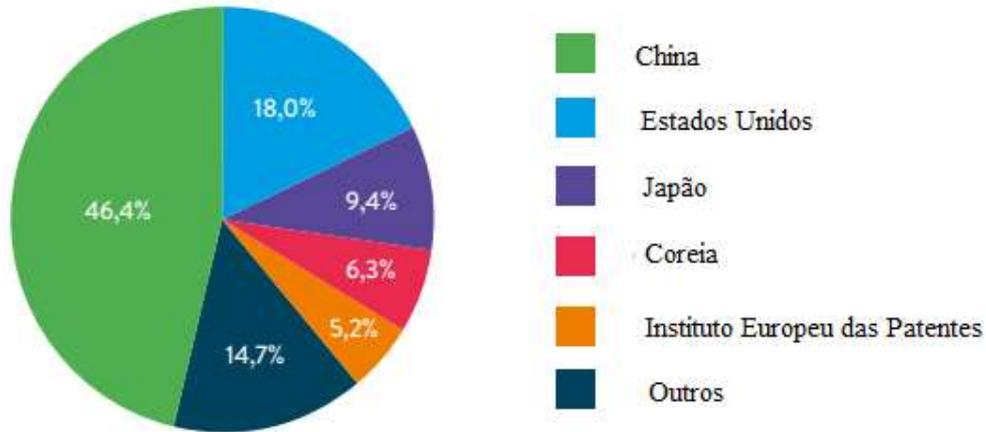
Em 2018, a indústria farmacêutica suíça Roche se tornou a oitava empresa no *ranking* das companhias que mais gastam com P&D mundialmente, investindo 20% de sua receita no setor, o que equivale a US\$ 10,8 bilhões (TIAGO, 2019). Já as empresas farmacêuticas nacionais, investem em média 5%. A diferença entre os investimentos internacionais e nacionais no setor pode ser evidenciada pelo exemplo do laboratório Aché, que é uma das empresas farmacêuticas brasileiras que mais investem no setor e, ainda assim, chega a apresentar somente cerca de 10%, o que equivale a um valor aplicado de R\$ 90 milhões em 2017 (SINDUSFARMA, 2018a).

O surgimento da pandemia de Covid-19 evidenciou a importância de investimentos no setor de Pesquisa e Desenvolvimento, visto a necessidade de desenvolvimento de novos testes de diagnóstico, vacinas e medicamentos. Apesar do setor farmacêutico ter sido considerado pelo governo federal o que menos sofreu impactos negativos devido a sua atividade essencial, a dependência externa da indústria farmacêutica brasileira apresentou certa vulnerabilidade (FERNANDES; GADELHA; MALDONADO, 2021).

As dez organizações com mais pedidos para registro de patentes somam 3,3 milhões de inovações em potencial, sendo estes: China, Estados Unidos, Japão, Coreia, Instituto Europeu de Patentes (EPO), Alemanha, Índia, Rússia, Canadá e Austrália. Ainda assim, a China lidera

mundialmente os pedidos de patentes e os cinco principais países representam mais de 85% do mercado mundial, como ilustra a Figura 2 (INTERFARMA, 2020).

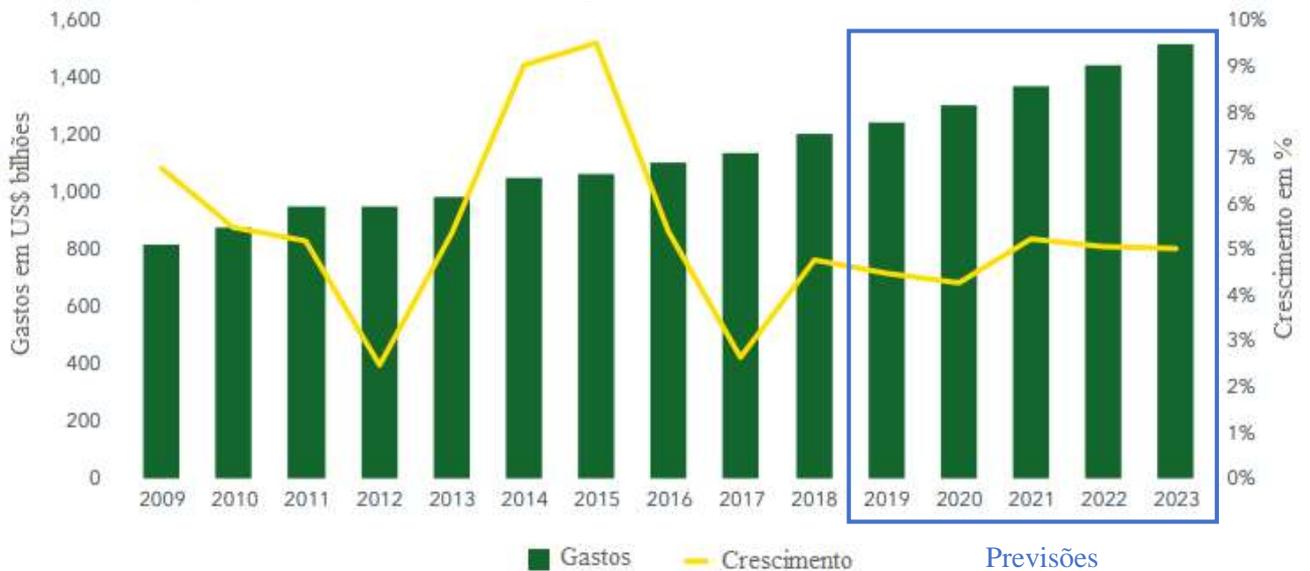
Figura 2 – Participação dos países nos pedidos de registros de patentes.



Fonte: Adaptado de Wipo (2019 citado por INTERFARMA, 2020).

É estimado que os gastos no mercado farmacêutico global ultrapassarão US\$ 1,5 trilhão até 2023, se baseando em um crescimento de 3% a 6% anuais pelos próximos cinco anos, o que apresenta uma desaceleração, como ilustra a Figura 3. Os Estados Unidos, China e Japão continuarão sendo os motores de crescimento do setor (IQVIA, 2019). Já de acordo com OCDE (2019), os países que mais gastam com medicamentos são Bulgária, Hungria e Grécia.

Figura 3 – Gastos e crescimento global de medicamentos entre 2009 e 2023.



Fonte: Adaptado de Iqvia (2019).

Já no Quadro 1, tem-se o *ranking* mundial do mercado farmacêutico mundial, confirmando a liderança não só dos Estados Unidos, China e Japão como também da Alemanha e destacando a posição brasileira.

Quadro 1 – *Ranking* geral do mercado farmacêutico mundial.

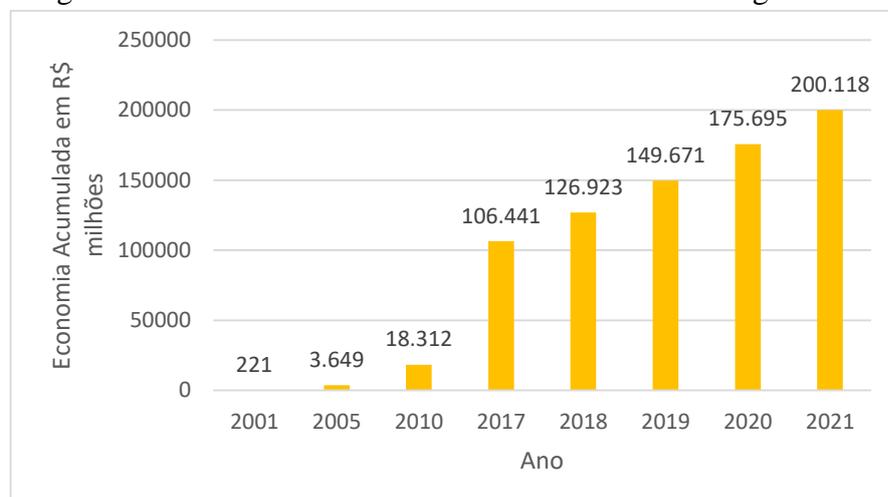
Posição	2013	2018	2023*
1°	EUA	EUA	EUA
2°	China	China	China
3°	Japão	Japão	Japão
4°	Alemanha	Alemanha	Alemanha
5°	França	França	Brasil
6°	Itália	Itália	Itália
7°	Reino Unido	Brasil	França
8°	Brasil	Reino Unido	Reino Unido
9°	Espanha	Espanha	Índia
10°	Canadá	Canadá	Espanha

* Previsão

Fonte: Adaptado de Iqvia (2019 citado por SINDUSFARMA, 2020).

Mundialmente, o mercado de genéricos cresce cerca de 10,8% ao ano e movimentada entre US\$ 135 e US\$ 150 bilhões. A participação desses medicamentos nos mercados do Reino Unido, França, Alemanha e Espanha é de, respectivamente, 74%, 62%, 57% e 51%. Nos Estados Unidos, o consumo de genéricos ocorre há mais de 50 anos e seu mercado apresenta uma participação de cerca de 60% em volume, com vendas em torno de US\$ 42,5 bilhões. Como os custos dos genéricos são inferiores e podem chegar a ser de 30% a 80% menos que os dos medicamentos de referência, a fim de deter a tendência da elevação dos preços dos medicamentos, as autoridades de mercados expressivos, como da França, Espanha e Estados Unidos, começaram a exigir medidas que fizessem com que as versões genéricas dos produtos farmacêuticos chegassem mais rapidamente no mercado (PRÓGENÉRICOS, 2021a). A Figura 4 apresenta a economia acumulada pelos consumidores entre 2001 e 2021.

Figura 4 – Economia acumulada devido ao consumo de genéricos.

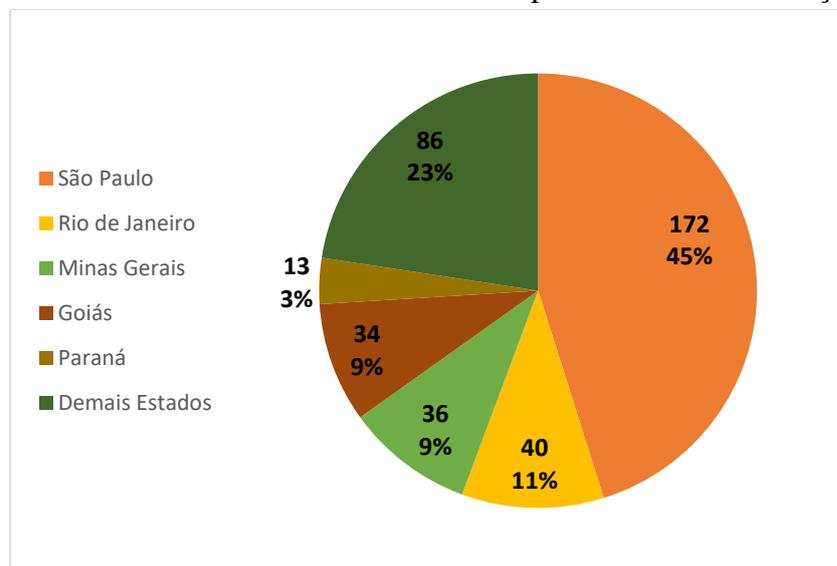


Fonte: Adaptado de PróGenéricos (2021b).

3.2. Cenário nacional

A indústria farmacêutica está distribuída geograficamente por todas as regiões do Brasil, sendo que, em 2019, havia 381 estabelecimentos fabricantes de medicamentos para o uso humano, os quais estão concentrados majoritariamente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Goiás, representando, respectivamente, 45%, 10%, 9% e 9%. Por sua vez, os demais estados juntos, Paraná, Amazonas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, representam os 23% restantes, como ilustra a Figura 5 (RAIZ, 2019 citado por SINDUSFARMA, 2020).

Figura 5 – Número de estabelecimentos industriais por unidade de Federação em 2019.



Fonte: Adaptado de Raiz (2019 citado por SINDUSFARMA, 2020).

Já em 2020, o mercado brasileiro de medicamentos tinha 441 empresas farmacêuticas, com faturamento a partir de 100 mil reais/ano. Dessas empresas, 89 (20,18%) eram de origem internacional e 352 (79,82%) de capital nacional. As empresas multinacionais detinham 42,38% do mercado em faturamento e 22,41% em unidades vendidas (caixas), de modo que os laboratórios nacionais responderam por 57,62% do mercado em faturamento e 77,59% em unidades vendidas (caixas). Cabe mencionar que a crescente participação dos medicamentos genéricos deu às empresas nacionais a liderança em vendas por unidades (SINDUSFARMA, 2021).

A Figura 6 mostra a posição dos setores industriais que mais arrecadaram Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) no Brasil em 2020, indicando que os produtos farmacêuticos ocuparam a 8ª posição no *ranking*.

Figura 6 – Arrecadação de ICMS em milhões de reais (R\$) por setor industrial em 2020.



Fonte: Adaptado de Secretaria da Fazenda e Planejamento do Estado de São Paulo (2020, citado por SINDUSFARMA, 2020).

Entre 2015 e 2019, o número de produtos comercializados expandiu 3,0%, enquanto, no mesmo período, o faturamento do setor farmacêutico aumentou 33,3%, como consta na Tabela 1 (SCMED, 2021).

Tabela 1 – Produtos comercializados e faturamento entre 2015 e 2019.

Ano	Número de produtos comercializados	Faturamento (R\$)
2015	5.723	64.468.918.110,16
2016	5.855	71.723.195.293,15
2017	5.557	75.786.980.090,61
2018	5.601	79.584.887.854,72
2019	5.897	85.960.435.833,70

Fonte: Adaptado de Scmed (2021).

De acordo com PróGenéricos (2021a), até 2020, os 93 fabricantes de genéricos existentes no Brasil foram responsáveis por mais de 3.325 mil registros de medicamentos derivados de mais de 4.610 mil apresentações comerciais. Em razão da maior parte da comercialização ser de produtos desenvolvidos por marcas conhecidas internacionalmente, há um certo rigor regulatório sobre a garantia de qualidade desses medicamentos, o que demandou, nos últimos 10 anos, investimentos superiores a 1,5 bilhão em ampliação e construção de unidades fabris.

O mercado brasileiro comercializa medicamentos genéricos que são capazes de tratar a maioria das doenças conhecidas, como: cardiovascular, infecciosa, digestiva/metabólica, inflamatória, dermatológica, respiratória, oftalmológica, oncológica, entre outras

(PRÓGENÉRICOS, 2021a). A Figura 7 apresenta a relevância dos medicamentos genéricos no mercado brasileiro.

Figura 7 – Consumo de medicamentos genéricos no mercado brasileiro.

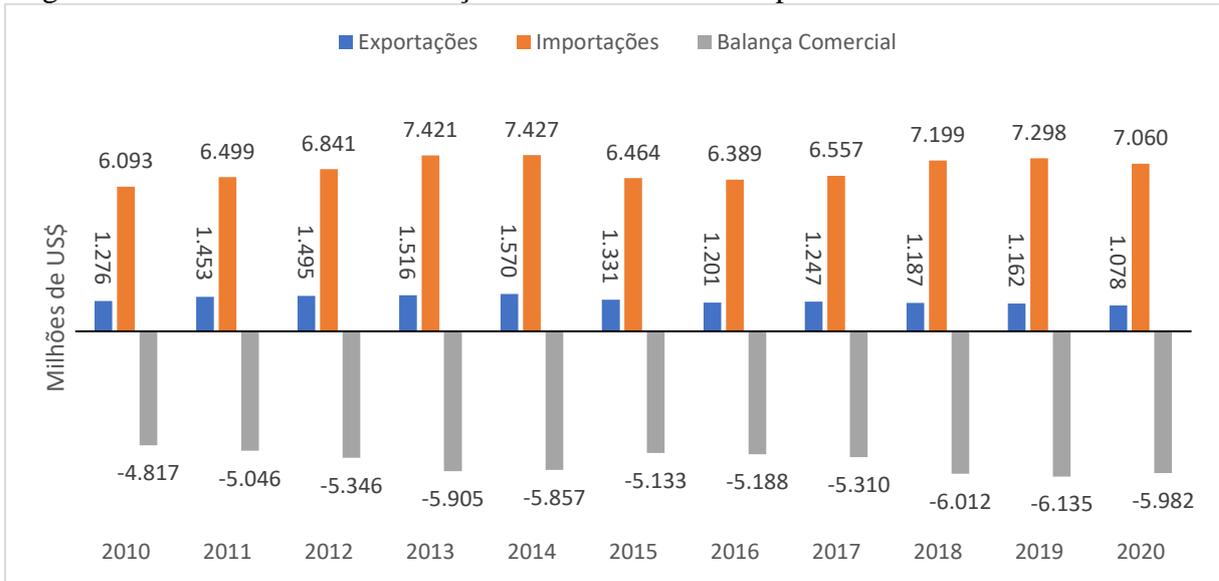


Fonte: PróGenéricos (2021b).

O surgimento da pandemia de COVID-19 e a busca de métodos para combatê-la geram uma grande expectativa de melhora dos agentes de saúde, o que afeta positivamente o setor farmacêutico. Em 2023, como mostra o Quadro 1, espera-se que o Brasil passe a ocupar o 5º lugar, expectativa essa que, em parte, é justificada pela pandemia de Covid-19 (IQVIA, 2019 citado por SINDUSFARMA, 2020).

Apesar do setor farmacêutico brasileiro apresentar bons resultados e a expectativa no ramo ser alta, como pode ser observado na Figura 8, o setor apresenta déficit na balança comercial. Isso se deve ao fato do Brasil ser ainda extremamente dependente da importação de insumos e tecnologia do setor, principalmente em relação aos princípios ativos, que são trazidos de fora, normalmente da China e da Índia (AMBROSIO, 2020).

Figura 8 – Dados relativos à balança comercial de setor de produtos farmacêuticos no Brasil.



Fonte: Adaptado de Camex (2021, citado por SINDUSFARMA, 2021).

4. DEFINIÇÕES

Segundo Capanema e Palmeira Filho (2007), atualmente no Brasil os medicamentos são classificados conforme normas sanitárias da legislação vigente, como descrito a seguir.

- Medicamento de referência: foi ou é um medicamento inovador, com patente válida ou expirada, registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, tendo comprovadas cientificamente sua eficácia, segurança e qualidade.
- Medicamento similar: apresenta os mesmos princípios ativos, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência registrado em órgão federal. No entanto, tamanho, forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos podem ser diferentes, mas com a identificação do nome comercial.
- Medicamento genérico: é um medicamento equivalente ao produto de referência e que só é produzido e lançado no mercado após a expiração da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade do medicamento de referência. O medicamento só é considerado intercambiável, ou seja, equivalente, se forem executados, em entidades certificadas pelo órgão federal, testes de bioequivalência ou biodisponibilidade relativa.

As pomadas, pastas, emulsões cremosas, géis e espumas rígidas são preparações farmacêuticas semissólidas e que, devido ao seu comportamento plástico, possuem como propriedade comum a capacidade de adesão à superfície de aplicação por um período, antes de serem removidas por lavagem ou devido ao uso (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

De acordo com Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), a administração de medicamentos por via oral é a mais utilizada, tendo os comprimidos como a forma farmacêutica sólida mais comum, os quais podem ser preparados com corantes e diversos tipos de materiais de revestimentos. Os comprimidos, dependendo do seu método de fabricação e finalidade de uso, podem variar em tamanho, peso, espessura, dureza, forma, características de desintegração e dissolução, além de outros aspectos.

As cápsulas também são formas farmacêuticas sólidas bem comuns. As cápsulas, de gelatina dura ou mole, consistem em um invólucro que pode ser gravado, impresso com uma identificação ou com outro aspecto, e que contém a formulação farmacêutica. Sendo assim, o invólucro encarece as cápsulas, que também possuem custo elevado de produção em decorrência da operação de enchimento demorar mais que a compressão de comprimidos. Além

disso, estudos verificaram que as cápsulas são violáveis, ou seja, o seu conteúdo pode ser alterado depois de deixarem as instalações do fabricante ou vendedor, o que já causou acidentes graves e até mesmo mortes (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Portanto, o comprimido é a forma farmacêutica mais consumida e apresenta as seguintes vantagens, conforme Lachman, Lieberman e Kaning (2001):

- é a forma oral unitária que apresenta maior facilidade de produção em larga escala, maior precisão de dose, uma variação mínima de conteúdo e menor custo;
- dentre as formas farmacêuticas orais, é a mais leve e compacta, além de ser mais fácil e barata de embalar;
- a identificação do comprimido é a mais simples e barata, uma vez que não precisa de fases adicionais no processamento já que, se preciso, utiliza-se punções com uma face gravada ou com um monograma;
- possuem uma deglutição mais fácil e com uma tendência mínima de permanecerem acima do estômago, principalmente os revestidos;
- apresentam perfis de dissolução diferentes, como os comprimidos gastro-resistentes ou de liberação retardada;
- suas propriedades químicas, mecânicas e microbiológicas conferem maior estabilidade.

Além disso, como todas as formas farmacêuticas, os comprimidos devem se apresentar dentro de adequadas características químicas, físicas e biológicas, ou seja, cumprir vários atributos de qualidade. Segundo Aulton (2016), esses padrões de qualidade exigem que os comprimidos:

- possuam a dose correta de fármaco;
- apresentem aparência, tamanho e massa consistentes;
- tenham uma liberação do fármaco de forma controlada e reprodutível;
- devem ser biocompatíveis, ou seja, que não possuam adjuvantes, contaminantes e microrganismos capazes de causar dano ao paciente;
- apresentem força mecânica suficiente para suportar fratura e erosão durante o manuseio em todas as etapas do seu tempo de vida;
- devem ser química, física e microbiologicamente estáveis durante o tempo de vida do produto.

5. PROCESSO PRODUTIVO

Segundo o Decreto-Lei nº 176 (BRASIL, 2006b), 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.”

Os medicamentos possuem como matéria-prima principal uma ou mais substâncias ativas, além dos excipientes que são utilizados para dar volume (JONET, 2014). A substância ativa é qualquer substância ou mistura de substâncias utilizada na produção do medicamento e que se torna um princípio ativo por ter ação farmacológica, imunológica ou metabólica (BRASIL, 2006b).

Já os excipientes, que possuem uma grande variedade, são adicionados na formulação de um medicamento para garantir que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente e que a produção obtenha a qualidade especificada. Os excipientes podem afetar as propriedades do pó ou do medicamento de várias formas e podem ser subdivididos da seguinte forma: material de enchimento (lactose, sacarose, glicose, manitol, sorbitol, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio e celulose), desintegrante (amido, celulose, polivinilpirrolidona cruzada, glicolato sódico de amido e carboximetilcelulose sódica), aglutinante úmido (gelatina, polivinilpirrolidona, derivados de celulose, polietilenoglicol, sacarose e amido), aglutinante seco (celulose, metilcelulose, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol), deslizante (sílica, estearato de magnésio e talco), lubrificante (estearato de magnésio, ácido esteárico, polietilenoglicol, laurilsulfato de sódio, estearilfumarato de sódio, parafina líquida) e antiaderente (estearato de magnésio, talco, amido e celulose) (AULTON, 2016).

A cadeia produtiva da indústria farmacêutica constitui-se da etapa química, em que são sintetizados os fármacos e os aditivos, e da etapa denominada farmacêutica, na qual se produz o medicamento final. As indústrias farmacêuticas podem ser ou não integradas a toda cadeia produtiva e podem terceirizar parte ou totalmente a produção química (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

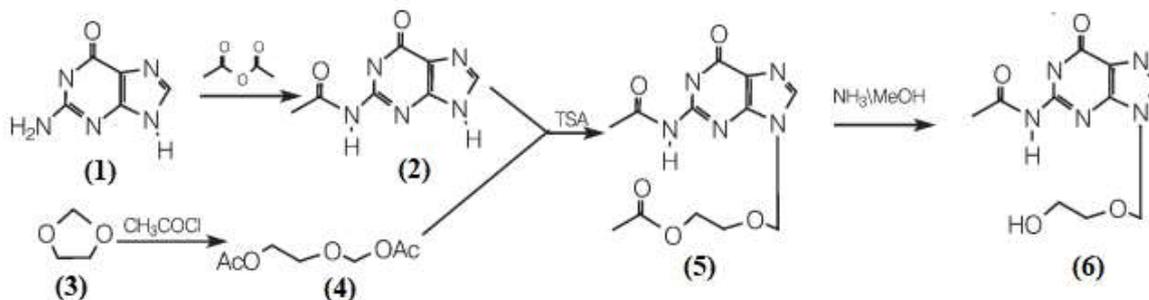
5.1. Etapa química

A etapa de síntese química utiliza como insumos os produtos gerados na indústria química básica e é realizada normalmente uma grande quantidade de etapas intermediárias, em que cada etapa são gerados produtos purificados, que servem para oferta de mercado ou como

matérias-primas para as próximas etapas. Nesse sentido, os produtos gerados nesta etapa podem ser denominados intermediários, sendo de sínteses os compostos gerados no processo de síntese do princípio ativo, e de uso os princípios ativos finais que são usados na produção do medicamento (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003).

Um exemplo de síntese é a do aciclovir, desenvolvido pelos pesquisadores George Hitchings e Gertrude Elion, que foram contemplados com o Prêmio Nobel pela descoberta. O aciclovir ou 9-[(2-hidroxi)etoxi]metil]-9H-guanina é um antiviral análogo do nucleosídeo guanina acíclico, utilizado no tratamento de infecções por herpes. O aciclovir foi desenvolvido com base no nucleosídeo guanina cíclico, uma base nitrogenada utilizada pelos vírus na construção do seu DNA. Os vírus não reconhecem as nuances estruturais entre o aciclovir e as verdadeiras bases, e utiliza-o na construção de um “falso” DNA. Este DNA, construído com esse erro, induz a morte do vírus, por não conseguir desempenhar sua função adequadamente. Como ilustra a Figura 9, o aciclovir é sintetizado a partir da acetilação da guanina (1) com o anidrido acético, o que gera o composto (2). O intermediário acetilado (2) reage com a cadeia lateral (4) na presença de ácido-toluenosulfônico, produto da acilação do dioxolana (3), para formar o derivado glicosídico (5). O derivado glicosídico reage com amônia em metanol, à temperatura ambiente, para fornecer o produto desacetilado, aciclovir (6) (MENEGATTI; FRAGA; BARREIRO, 2001).

Figura 9 – Rota sintética do aciclovir.



Fonte: Adaptado de Menegatti, Fraga e Barreiro (2001).

Cabe mencionar que, em razão de estudos efetuados nos laboratórios de empresas farmacêuticas ao longo dos anos, muitos medicamentos que eram obtidos pela extração de produtos naturais foram substituídos por produtos químicos sintéticos. No entanto, há uma certa complexidade na estrutura química de muitos medicamentos e uma considerável diversidade de rotas produtivas (SHREVE; BRINK JR., 1997).

5.2. Etapa farmacêutica

Inicialmente, todas as matérias-primas e materiais de embalagem recebidos pelas indústrias devem ser encaminhados e armazenados em área segregada no almoxarifado, na qual ocorre a quarentena. O objetivo disso é a segurança, para evitar que, por algum erro, ocorra a utilização de algum material no processo produtivo que não tenha sido analisado e aprovado. Somente após análises e aprovação do controle da qualidade que os materiais podem ser retirados da área de quarentena e enviados para outra área de estocagem, na qual ficam os itens disponíveis para a produção, sendo acondicionados em *pallets* (FERREIRA, 2004).

De acordo com Ferreira (2004), é importante que o local de armazenagem definitivo obedeça a critérios pré-estabelecidos de acordo com os materiais que serão estocados: peso, necessidade de área de acesso restrito, acondicionamento em área refrigerada, itens que não podem ficar próximos ou juntos de outros itens, entre outros.

Assim, dá-se início à fabricação de comprimidos, o que implicará na execução de diversas etapas como: granulação, secagem, mistura, compressão, revestimento e embalagem. Todas essas etapas são realizadas de acordo com as instruções contidas na Ordem de Produção (OP) e, por fim, o produto acabado é levado para o almoxarifado específico.

5.2.1. Pesagem

Nesta fase inicial do processo, em resumo, o colaborador da Central de Pesagem é responsável pela separação e movimentação do almoxarifado de todos os insumos necessários para produção do lote do produto. Após isso, procede a quantificação dos insumos de acordo com a guia de materiais emitida pelo setor de Planejamento e Controle de Produção (PCP) e a conferência é feita por outro funcionário do setor. Por fim, os materiais pesados seguem para a área produtiva (LUNA, 2013).

Como reportado por Ferreira (2004), o processo de fracionamento das matérias-primas para a produção de medicamentos é um dos mais críticos e sensíveis da indústria farmacêutica, pois há eminente risco de mistura e/ou contaminação cruzada. Além disso, a pesagem correta de cada componente vai assegurar um produto acabado de qualidade, minimizando perdas e reprocessos. Por isso, devem ser feitas checagens do material (*status* do lote, validação e/ou reanálise e o princípio FEFO - primeiro a vencer, primeiro a sair), checagem de ambientes (limpeza da sala, compatibilidade da sala com o produto que o será pesado, temperatura, umidade e pressão), checagem de equipamentos (capacidade e precisão da balança, calibração e aferição de balanças) e checagens de massa (balança zerada, tara da balança e massa líquida).

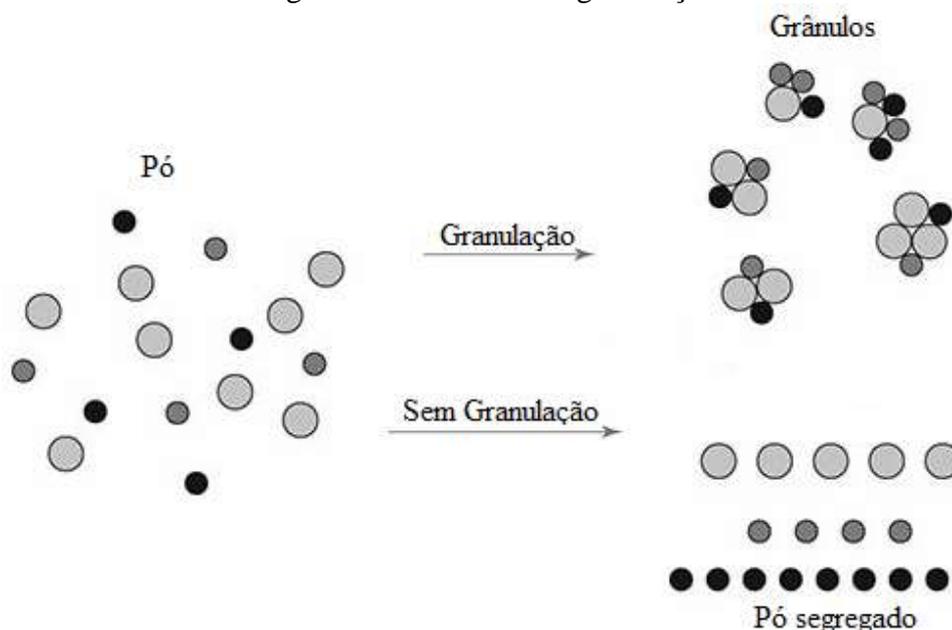
5.2.2. Granulação

A obtenção de comprimidos pode ser realizada pela técnica de compressão direta dos componentes pulverizados ou por compressão do material previamente granulado por via seca ou úmida. O emprego de um pré-tratamento por granulação objetiva modificar as características da forma farmacêutica, transformando as partículas de pós cristalinos ou amorfos em granulados, que são agregados sólidos parcialmente resistentes e porosos. Comparando com a mistura de pós original, os granulados possuem, por exemplo, uma melhor manutenção da homogeneidade, maior densidade, fluidez, compressibilidade e porosidade, o que facilita a dissolução (SOARES; PETROVICK, 1999).

A granulação é o processo em que as partículas primárias de pó são processadas para aderirem e formarem os grânulos, que são partículas maiores e que suportam o manuseio. Os grânulos farmacêuticos geralmente possuem faixa de tamanho entre 0,2 e 4,0 mm e, dependendo da sua finalidade, podem ser divididos: de 0,2 a 0,5 mm, quando serão produtos intermediários, e entre 1 e 4 mm quando já são a forma farmacêutica final (AULTON, 2016).

Uma das principais razões para acontecer a etapa de granulação é que ela é capaz de prevenir a segregação dos constituintes da mistura de pós, fazendo com que todos os ingredientes tenham a proporção correta em cada grânulo, como ilustrado na Figura 10. Assim, o controle da distribuição dos tamanhos das partículas nos grânulos é fundamental para que na etapa de encapsulamento ou compressão não ocorra uma variação inaceitável do conteúdo do fármaco (AULTON, 2016).

Figura 10 – Processo de granulação.



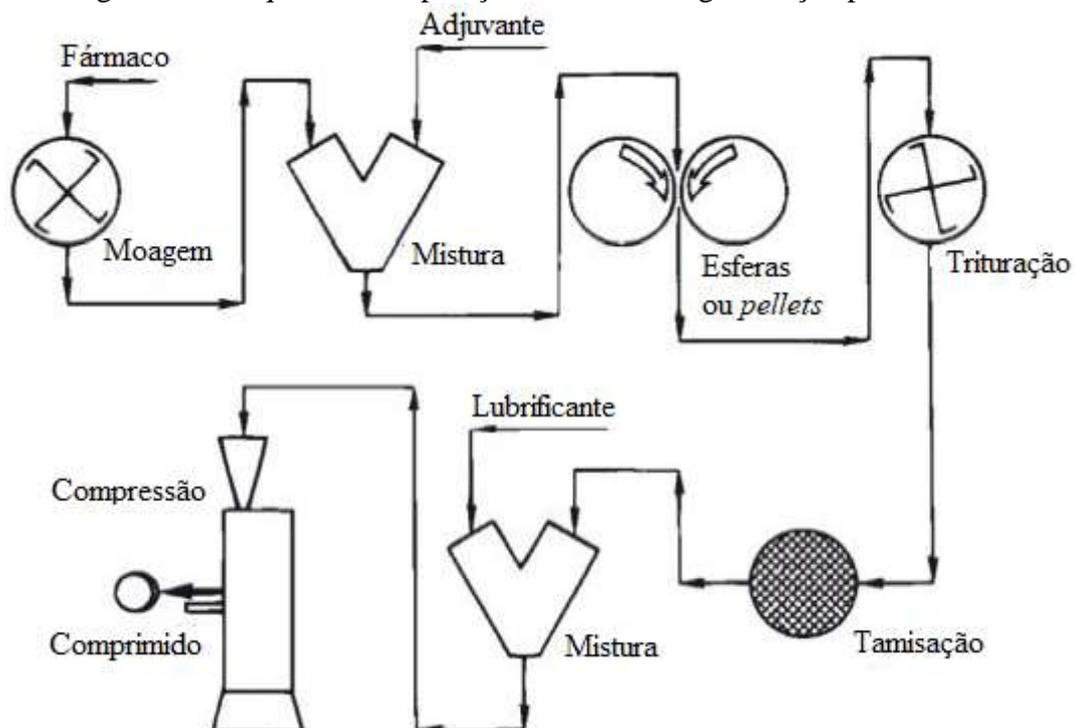
Fonte: Adaptado de Aulton (2016).

5.2.2.1. Via seca

A granulação por via seca é importante na indústria farmacêutica e consiste na agregação das partículas primárias de pó através de alta pressão. Nesta técnica, a mistura de componente ativo e dos seus adjuvantes é submetida a uma compactação prévia, formando grandes aglomerados (compactos, briquetes ou lingotes) que devem apresentar resistência mecânica elevada e homogênea, para evitar grandes quantidades de partículas finas na operação de cominuição (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000).

Esse método a seco normalmente é utilizado para fármacos que não são bem comprimidos após a granulação úmida ou para aqueles que são sensíveis à umidade. Além disso, a técnica possui dois processos intermediários, o *slugging* e a compactação por rolo. O primeiro consiste na produção de um comprimido grande (conhecido como compacto ou *slug*), através de uma prensa pesada de compressão, e no último o pó é espremido entre dois rolos para produzir uma lâmina ou flocos do material. Nos dois casos, o produto intermediário é quebrado através de uma técnica de moagem, adequada para produzir o material granular que, posteriormente, é tamisado para separar a fração de tamanho desejado (AULTON, 2016). Como mencionado, a Figura 11 apresenta os pré-tratamentos da granulação por via seca, como a compactação por rolo e as etapas ilustradas que são posteriores à granulação são apresentadas nos próximos subcapítulos.

Figura 11 – Sequência de operações unitárias da granulação por via seca.



Fonte: Adaptado de Allen Jr., Popovich e Ansel (2013).

5.2.2.2. Via úmida

A granulação por via úmida dispõe da ação de um meio líquido para conferir adesão das partículas de pó (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000). O líquido de granulação contém um solvente que deve ser atóxico e volátil, para que possa ser removido posteriormente por secagem. Os líquidos mais adequados são a água, o etanol e o isopropanol, os quais são utilizados sozinhos ou, mais comumente, com um aglutinante (também chamado de agente ligante) dissolvido, que é usado para garantir a adesão das partículas quando o grânulo se apresenta seco. Apesar da água ser bastante utilizada, por razões econômicas e/ou ecológicas, essa apresenta desvantagens, como maior tempo de secagem, e pode afetar na estabilidade do fármaco (AULTON, 2016).

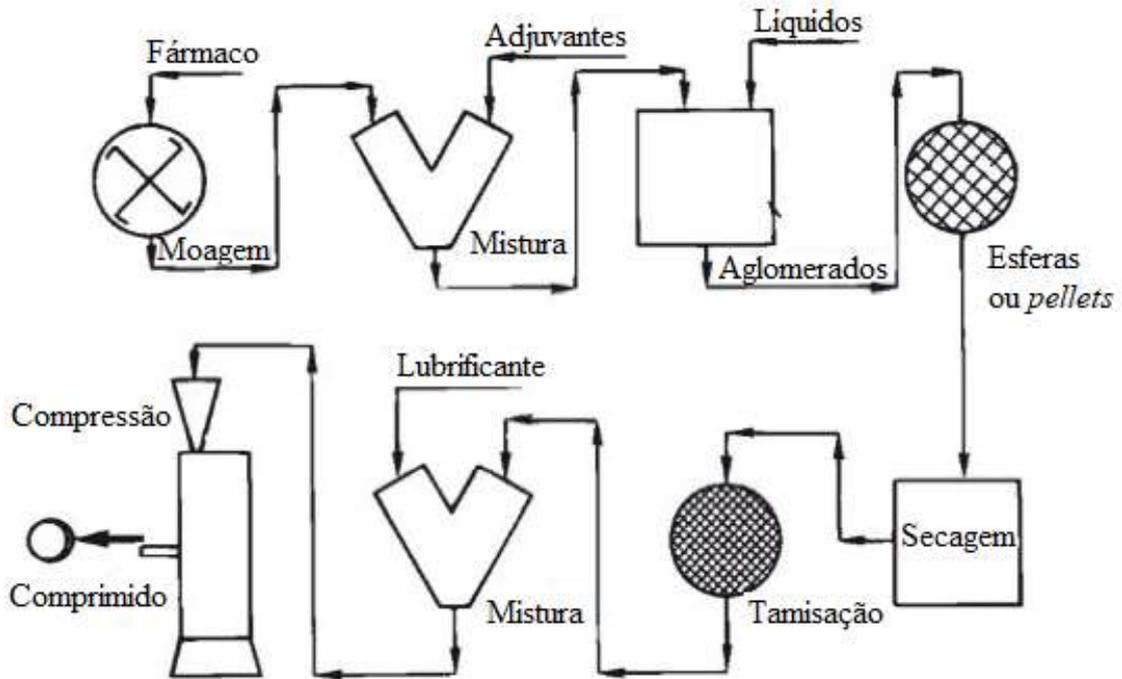
Sendo um processo complexo e bastante empregado na indústria farmacêutica, a granulação úmida é bem discutida e estudada por especialistas em tecnologia. Dentre as técnicas mais comuns, a granulação úmida por *low shear*, ou granulação de baixo cisalhamento, consiste na densificação do pó e/ou aglomeração pela incorporação de um líquido de granulação através de hélices de baixo cisalhamento como, por exemplo, a amassadeira sigma. Por esta técnica apresentar diversas variáveis que são capazes de comprometer o processo negativamente, como a maior possibilidade de falhas humanas e o tempo demasiadamente longo de processo, tecnologias mais modernas estão investindo na granulação úmida por *high shear*, que consiste basicamente na mesma técnica, mas feita com equipamentos que oferecem rotação de hélices de alto cisalhamento (SILVEIRA, 2014).

A presença de umidade e de calor na técnica de granulação por via úmida exige que o produto seja suficientemente insolúvel no líquido usado para umedecimento e possua estabilidade química o bastante durante o tempo de exposição de calor, mantendo-o sempre nas faixas de temperaturas adequadas para a secagem dos grânulos obtidos por agregação (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000).

Para atingir uma boa homogeneidade, os ingredientes a serem granulados, que são pós coesivos, são primeiramente misturados secos em um misturador convectivo operando em alta intensidade ou alto cisalhamento. Essa mistura é constituída pelo fármaco, pelo material de enchimento e, algumas vezes, por um desintegrante. A aglomeração é feita adicionando uma solução aglutinante líquida aos componentes da mistura seca e, posteriormente, a massa úmida produzida é seca em um secador separado, geralmente um leito fluidizado. Como a granulação feita em um misturador convectivo não é bem controlada, formando grânulos maiores que 1 mm, estes devem ser quebrados por cominuição, em um moinho de martelos ou pressionando

o granulado através da tela de um granulador oscilante, obtendo grânulos de tamanho entre 100 e 800 µm. Os grânulos gerados são misturados a seco com outros ingredientes, como, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes e os corantes (AULTON, 2016). A Figura 12 ilustra essa sequência de operações unitárias na produção de comprimidos com tratamento pré-compactação por granulação úmida, sendo que as demais etapas são mencionadas subsequentes.

Figura 12 – Sequência de operações unitárias da granulação por via úmida.



Fonte: Adaptado de Allen Jr., Popovich e Ansel (2013).

5.2.3. Secagem

A secagem é uma operação primordial e consiste na remoção de todo ou quase todo o líquido associado a um produto farmacêutico, podendo ser um sólido úmido, uma solução ou suspensão. A remoção do líquido tem como objetivo principal impedir a deterioração química e microbiológica da matéria-prima ou do fármaco. Apesar de existir uma variedade de tipos de secadores na indústria farmacêutica, todos os processos de secagem consistem na evaporação da fase líquida e posterior remoção do vapor (AULTON, 2016).

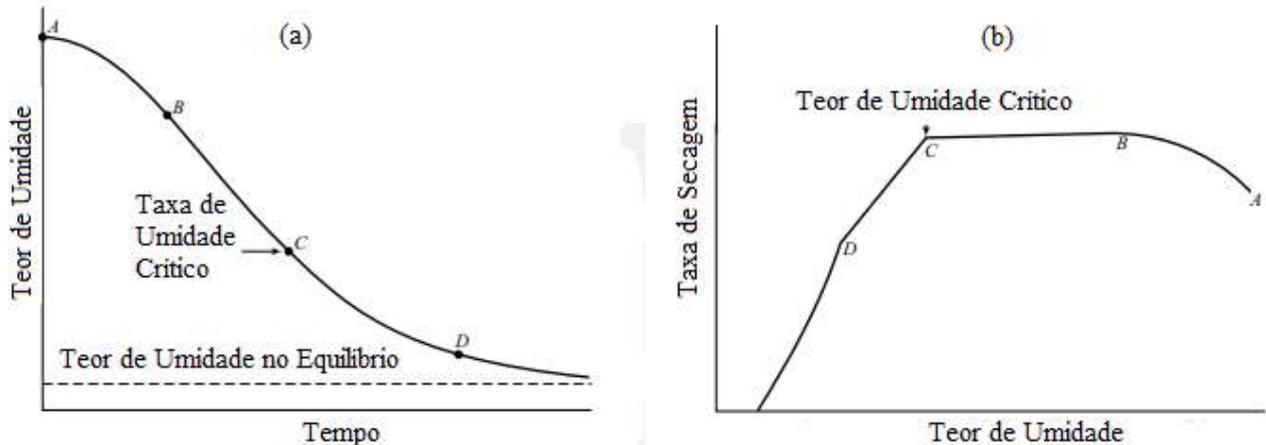
A operação de secagem envolve tanto transferência de massa quanto de calor. Para isso, é necessário que seja transferido um calor para que o material adquira calor latente suficiente para vaporização da água. Assim, ocorre a transferência de massa por difusão da água até a superfície de evaporação e subsequente evaporação e difusão do vapor para a corrente de ar empregada (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

De acordo com Aulton (2016), para que a secagem seja eficiente, a operação deve apresentar: grande superfície de transferência de calor, transferência eficiente de calor por unidade de área (fornecer calor latente de vaporização suficiente), transferência de massa de água evaporada através de quaisquer camadas limítrofes e remoção eficiente de vapor (baixa umidade relativa do ar, movendo-se com velocidade adequada). Além disso, para escolha adequada do método de secagem, devem ser avaliados os seguintes pontos:

- sensibilidade ao calor do material a ser seco;
- características físicas do material;
- natureza do líquido a ser removido;
- escala de operação;
- necessidade de assepsia;
- fontes de calor disponíveis (a vapor, elétrica).

O sólido submetido à secagem, sob condições de temperatura e umidade relativa pré-determinadas, apresenta um comportamento padrão, como ilustrado na Figura 13, pelos estágios de secagem.

Figura 13 – Estágios de secagem: (a) teor de umidade por tempo e (b) taxa de secagem por teor de umidade.



Fonte: Adaptado de Seader, Henley e Roper (2005).

De acordo com Marcinkowski (2006), os estágios são classificados e caracterizados por três períodos:

- AB: no início do processo, a temperatura da superfície e do interior do sólido úmido tende a ser a mesma temperatura de bulbo úmido do ar de aquecimento, atingindo o estado estacionário com a mudança de temperatura e taxa de secagem;

- BC: ao atingir o ponto B, a temperatura do sólido é estabilizada e a secagem acontece a taxa constante, visto que a água do interior do sólido substitui a água saturada da superfície. Esse período termina ao atingir a umidade crítica no ponto C;
- CD: o ponto C corresponde ao momento em que a velocidade de migração de água do interior até a superfície é menor que a velocidade de retirada de água da superfície pelo ar de secagem. Com isso, acontece o primeiro período de secagem a taxa decrescente, caracterizado pelo aumento da temperatura do sólido à proporção do decréscimo gradativo da taxa de secagem. No ponto D, inicia o segundo momento de taxa decrescente, em que a evaporação acontece a partir do interior do sólido até o ponto em que a taxa de secagem tende a zero e a umidade se aproxima da umidade de equilíbrio. Isso faz com que cesse a secagem, visto que a umidade de equilíbrio é o menor teor de umidade atingível, dadas as condições de operação, e é atingida quando a pressão de vapor sobre o sólido é igual a pressão parcial do vapor do ar de secagem.

5.2.4. Tamisação

A maior parte das matérias-primas ativas ou inativas utilizadas na indústria farmacêutica apresentam uma estrutura sólida e precisam, normalmente, de processamento físico para adquirir características que permitam a produção eficiente de um fármaco. Sendo assim, é essencial a determinação de propriedades físicas e químicas do material como, por exemplo, morfologia, pureza, solubilidade, fluxo, estabilidade, tamanho da partícula, uniformidade e compatibilidade com os outros componentes da formulação. O tamanho, a distribuição e a forma dos fármacos e de outros componentes utilizados na forma farmacêutica afetam diretamente o processo (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Pela análise granulométrica, determina-se que os tamanhos de partícula, interferem em diversos fatores, como na velocidade de dissolução das partículas. Um dos métodos mais utilizados para determinar esta propriedade é a tamisação, na qual as partículas são passadas, por meio de agitação mecânica, em uma série de tamises de aberturas de malhas conhecidas. Estes, dispostos em ordem decrescente, determinam a proporção de pó que passam e/ou são retidos em cada tamis (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), os pós são divididos em:

- grossos: 100% das partículas passam pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 μm ;

- moderadamente grossos: 100% das partículas passam pelo tamis com abertura nominal de malha de 710 μm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250 μm ;
- semifinos: 100% das partículas passam pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 μm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm ;
- finos: 100% das partículas passam pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm ;
- finíssimos: 100% das partículas passam pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 μm .

A Tabela 2 apresenta o número do tamis de acordo com o orifício.

Tabela 2 – Abertura de malha dos tamises.

Número do tamis (ABNT/ASTM)	Orifício do tamis
2	9,5 mm
3,5	5,6 mm
4	4,75 mm
8	2,36 mm
10	2 mm
20	850 μm
30	600 μm
40	425 μm
50	300 μm
60	250 μm
70	212 μm
80	180 μm
100	150 μm
120	125 μm
200	75 μm
230	63 μm
270	53 μm
325	45 μm
400	38 μm
500	25 μm
635	20 μm

Fonte: Brasil (2010).

Para calcular o percentual retido em cada tamis, utiliza-se a Equação 1, na qual P_0 é a massa total das amostras retidas em cada tamis e no coletor e P é a massa da amostra retida em cada tamis.

$$\% \text{ retida no tamis} = \frac{P}{P_0} \times 100 \quad (1)$$

A tamisação é uma importante etapa de preparo das matérias-primas sólidas, sendo feita para classificação delas de acordo com a granulometria. Para isso, são utilizadas peneiras vibratórias como ilustra a Figura 14. A ordem da tamisação das matérias-primas deve seguir a Ordem de Produção (OP), assim como o tamanho da malha do tamis.

Figura 14 – Peneira vibratória da marca Russel Compact Airlock Siev.



Fonte: Russel Finex (2017).

5.2.5. Mistura

A etapa de mistura ou manipulação consiste em envolver intrínseca e homogeneamente as diversas matérias-primas em forma de pó, até a distribuição uniforme. É crucial conhecer a ordem de entrada das matérias-primas no misturador, bem como o tempo ótimo de mistura e do processo como um todo, a fim de garantir a uniformidade dos componentes envolvidos. As principais variáveis que afetam esta etapa são: tipo de misturador (geometria e dimensões); velocidade de rotação do equipamento; granulometria, densidade e morfologia dos sólidos; volume ocupado no misturador; distribuição dos sólidos durante a carga e tempo de mistura (COELHO, 2015).

Os misturadores rotativos em “V” são um dos tipos mais utilizados na indústria farmacêutica. Neles, dois cilindros se juntam para formar um “V”, como mostra a Figura 15. O princípio de funcionamento do misturador consiste em dividir os pós em duas porções, deslocá-las e reuni-las no equipamento conforme tempo de mistura. O equipamento gira em torno do

eixo formado pelo plano dos dois cilindros e, segundo Labastie (1995), essa geometria apresenta diversas vantagens:

- no caso de granulados muito frágeis, minimiza a fricção entre as partículas;
- suporta grandes capacidades;
- facilita a carga e a descarga;
- apresenta limpeza e manutenção simples.

Figura 15 – Misturador em “V”.



Fonte: Mondragon (2022).

O equipamento, feito de aço inoxidável para evitar contaminação, não atinge nenhum ponto morto quando rotaciona 360°, já que o processo de giro faz com que os cilindros sejam capazes de misturar todos os componentes eficientemente. Além disso, a rotação é um dos parâmetros que deve ser especificado adequadamente nesta etapa, pois se a mistura ocorrer rapidamente, o pó grudará no fundo do cilindro junto com a válvula de saída da mistura (NOMURA et al., 2020).

5.2.6. Compressão

Considerando a produção em larga escala, o pó obtido após a mistura é moldado e transformado em comprimido por máquinas. As características físicas dos comprimidos obtidos são bem definidas, podendo ser: circular, oblongo ou único na forma; grosso ou fino; grande ou pequeno em diâmetro; plano ou convexo; não sulcado ou sulcado para divisão em duas, três ou quatro partes; gravado ou impresso com um código que o identifica; revestido ou não; com

corante ou não; com uma, duas ou três camadas. As matrizes e as punções de diferentes formas e tamanhos das compressoras são capazes de determinar as formas e dimensões dos comprimidos a partir da grande pressão capaz exercida na compactação de pós e grânulos (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Na compressão, em razão da proximidade forçada, formam-se as ligações entre as partículas, que fornecem coesão ao pó, formando assim, um compacto. A força das compressoras é aplicada por uma matriz e pela ação de dois punções inferior e superior (AULTON, 2016). De acordo com Soares e Petrovick (1999), o processo de compressão pode ser resumido em seis etapas, as quais estão ilustradas na Figura 16 e descritas a seguir.

I – Alimentação: a matriz é preenchida mediante o fluxo gravitacional do pó pelo alimentador.

II – Compactação: o alimentador é deslocado na lateral e o punção superior inicia o movimento de descida compactando o complexo farmacêutico;

III – Compressão propriamente dita: o punção inferior permanece imóvel, enquanto o punção superior desce e comprime o material com força;

IV – Ejeção: o punção superior retorna a sua posição inicial e o punção inferior ascende conduzindo o comprimido ao nível superior da matriz;

V – Expulsão: já completamente fora da matriz, o comprimido é expulso com o retorno do alimentador à posição inicial;

VI – Pré-alimentação: retorno do punção inferior e início da alimentação com o retorno parcial do alimentador.

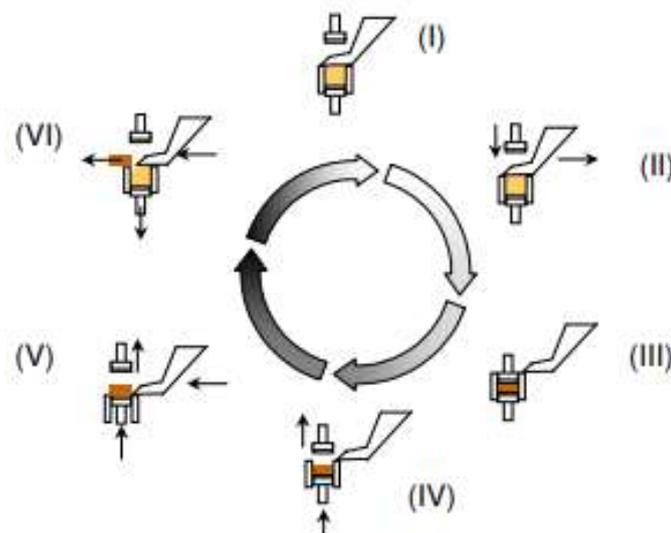


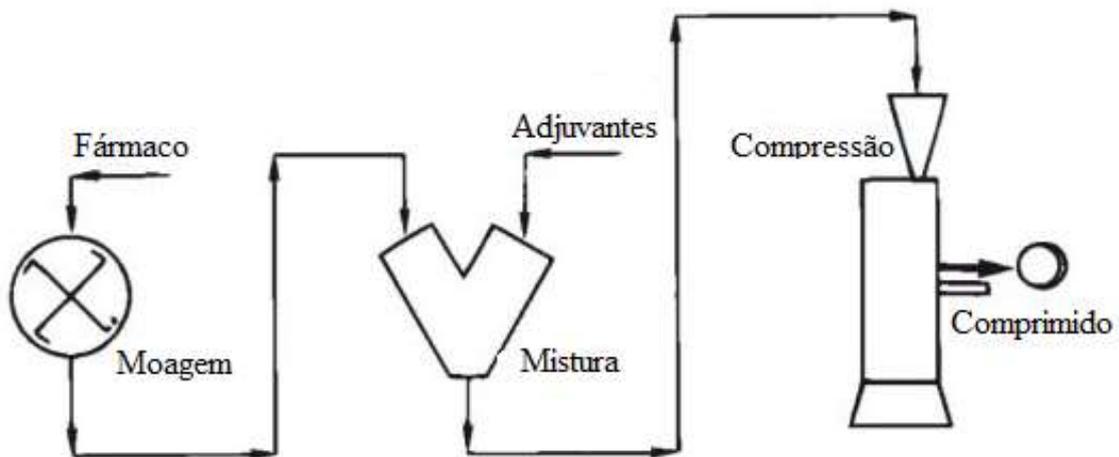
Figura 16 – Etapas do processo de compressão.

Fonte: Soares e Petrovick (1999).

Cabe mencionar que, apesar das inúmeras vantagens, a granulação é uma parte do processo que implica em várias etapas, o que torna o processo complexo. Sendo assim, a tendência atual tem sido apostar na compressão direta da mistura de pós (SOARES; PETROVICK, 1999).

A produção de comprimidos por compactação direta, sendo reduzida em apenas duas operações sequenciais, mistura do pó e compressão, como ilustra a Figura 17, é normalmente utilizada em formulação de fármacos relativamente solúveis (que podem ser processados como partículas grosseiras para garantir boa escoabilidade) e fármacos relativamente potentes (que estão presentes em pouca quantidade em cada comprimido e que podem ser misturados com partículas grosseiras de adjuvante, o qual controla o fluxo e a compactabilidade). A redução do tempo de produção no pré-tratamento da mistura de pós e, conseqüentemente, o custo do processo, é a principal vantagem da compressão direta (AULTON, 2016).

Figura 17 – Sequência de operações unitárias da compressão direta.



Fonte: Adaptado de Allen Jr., Popovich e Ansel (2013).

5.2.7. Revestimento

O revestimento é uma etapa na qual uma camada externa seca de material de revestimento é aplicada à superfície da forma farmacêutica (AULTON, 2016). De acordo com Lachman, Lieberman e Kaning (2001), a etapa de revestimento dos comprimidos é complementar ao processo produtivo e aumenta o custo do produto. Sendo assim, geralmente a realização da etapa é avaliada e seus principais objetivos são:

- mascarar sabor, cheiro ou cor de um fármaco, no último caso, melhorando o aspecto visual;
- fornecer uma proteção física e/ou química ao fármaco;
- controlar a liberação do fármaco no comprimido;

- proteger o fármaco no estômago, com um revestimento entérico gastro-resistente;
- incorporar outro fármaco ou adjuvante na fórmula do revestimento para evitar incompatibilidades químicas ou proporcionar uma libertação faseada do fármaco.

Os comprimidos podem ser revestidos por três principais processos: revestimento peliculado, drageamento e revestimento a seco. O revestimento peliculado é a técnica mais popular e envolve a deposição na superfície do medicamento de um sistema líquido, formado por um polímero. Já o drageamento é um processo mais tradicional, sendo usado na indústria farmacêutica desde o final do século XIX, e envolve a aplicação sucessiva de formulações de revestimento baseadas em sacarose, deixando uma camada espessa de açúcar. O revestimento a seco é o processo menos popular e envolve a compactação de material granular ao redor de um núcleo de comprimido pré-formado (AULTON, 2016). O Quadro 2 apresenta algumas características do processo e do comprimido obtido através do revestimento peliculado e por drageamento.

Quadro 2 – Vantagens do revestimento por película em comparação com o drageamento.

Características	Drageamento	Revestimento peliculado
Aparência	Arredondados, com alto grau de polimento	Mantém o contorno do núcleo original
Aumento de massa	30-50%	2-3%
Etapas	Processo de muitos estágios	Geralmente uma única etapa
Duração usual por lote	Superior a 8 horas	1,5-2 horas

Fonte: Adaptado de Aulton (2016).

Atualmente, a maioria dos processos de revestimentos por película envolve a aplicação aquosa de revestimento, a qual contém os seguintes compostos, de acordo com Allen Jr., Popovich e Ansel (2013) e Aulton (2016):

- polímero formador de filme (7 a 18%): como exemplo, tem-se éteres de celulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC) e metilcelulose (MC);
- plastificante (0,5 a 2,0%): utilizados para modificar as propriedades físicas dos polímeros e promover, por meio desta interação, o aumento da flexibilidade do filme e a redução dos estresses residuais dentro do revestimento. Exemplos: glicerina, propilenoglicol, ftalato de dietila e subacetato de dibutila;
- corante e pigmento (2,5 a 8,0%): usados para dar cor ao revestimento, devendo apresentar boa opacidade e permeabilidade. Exemplos: pigmentos FD&C e D&C e óxido de ferro;

- veículo ou solvente (completar a solução até 100%): uso de solventes orgânicos, como combinações de metanol/diclorometano ou acetona.

Um dos processos mais utilizados para revestir comprimidos por película é através da aplicação da suspensão de revestimento sobre a superfície do medicamento, utilizando um equipamento como ilustrado na Figura 18. Para isso, é preciso, inicialmente, preparar a suspensão de revestimento de acordo com os componentes, quantidades e procedimento, a qual fica armazenada no tanque. Já o revestimento propriamente dito constitui em pré-aquecimento dos comprimidos a uma determinada temperatura por um tempo, e posterior aplicação constante da suspensão mediante um aspersor de jato. A suspensão e a revestidora são mantidas sob agitação durante todo o processo e, ao final, os comprimidos são secos (SOUZA; SPANIOL; PETROVICK, 2005).

Figura 18 – Revestidora da marca UsiRam.



Fonte: Fargimed (2022).

5.2.8. Embalagem

No setor farmacêutico, a escolha da embalagem deve ser criteriosa, levando em conta as características químicas e físicas do medicamento, as necessidades de proteção e os requisitos visuais relacionados ao *marketing* (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001). A fim de

manter a integridade do material e atender esses critérios, as embalagens devem possuir as seguintes características:

- proteger das condições ambientais;
- não reagir com o produto;
- não conferir sabores ou odores ao produto;
- não serem tóxicas;
- estarem aprovadas pelas autoridades;
- evitar tentativas de adulteração do produto;
- serem adaptáveis a equipamentos de embalagem de velocidade elevada.

De acordo com a Resolução RDC n° 71/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2009), existem diferentes tipos de embalagem para medicamentos, podendo ser classificadas como:

- primária: mantém contato direto com o medicamento;
- secundária: embalagem externa do produto, podendo conter e estar em contato com uma ou mais embalagens primárias;
- múltipla: embalagem de medicamento de venda sem exigência de prescrição médica, dispensado exclusivamente na embalagem com a qual possui contato direto;
- hospitalar: embalagem secundária de medicamentos de venda com ou sem exigência de prescrição médica, utilizada para o acondicionamento de medicamentos com destinação hospitalar.

Nas próximas seções, são apresentados detalhes dos processos de embalagens primária e secundária.

5.2.8.1. Primária

Entre as embalagens primárias, os *blisters* atualmente são os mais comuns para armazenar os comprimidos e cápsulas. Eles consistem em um recipiente em forma de bandeja moldada com cavidades, dentro das quais as formas farmacêuticas são armazenadas, e que normalmente possui uma cobertura de material laminado, selando a parte moldada que será rompida, conforme ilustra a Figura 19 (LIMA, 2010). O *blister* apresenta diversas vantagens, que são: permitir aos pacientes o controle e acompanhamento do consumo através de doses unitárias, proteção das condições adversas externas, baixo custo, redução de acidentes com embalagens de vidro e consequentes quebras, maior comprovação de uso indevido e facilidade de identificação de violação (PILCHIK, 2000a).

Figura 19 – *Blisters* de medicamentos.



Fonte: Pfarma (2019).

A embalagem de *blister*, como ilustrado na Figura 20, é composta por quatro componentes básicos, sendo o filme, material de selagem, agente de selagem e a tinta de impressão, como detalha Pilchik (2000a).

- Filme moldável: é o componente da embalagem que acondiciona o medicamento e que deve ser compatível com o produto, sendo levado em consideração espessura, altura e peso, bem como resistência ao impacto, tempo, transporte e seu custo. O policloreto de vinila (PVC) é o filme mais utilizado, por apresentar excelente termoformabilidade, alta resistência à flexão, boa resistência química, baixa permeabilidade a óleos, gorduras e ingredientes aromatizantes e baixo custo. Outros tipos de plásticos utilizados são: cloreto de polivinilideno (PVDC), clorotrifluoroetileno (CTFE), polipropileno (PP), polietileno tereftalato (PET) e poliestireno (PS).

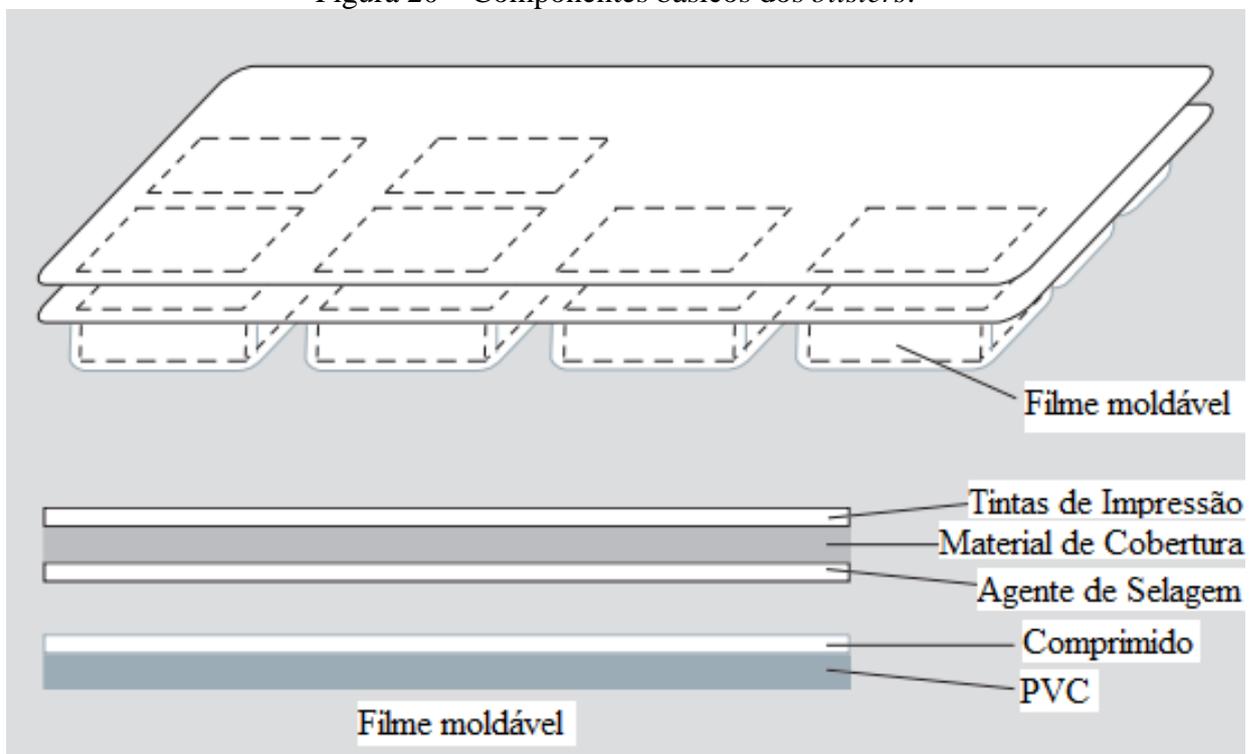
- Material de selagem (ou de cobertura): é a base estrutural de selagem sobre o qual o medicamento é coberto. Também deve ser selecionado de acordo com o tamanho, forma e peso do produto, bem como o estilo da embalagem a ser produzida e a facilidade de impressão. Além disso, é importante que seja compatível com o processo de selagem a quente. Para isso, podem ser utilizados uma combinação de papel e alumínio ou papel, plástico e alumínio. No entanto, geralmente, se usa somente alumínio, por apresentar uma boa resistência ao processo de emblistagem, além de ser melhor para evitar a troca gasosa com o ambiente externo e assim evitar degradação do produto por oxidação ou umidade.

- Agente de selagem: é considerado o componente mais crítico do sistema de emblistagem, por fornecer a ligação permanente entre o filme de plástico e o material de cobertura sob quaisquer situações. A temperatura de selagem deve ser ideal o suficiente para uma vedação adequada e ao mesmo tempo para evitar que o calor distorça a embalagem. O selo térmico deve resultar em um *blister* com bom brilho, claridade, resistente à abrasão, com

selamento completo das bolhas e aderência. Para isso, o selamento pode ser feito à base de solvente ou água, que são aplicados em rolos ou folhas de papelão impresso usando rolo revestidor, gravura ou métodos flexográficos, facas, serigrafia ou *sprays*.

- Tintas de impressão: são responsáveis por fornecer um apelo estético, além de conter as informações obrigatórias e podem ser aplicadas ao material de cobertura por tipografia, gravura, *offset*, flexografia ou serigrafia. Devem resistir a temperaturas de selagem a quente de até 300 °C sem apresentar qualquer descoloração, além de serem resistentes à abrasão, flexão e ação do tempo.

Figura 20 – Componentes básicos dos *blisters*.



Fonte: Adaptado de Pilchik (2000a).

O processo de blistagem é realizado por máquinas denominadas emblistadoras, as quais se caracterizam por serem versáteis e possuírem vários fabricantes e modelos que se adequam ao medicamento e ao material de embalagem (PILCHIK, 2000b). A Figura 21 ilustra o modelo BPF5-40 do fabricante Fabrima, que se destaca por possuir aparelhagem para cortes precisos e compartimentos para descarte seletivo.

Figura 21 – Emblistadora Fabrima Modelo BPF5-40.



Fonte: Fabrima (2022).

A Figura 22 ilustra as etapas de operação intermitente da máquina de embalagem primária de *blister*, como ilustra a Figura 20, as quais podem ser divididas da seguinte forma, de acordo com Pilchik (2000b).

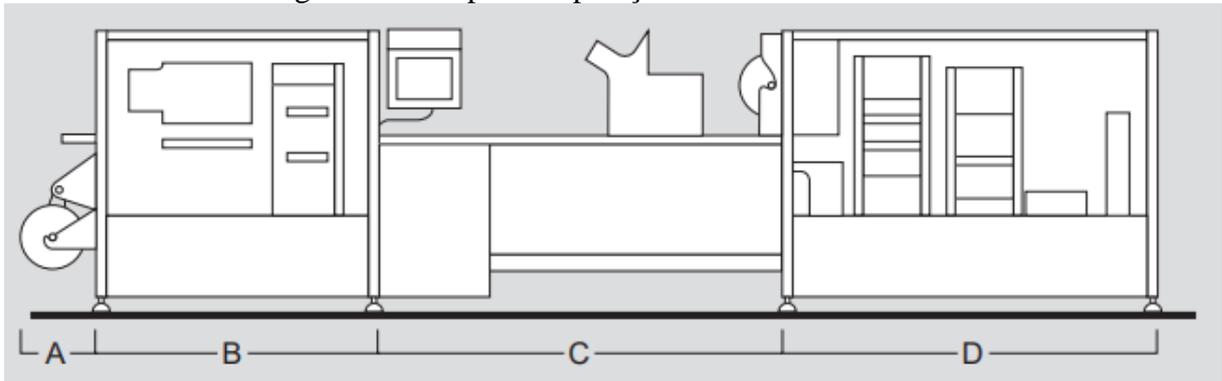
A – Estação de desenrolamento: alimentação dos filmes moldáveis e o material de cobertura em velocidade de acordo com a programação da máquina.

B – Estação de aquecimento: aumenta a temperatura dos filmes plásticos para um nível adequado para a estampagem profunda, como por exemplo, o PVC é aquecido na faixa de 120 a 140 °C e o PP é entre 140 e 150 °C. Filmes que contêm alumínio não são aquecidos antes do processo de conformação. Além disso, é a estação de formação das cavidades do *blister* plástico, chamados de alvéolos, através da injeção de ar comprimido ou placas de matriz. Os filmes contendo alumínio são formados pela conformação mecânica. A estação de resfriamento após a formação só é necessária para os filmes de PP.

C – Máquina de alimentação: promove o preenchimento das cavidades do *blister* com o produto.

D – Estação de vedação: sela a quente o material de cobertura ao molde do filme que contém o produto. Na selagem ocorre a ligação do *blister* ao material de cobertura instantaneamente e sua temperatura depende da máquina, mas varia normalmente entre 140 e 340 °C. Em seguida, há uma estação de resfriamento, que é necessária para todos os filmes de formação, no entanto para os de PP é exigido mais tempo.

Figura 22 – Etapas de operação de uma emblistadora.



Fonte: Adaptado de Pilchik (2000b).

Além das etapas descritas, durante este processo, os *blisters* são marcados com o número do lote na estação de codificação, em que dispositivo perfura ao longo da vedação. Na estação de punção, os *blisters* são então cortados em folhas que normalmente contêm de 10 a 20 *blisters* individuais. Algumas máquinas ainda contêm um sistema visual, capaz de verificar as embalagens com defeitos quanto ao seu conteúdo, como totalmente preenchido ou vazio (PILCHIK, 2000b).

De acordo com a Seção II do Capítulo II da Resolução RDC nº 71/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2009), os rótulos das embalagens primárias de medicamentos devem conter as seguintes informações:

- nome comercial do medicamento;
- denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB), que estabelece uma padronização para essas informações;
- concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;
- via de administração;
- nome da titular do registro ou sua logomarca, desde que contenha o nome da empresa; e,
- telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou de sua responsabilidade.

5.2.8.2. Secundária

A máquina industrial utilizada para preparar e preencher a embalagem secundária para a comercialização do produto denomina-se encartuchadora. A Figura 23 ilustra uma encartuchadora com orientação horizontal e que possui um sistema que posiciona o *blister* e o

cartucho de forma correta na esteira, além de ter um sistema integrado de inserção de bula diretamente na esteira, juntamente com *blister*, e fechamento do cartucho por dobra ou *hot-melt* (FABRIMA, 2022).

Figura 23 – Encartuchadora horizontal Fabrима modelo CPF4-250.



Fonte: Masipack (2022).

Além dos componentes mencionados, na encartuchadora, há uma balança que assegura novamente que está presente a quantidade determinada de *blisters* na caixa, bem como um sistema de controle visual no final da linha, garantindo a presença das etiquetas, quando exigidas, que é feito através da detecção e leitura do código de barras. As caixas que são rejeitadas durante o funcionamento das linhas são posteriormente verificadas uma a uma, manualmente, evitando a ocorrência de erros e desperdício (CARREIRA, 2009).

De acordo com a Seção I do Capítulo II da Resolução RDC nº 71/2009 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2009), os rótulos das embalagens secundárias de medicamentos devem conter além das informações da embalagem primária, os seguintes dados:

- quantidade total de massa líquida, volume e unidades farmacotécnicas, conforme o caso;
- quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável;
- forma farmacêutica;
- restrição de uso por faixa etária, na face principal, incluindo a frase, em caixa alta, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE___", "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ___", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi

aprovada no registro o uso do medicamento, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro;

- composição qualitativa, conforme Denominação Comum Brasileira (DCB), e quantitativa de cada princípio ativo, incluindo, quando aplicável, a equivalência sal base;
- cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do medicamento;
- nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil;
- nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado, precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da empresa titular do registro;
- nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro;
- nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" ou "Importado por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;
- número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) da titular do registro;
- expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável;
- nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia da empresa titular do registro; e,
- sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde, conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos.

6. PADRÕES DE QUALIDADE E EXIGÊNCIAS

Durante o processo produtivo do comprimido, podem ocorrer vários problemas que levam a não conformidade do comprimido e que, conseqüentemente, afetam nas suas características físicas, químicas e microbiológicas. A fim de evitar isto, existem especificações das propriedades e testes que visam verificar a qualidade, como as caracterizações de: descrição, dureza, desintegração, massa, friabilidade, substâncias relacionadas, dissolução, doseamento, uniformidade de conteúdo, umidade, atividade de água, entre outros (SANTOS, 2012).

Muitos desses parâmetros de qualidade são exigidos pelos órgãos regulamentadores e suas informações estão expressas nas farmacopeias e monografias, que são documentos oficiais que listam os requisitos mínimos para a garantia da qualidade e da segurança dos medicamentos comercializados no país.

6.1. Descrição

Realiza-se uma análise visual descritiva da forma farmacêutica como, por exemplo, o tipo do comprimido (simples ou revestido), cor, formato (circular, oblongo) e dimensões (largura, comprimento, diâmetro e espessura) (SIMCH, 2013).

Embora a descrição não seja um indicativo de que a substância esteja de acordo com a monografia e deve-se complementar com a realização de outros testes farmacopeicos, é um parâmetro de avaliação preliminar da sua integridade (BRASIL, 2019a).

6.2. Dureza

A dureza consiste na resistência mecânica ao esmagamento ou à ruptura do comprimido submetido a uma pressão radial, sendo um importante parâmetro de teste, por garantir a integridade física do comprimido comercializado, ao avaliar como ele suporta os choques mecânicos nos processos de revestimento, emblistagem e transporte. Além disso, a dureza do fármaco está relacionada a sua liberação e absorção após a ingestão, estando relacionada a sua eficácia. As especificações de dureza são determinadas de acordo com o diâmetro e a massa do comprimido e representam a resistência mínima para que seja retirado da embalagem sem quebrar. O aparelho que mede a força necessária para esmagar o comprimido até o ponto de quebrá-lo é o durômetro, como ilustrado na Figura 24, e seus resultados normalmente são registrados em Newton (N) ou quilograma força (kgf). Durante a produção dos comprimidos, são realizados testes de dureza para verificar a necessidade de

ajustes de pressão na compressão, já que a dureza é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à porosidade (RIBEIRO, 2007).

Figura 24 – Durômetro Erweka TBH 325.



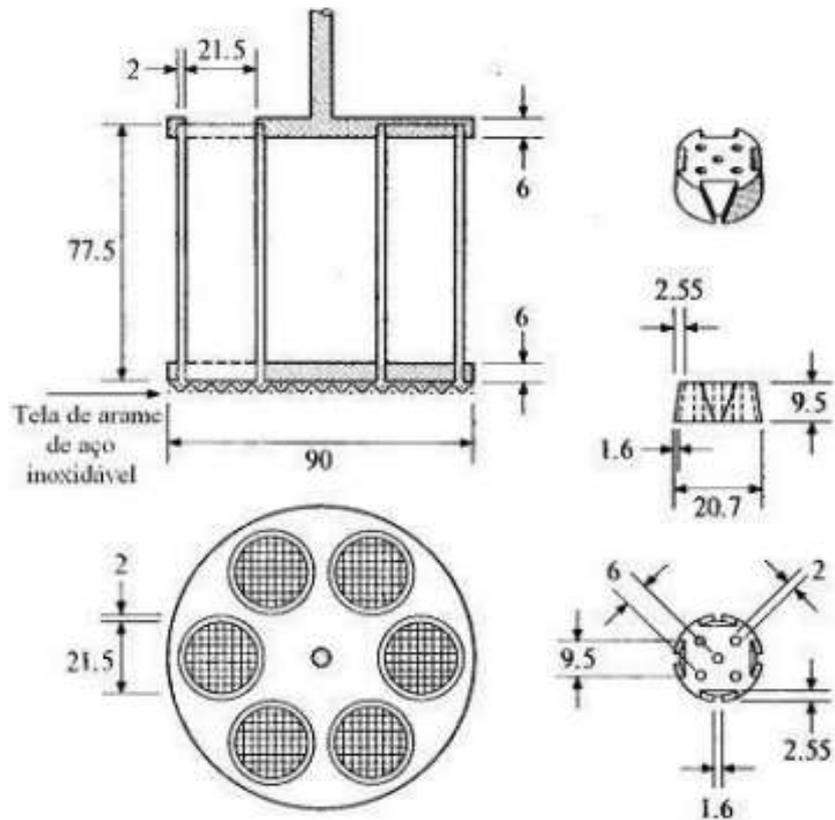
Fonte: Steq (2022).

O monitoramento da dureza durante a compressão é fundamental, visto que o comprimido com dureza baixa implica diretamente já na próxima etapa e em todos os outros âmbitos. Caso o comprimido seja revestido e apresente baixa dureza, o comprimido não será capaz de resistir ao rolamento que ocorre dentro da drageadora, ocasionando um desgaste nas bordas e no núcleo do comprimido e até mesmo a quebra. Isto acarreta, conseqüentemente, em um aspecto visual diferente da especificação, apresentando desgaste na borda e no corpo do comprimido (LUNA, 2013).

6.3. Desintegração

O acessório para avaliar a desintegração dos comprimidos é formado por tubos fechados na extremidade inferior por uma tela que permite que os fragmentos dos comprimidos desçam durante o teste, como ilustra a Figura 25. Esse instrumento consiste geralmente em seis compartimentos abertos, sendo cada comprimido colocado em um tubo e, posteriormente, um disco de plástico é colocado. Assim, os tubos são colocados em um banho de água no desintegrador, conforme Figura 26, e elevados e rebaixados em uma frequência constante de água de maneira que, mesmo na posição superior, os comprimidos sempre permaneçam em contato com a água. A desintegração só é atingida quando nenhum fragmento de comprimido permanece na tela. Se o comprimido for revestido, os fragmentos do revestimento podem permanecer na tela (AULTON, 2016).

Figura 25 – Aparelho de teste de desintegração.



Fonte: Brasil (2019a).

Figura 26 – Desintegrador de comprimidos.



Fonte: Ethik Technology (2022).

Os ensaios de desintegração não são capazes de definir o fármaco com efeito clínico aceitável e nem estabelecer uma correlação com o comportamento *in vivo*. No entanto, é um procedimento de controle para avaliar a reprodutibilidade da qualidade do comprimido durante a produção, sendo eficiente para analisar a importância potencial de variáveis da formulação e do processo sobre as propriedades farmacêuticas do comprimido (AULTON, 2016).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a), o limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos ou para comprimidos revestidos com filme é de 30 minutos estando a água a 37 ± 1 °C, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual.

6.4. Massa

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a), o teste de massa deve ser realizado para as formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles), sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, liofilizados, injetáveis e para reconstituição de uso oral) e sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes e pomadas).

A massa dos comprimidos é dada pela quantidade de pó ou granulado introduzida na matriz e a pesagem deve ser determinada por balanças com sensibilidade adequada, como ilustra a Figura 27. No início da etapa de compressão, é feita a regulagem do volume do granulado ou do pó na matriz, para que os comprimidos possuam conteúdo e massas ideais e o controle de processos retira periodicamente amostras durante a produção, a fim de garantir a manutenção do padrão (RIBEIRO, 2007).

Figura 27 – Balança analítica marca Shimadzu, modelo ATX 224R.



Fonte: Synth (2022).

No caso dos comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, para determinar a massa média é feita a pesagem individual de 20 (vinte) comprimidos, em intervalos de tempo determinados. Dos resultados obtidos, há um limite mais restrito em que apenas duas unidades podem estar fora do especificado e um intervalo mais abrangente em que nenhum comprimido poderá estar fora deste (SIMCH, 2013).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRIL, 2019a), o limite de variação permitido, se a massa média for menor ou igual a 80 mg, é de $\pm 10\%$, entre 80 e 250 mg é de $\pm 7,5\%$ e maior ou igual a 250 mg é de $\pm 5\%$.

6.5. Friabilidade

Apesar da dureza ser um teste importante, que informa a resistência do comprimido ao esmagamento, o teste de friabilidade é o ideal para avaliar o comportamento do comprimido durante a embalagem, acondicionamento, transporte e manuseio. Trata-se da resistência da superfície à abrasão, que pode ser quantificada a partir da perda de massa dos comprimidos quando são submetidos a uma agitação padronizada em um friabilômetro, como ilustrado na Figura 28 (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Figura 28 – Friabilômetro marca Alfa Mare.



Fonte: Alfa Mare (2022).

O teste então consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas rotações por tempo. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre a massa inicial e final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido, como descrito na Equação 2, em que W_0 é a massa inicial e W a massa dos comprimidos após utilização do friabilômetro. Para comprimidos com massa média igual ou

inferior a 0,65 g são usados 20 comprimidos, enquanto para comprimidos com massa média superior a 0,65 g utiliza-se 10 comprimidos (BRASIL, 2019).

$$f = 100 \times \frac{(W_0 - W)}{W_0} \quad (2)$$

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a), são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% de sua massa ou a porcentagem estabelecida na monografia.

6.6. Substâncias relacionadas

As substâncias relacionadas são impurezas orgânicas presentes na substância, englobando reagentes de partida, intermediários, catalisadores, produtos secundários ou produtos de degradação. Estas podem ser voláteis ou não e resultam do processo de síntese do fármaco, da estabilidade das substâncias e até mesmo do processo de armazenamento. Raramente a síntese da química orgânica resulta em um produto totalmente puro (MACHADO, 2011).

Para avaliar as impurezas em medicamentos existem procedimentos analíticos que são capazes de separá-las e quantificá-las e de determinar a pureza do fármaco, quantificando porcentagens de ocorrência. Nesse sentido, para avaliação da pureza dos medicamentos, as técnicas mais empregadas são: cromatografia de alta eficiência (CLAE), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM), cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao espectrômetro de massas (CLAE-EM), cromatografia gasosa (CG), entre outras (RAO; NAGARAJU, 2003 citado por MELO, 2012).

6.7. Dissolução

O teste de dissolução determina a quantidade de substância ativa presente no medicamento que é dissolvida quando este é submetido à aparelhagem, sob condições determinadas. Este ensaio demonstra se o produto atende às exigências nas monografias e seu resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo (BRASIL, 2019a).

O teste de dissolução é importante ser realizado durante todo o ciclo de vida de um medicamento, desde o processo de desenvolvimento até o controle de qualidade do produto acabado. O teste *in vitro* é capaz de avaliar o desempenho do medicamento que precisa ser dissolvido para ser absorvido. O teste avalia o processo de liberação do fármaco, orienta no desenvolvimento e otimização de formulação, gera dados sobre a estabilidade, apresenta uma correlação *in vitro* - *in vivo*, indica a semelhança entre o medicamento genérico/similar e o

medicamento referência através do perfil de dissolução, detecta desvios na produção e a uniformidade e reprodutibilidade lote a lote (OLIVEIRA, 2019).

6.8. Doseamento

O teste de doseamento é utilizado para determinar a quantidade de princípio ativo que está presente no fármaco e pode ser realizado por titulação clássica de neutralização, espectrofotometria ou cromatografia. Os procedimentos para esse teste são descritos na monografia de cada fármaco, como os preparos das amostras, critérios de aceitação e especificações, que normalmente se encontram entre 90 e 100% (SOUZA et al., 2013).

A determinação da concentração de princípios ativos nos comprimidos é um procedimento importante porque uma menor dosagem implica que o comprimido não irá produzir a ação terapêutica esperada, o que interfere no tratamento, e uma dosagem maior pode acelerar o aparecimento dos efeitos colaterais do medicamento e causar mal-estar ao paciente, o que caracteriza como intoxicação medicamentosa, e pode causar muitas complicações sérias (RIBEIRO, 2007).

6.9. Uniformidade de conteúdo

Um padrão de qualidade essencial para todas as preparações farmacêuticas é a apresentação de uma dose constante de fármaco entre os comprimidos individuais. O teste de uniformidade, feito coletando amostras, determina essa quantidade de fármaco em cada comprimido, que deve estar entre os limites especificados do conteúdo médio de fármaco (AULTON, 2016).

Para as formas farmacêuticas sólidas, a quantificação da uniformidade de conteúdo é baseada na técnica do doseamento e da massa média. Assim, analisa-se dez unidades individualmente, para a quantificação do componente ativo e, logo após, é calculado o seu Valor de Aceitação (VA) (BRASIL, 2019).

6.10. Umidade

A umidade da forma farmacêutica está associada diretamente com a ação enzimática e com contaminação microbiológica, além de ser um indicativo da estabilidade e das condições de armazenamento do medicamento. O teste pode ser realizado por gravimetria (em estufa ou sob radiação infravermelha) ou pelo método volumétrico de Karl Fischer (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015).

O teor de umidade em porcentagem (u) é dado pela Equação 3, em que representa a razão entre a massa de água contida na mistura de pós ou do medicamento (M_a) e a massa seca da mistura de pós ou do medicamento (M_s).

$$u = 100 * \frac{M_a}{M_s} \quad (3)$$

6.11. Atividade de água

A atividade de água (a_w) consiste na razão entre a pressão de vapor de água de um produto farmacêutico (P_v) e a pressão de vapor da água pura (P_s) a uma mesma temperatura, como mostra a Equação 4. Em razão disso, quanto mais baixo o valor de atividade de água, menos propenso o medicamento será a proliferação de microrganismos contaminantes. Como a presença de microrganismo depende de um nível mínimo indispensável de atividade de água, o teste deste parâmetro é bastante significativo (PINTO; KANEKO; PINTO, 2015).

$$a_w = \frac{P_v}{P_s} \quad (4)$$

A água total de um medicamento é dada pela soma entre a água combinada e a água livre. Esta última, também conhecida como água não ligada, é dada pela atividade de água e está presente nos espaços intergranulares e entre os poros do medicamento e seu valor varia entre zero e um. A principal diferença entre a umidade e atividade de água é que o teor de umidade define a quantidade de água, enquanto a atividade de água permite avaliar a disponibilidade de água susceptível a reações (químicas, enzimáticas) ou para uso dos microrganismos presentes (BRASIL, 2010).

7. VALIDAÇÃO DE PROCESSOS

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301 (BRASIL, 2019b), “a validação de processos atesta, por meio de documentos, que o processo produtivo, cujos materiais e equipamentos são estabelecidos, é capaz de produzir o medicamento de acordo com a qualidade exigida. Sendo assim, todo processo deve ser validado sempre que houver alterações significativas no processo de fabricação do medicamento e que possam afetar a qualidade do produto e/ou a reprodutibilidade do processo, por exemplo, inserção de novos dispositivos a um processo produtivo, compra de novos equipamentos ou mesmo pela necessidade da empresa de revalidar um sistema.”

Assim, a fim de demonstrar a consistência do processo em escala industrial, a validação deve ser feita respeitando um espaço de tempo que seja, no mínimo, de três lotes consecutivos. Além disso, deve haver a revalidação, que acontece de maneira periódica ou quando ocorre alguma mudança capaz de comprometer o processo. A fim de manter os resultados esperados, a frequência e a extensão do processo de revalidação devem ser estipuladas através de uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (BRASIL, 2006a).

As principais alterações significativas que podem ocorrer nas características físicas do medicamento ou dos excipientes e que torna necessária a repetição parcial ou total da validação são: mudanças em etapas do processo, em equipamentos, no local de fabricação, em especificações, estabilidades, reclamações, rejeições de lotes e desvios (COELHO, 2015).

7.1. Protocolo

A primeira etapa da validação de processos é a confecção do protocolo, que consiste no planejamento, por meio da identificação de informações cruciais para acompanhar e avaliar o processo. No protocolo, estarão presentes as descrições de todas as etapas que serão realizadas, sendo o documento capaz de direcionar e assegurar que a execução seja adequada e orientar a compreensão da equipe do processo e da validação (FERREIRA, 2008). Além disso, o protocolo deve estar aprovado antes do processo de validação começar (BRASIL, 2006a).

Segundo a Anvisa (BRASIL, 2012), em geral, os protocolos devem apresentar as seguintes observações básicas:

- objetivo da validação;
- local/planta em que será feita a validação;
- setor responsável;
- relação de Procedimentos Operacionais Padronizados (POPs) a serem seguidos;
- equipamentos a serem usados, critérios e padrões para produtos e processos;

- descrição de processos e/ou parâmetros a serem monitorados, critérios de aceitação, amostragem e testes em amostras;
- requisitos de monitoramento.

O protocolo é feito através das informações contidas nas ordens de produção (fabricação e embalagem), instruções técnicas, controle de mudanças, farmacopeias, planos de amostragem, ordens de análises e normas regulamentadoras. Além do protocolo, é importante confeccionar as fichas de acompanhamento que serão preenchidas durante o processo, as quais possuem informações cruciais de cada etapa do processo produtivo, como data e horário do início e término de cada etapa, *tag* (etiqueta) de identificação do equipamento utilizado, umidade e temperatura durante o processo, bem como os mapas de testes que serão realizados nas etapas.

7.2. Acompanhamento durante o processo

Dado início ao processo, deve-se fazer um acompanhamento crítico de todas as etapas existentes de acordo com cada produto, anotar os dados da ficha de acompanhamento, realizar os testes necessários e retirar amostras para o controle de qualidade físico-químico e microbiológico.

Além de validar cada etapa do processo produtivo, é fundamental certificar o tempo de espera (*holding time*) de uma etapa para outra, a fim de assegurar a qualidade e as propriedades dos medicamentos durante um determinado período (REIS, 2016).

Com os dados dos testes e análises realizados durante o processo, é realizado o Controle Estatístico do Processo (CEP) que fornece uma avaliação das informações imprescindíveis para sua validação. Assim, são utilizados *softwares* como, por exemplo, *ActionStat* para elaborar gráficos que permitem avaliar as amostragens de acordo com os limites superiores e inferiores ou critérios de aceitação especificados do teste, bem como a capacidade (Cp_k), que quantifica o nível de desempenho do processo em atender as especificações do produto, a qual é definida pela Equação 5, em que LSE é o limite superior da especificação, LIE o limite inferior, \bar{X} a média do processo e σ o desvio padrão calculado.

$$Cp_k = \text{MIN} \left(\frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}; \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma} \right) \quad (5)$$

7.3. Relatório

Por fim, todas as informações obtidas durante a validação de processo são descritas no relatório, o qual apresenta o produto e o processo produtivo antes de submetê-lo ao registro. De acordo com a Anvisa (BRASIL, 2017), os seguintes itens devem estar contidos no documento:

- breve descrição do processo produtivo, incluindo parâmetros de operação, limites do processo e entrada de materiais;
- identificação de todos os lotes avaliados;
- resumo das etapas e parâmetros críticos, das variáveis do processo produtivo e as respectivas justificativas;
- lista dos equipamentos/instalações que foram utilizados durante o desenvolvimento do produto;
- justificativa dos controles em processo propostos, dos respectivos critérios de aceitação e frequência dos testes a serem aplicados durante e após a validação;
- plano de amostragem utilizado ou projetado para os lotes de validação, com justificativa para a escolha dos pontos;
- métodos estatísticos para registro e avaliação dos resultados;
- avaliação do processo em condições extremas em lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) ou pilotos, nos quais se pode determinar a robustez do processo. Nos casos em que a empresa optar por estabelecer as faixas de trabalho, a avaliação do processo deverá ser feita no mínimo na faixa de trabalho estabelecida.
- resultados obtidos, considerando os desvios observados;
- planos de atividades de validação;
- conclusão, incluindo a avaliação sobre a possibilidade de reprodução em escala comercial.

Por fim, os lotes em estudo podem ser liberados para a comercialização somente após a avaliação da validação, através do relatório.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível a importância da indústria farmacêutica, que é responsável por desenvolver medicamentos que salvam vidas. Desde os primórdios da civilização, com utilização de plantas, até a sua definitiva implementação através da ciência, o setor farmacêutico visa o desenvolvimento de medicamentos que melhoram a qualidade de vida da população e impedem estados graves de saúde nos pacientes. O exemplo mais atual disso é a atuação do setor no combate a pandemia de COVID-19, tanto no tratamento do vírus com remédios como na produção das vacinas.

Diante disso, o estudo sobre a história, cenário econômico e processo produtivo dessa indústria se torna também essencial para uma busca cada vez maior de aprimoramento. Nesse sentido, o estudo da indústria farmacêutica por meio das bibliografias consultadas permitiu inferir que seu surgimento só foi possível a partir da investigação da ciência e investimentos em inovação. Mesmo sendo considerado um setor oligopolista, dominado principalmente pelos Estados Unidos, China e Japão, outros países, como o Brasil, vêm conquistando espaço, principalmente do por meio da produção de genéricos. No entanto, mesmo o Brasil tendo apresentado um destaque no setor, ainda há uma considerável dependência, principalmente em relação a princípios ativos, ressaltando a necessidade de investimentos na inovação. Além disso, a produção de medicamentos possui características que geram a necessidade do conhecimento colaborativo entre o científico e o técnico, tornando essencial a validação de seus processos bem como a realização de testes que comprovem a qualidade do medicamento produzido.

A elaboração deste trabalho cumpriu com o objetivo de alcançar conhecimento sobre a área e proporcionar uma contribuição bibliográfica para futuros estudos relativos à indústria farmacêutica. Através deste conhecimento técnico-científico é possível colaborar no desenvolvimento e aprimoramento do mercado nacional, em uma busca cada vez maior de independência internacional do setor. Complementando assim, os tão necessários incentivos e investimentos na inovação de empresas farmacêuticas nacionais e na ciência, em pesquisas e estudos.

REFERÊNCIAS

- AKKARI, Alessandra Cristina Santos. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. **Gestão & Tecnologia**, São Carlos, v. 23, n. 2, p. 365-380, 2016.
- ALFA MARE. **Friabilômetro**. Disponível em: <https://alfamare.com.br/produtos/friabilometro-alfamare/>. Acesso em: 22 mar. 2022.
- ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. Tradução de Elenara Lemos-Senna et al. Revisão técnica de Elenara Lemos-Senna. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- AMBROSIO, Alana. **Por que Brasil ainda é tão dependente de importações na área farmacêutica?** 2020. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/06/23/por-que-brasil-ainda-e-tao-dependente-de-importacoes-na-area-farmaceutica.htm>. Acesso em 02 abr. 2022.
- AULTON, Michael E. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Tradução de Francisco Sandro Menezes. Editado por Michael E. Aulton, Kevin M. G. Taylor. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 6 ed. Brasília, v. 1, 2019a.
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Qualificação/Validação Aplicados a Serviços de Hemoterapia**. Brasília, 2012.
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para a Elaboração do Relatório Sumário de Validação de Processo de Fabricação de Medicamentos**. Brasília, 2017.
- BRASIL. Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guias Relacionados à Garantia da Qualidade**. Brasília, 2006a. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-07/guia-garantia-da-qualidade.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC n 71, de 22 de dezembro de 2009**. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 23 dez. 09.
- BRASIL. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – EMBRAPA. **Princípios de Secagem dos Alimentos**. 2010. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/77765/1/doc-276.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019**. 2019b. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Decreto-Lei nº 176, de 30 de agosto de 2006**. 2006b. Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Directiva nº 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, bem como as Directivas nº 2002/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de janeiro, 2003/63/CE, da Comissão, de 25 de junho, e 2004/24/CE e 2004/27/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março, e altera o Decreto-Lei nº 495/99, de 18 de novembro. Diário da República, 2006.

BRAVO, Leonardo Zogbi. **Validação de Processos**: Estudo de Caso em um Indústria Farmacêutica. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014.

CALIXTO, João B.; SIQUEIRA JR., Jarbas M. Desenvolvimento de Medicamentos no Brasil: Desafio. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 1, p. 98-106, 2008.

CAPANEMA, Luciana Xavier de Lemos; PALMEIRA FILHO, Pedro Lins. **Indústria Farmacêutica Brasileira**: Reflexões sobre sua Estrutura e Potencial de Investimentos. Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social, Rio de Janeiro, p. 161-206, 2007.

CARREIRA, Mónica Sofia da Cruz. **Desenvolvimento de uma Ferramenta para o Acondicionamento de Medicamentos na Indústria Farmacêutica**. 2009. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Gestão Industrial) – Universidade de Coimbra, Portugal, 2009.

COELHO, Miusa Marfina Paulo Caila. **Garantia e controlo da qualidade na validação de processo de fabrico de pó para suspensão oral extemporânea**. 2015. Dissertação (Mestrado em Engenharia Farmacêutica) – Técnico Lisboa, Lisboa, 2015.

CNQ-CUT – Confederação Nacional do Ramo Químico. **Panorama Indústria Farmacêutica**. São Paulo, 2015.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2000.

ETHIK TECHNOLOGY. **Desintegrador de Comprimidos**. Disponível em: <https://www.ethik.com.br/produto/desintegrador-de-comprimidos/>. Acesso em: 10 mar. 2022.

FABRIMA. **Catálogo Compactado**. Disponível em: <https://www.eventosmasipack.com.br/wp-content/uploads/2019/03/Catalogo-Fabrима-compactado.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2022.

FABRIMA. **Emblistadoras**. Disponível em: <https://fabrима.com/blister-machines/?lang=pt-br>. Acesso em: 20 mar. 2022.

FARGIMED. **Revestidora de Comprimidos**. Disponível em: <http://www.fargimed.com.br/index.html>. Acesso em: 22 mar. 2022.

FERNANDES, Daniela Rangel Affonso; GADELHA, Carlos Augusto Grabois; MALDONADO; Jose Manuel Santos de Varge. Vulnerabilidades das indústrias nacionais de

medicamentos e produtos biotecnológicos no contexto da pandemia de COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, 2021.

FERNANDES, Teresa Raquel Pedrosa. **Desenvolvimento Farmacotécnico e Validação de Metodologia Analítica para Comprimidos Revestidos à Base de Diclofenaco de Potássio**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.

FERREIRA, Danilo Monteiro. **Validação de Processos de uma Máquina Embaladora na Indústria de Dispositivos Médicos**. 2008. Monografia (Graduação em Engenharia de Produção) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2008.

FERREIRA, Hilbert Pfaltzgraff. **Sistema de Gestão da Qualidade** – Estudo de Caso: Farmanguinhos. 2004. Dissertação (Mestrado em Gestão de C&T em Saúde) – Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2004.

FORBES. **World's Top 10 Largest Drug and Biotech Companies**. 2020. Disponível em: <https://www.forbesmiddleeast.com/industry/healthcare/worlds-top-10-largest-drug-and-biotech-companies>. Acesso em: 10 abr. 2022.

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. **Guia 2020 Interfarma**. 2020. Disponível em: https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2020/12/2020_VD_JAN.pdf. Acesso em: 03 abr. 2022.

IQVIA – Institute for Human Data Science. **The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch**. 2019. Disponível em: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf?_=1648991391359. Acesso em: 03 abr. 2022.

JONET, Pedro Maria Pereira. **Melhoria de Processos na Indústria Farmacêutica utilizando a metodologia Kaizen Lean**. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Gestão Industrial) – Técnico Lisboa, Lisboa, 2014.

KATZUNG, Bertram G; MASTERS, Susan B; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica e Clínica**. Tradução de Ademar Valadares Fonseca, et al. Revisão técnica Almir Lourenço de Fonseca. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KORNIS, George E. M.; BRAGA, Maria Helena; PAULA, Patrícia A. Baumgratz de. Transformações recentes da indústria farmacêutica: um exame da experiência mundial e brasileira no século XXI. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 885-908, 2014.

LABASTIE, Marcio. Considerações sobre Misturas de Pós Farmacêuticos. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 3, p. 82-88, 1995.

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANING, Joseph L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Tradução de João E. Pinto e Ana Isabel Fernandes. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LIMA, Bruna Rubia de. **A importância do desenvolvimento da embalagem na indústria farmacêutica**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em Produção de Plásticos) – Faculdade de Tecnologia da Zona Leste, São Paulo, 2010.

LUNA, Adélia Viviane Mello de. **Gestão e Melhoria de Processos em um Indústria Farmacêutica Pública**: Estudo de caso do processo de fabricação de comprimidos revestidos. 2013. Dissertação (Mestrado em Sistema de Gestão) – Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013.

MACHADO, Eliane dos Santos. **Análise Comparativa das Metodologias para Pesquisa e Controle de Produtos de Degradação em Insumos Farmacêuticos Ativos e Produtos Sólidos Orais de um Indústria Estatal Farmacêutica de Grande Porte Situada no Rio de Janeiro**. 2011. Monografia (Especialização em Tecnologia Industriais Farmacêuticas) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2011.

MARCINKOWSKI, Emmanuelle de Almeida. **Estudo da Cinética de Secagem, Curvas de Sorção e Predição de Propriedades Termodinâmicas da Proteína Texturizada de Soja**. 2006. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

MASIPACK. **Encartuchadoras CPF4-250 | 4-450**. Disponível em: <https://eventomasipack.com.br/conectividade/>. Acesso em 21 mar. 2022.

MELO, Sâmia Rocha de Oliveira. **Produtos de Degradação**: Regulamentação Sanitária e Proposta de Monografia para Qualificação. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

MENEGATTI, Ricardo; FRAGA, Carlos Alberto Manssour; BARREIRO, Eliezer J. **A Importância da Síntese de Fármacos**. Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola, 2001.

MONDRAGON. **Misturador em V**. Disponível em: <https://www.mondragon.com.br/equipamento/especificacao/misturador-em-v.html>. Acesso em: 16 mar. 2022.

NOMURA, Alexandre Seiji *et al.* Desenvolvimento de Projeto de um Misturador Rotativo em “V”. **Revista eSALENG**, Araçatuba, v. 9, n. 1, p. 181-193, 2020.

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico. **Pharmaceutical spending**. Disponível em: <https://data.oecd.org/healthres/pharmaceutical-spending.htm#indicator-chart>. Acesso em: 03 abri. 2022.

OLIVEIRA, Camila de Lima. **Teste de Dissolução**: Conceitos, Aplicações e Relevância no Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Medicamentos. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública) – Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

PALMEIRA FILHO, Pedro Lins; PAN, Simon Shi Koo. **Cadeira Farmacêutica no Brasil**: Avaliação Preliminar e Perspectivas. Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social, Rio de Janeiro, n. 18, p. 3-22, 2003.

PAULA, Istefani Carísio de. **Proposta de um Método para Execução do Processo de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos**. 2004. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

PFARMA. **Novartis recicla blisters de medicamentos para produção de portas e perfil**. 2019. Disponível em: <https://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/mercado/4780-novartis-recicla-blisters-de-medicamentos-para-producao-de-portas-e-perfi.html>. Acesso em: 20 mar. 2022.

PILCHIK, Ron. Pharmaceutical Blister Packaging, Parte I: Rationale and Materials. **Pharmaceutical Technology**, v. 24, n. 11, p. 68–78, 2000a.

PILCHIK, Ron. Pharmaceutical Blister Packaging, Parte II: Machinery and Assembly. **Pharmaceutical Technology**, p. 56–60, 2000b.

PINHEIRO, Gláucia Miranda. **Determinação e Avaliação de Indicadores da Qualidade em Farmácia Magistral** – Preparação de Cápsulas Gelatinosas Duras. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

PINTO, Angelo C.; BARREIRO, Eliezer J. Desafios na Indústria Farmacêutica Brasileira. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 10, p. 1557-1560, 2013.

PINTO, Terezinha de Jesus Andreoli; KANEKO, Telma Mary; PINTO, Antonio F. **Controle Microbiológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 4. ed. Barueri, SP: Manole, 2015.

PRÓGENÉRICOS (Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos e Biossimilares). **Mercado**. 2021a. Disponível em: <https://www.progenericos.org.br/mercado>. Acesso em: 30 mar. 2022.

PRÓGENÉRICOS (Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos e Biossimilares). **Genéricos em Números**. 2021b. Disponível em: <https://www.progenericos.org.br/dados-do-setor>. Acesso em: 30 mar. 2022.

REIS, Mafalda Marques Morgado Costa. **Avaliação dos Tempos de Espera nas Etapas de Fabrico (Hold Time Studies)**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Bioquímica) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Lisboa, 2016.

RIBEIRO, R. S. **Práticas de Controle de Qualidade de Medicamentos**. Curso de Farmácia e Bioquímica – Faculdade de Imperatriz, Imperatriz, 2007. Disponível em: http://www.geocities.ws/farmaserver/controle/apostila_praticas_de_controle_de_qualidade.pdf. Acesso em: 07 mar. 2022.

ROCHA, Tiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. A Importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica. **Revista UNINGÁ Review**, Maringá, v. 20, n. 2, p. 97-103, 2014.

RUSSEL FINEX. **Tecnologia de transferência de materiais sem pó de produtos farmacêuticos**. 2017. Disponível em: <https://www.russellfinex.com/br/noticias-e->

eventos/tamisacao-po-farmaceutico-sanitaria-contencao-transferencia/. Acesso em: 11 abr. 2022.

SANTOS, Diego Pereira Gabriel dos. **Obtenção e Caracterização de Comprimidos de Captopril 50 mg Via Compressão Direta**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012.

SCMED – Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Anuário: Estatístico do Mercado Farmacêutico 2019/20**. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/informes/anuario-estatistico-2019-versao-final.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SEADER, J. D.; HENLEY, Ernest J.; ROPER, D. Keith. **Separation Process Principles: Chemical and Biochemical Operations**. 3 ed. Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2005.

SHREVE, Randolph Norris; BRINK JR., Joseph A. **Indústrias de processos químicos**. 4. ed. Rio de Janeiro, RJ: LTC, 1997.

SILVEIRA, Larissa dos Santos da. **Alteração do processo de fabricação de comprimidos de diclofenaco sódico** – Foco na granulação úmida. 2014. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2014.

SIMCH, Fernanda Heloísa. **Testes Aplicados em Estudos de Equivalência Farmacêutica**. Área: Físico-Química. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em Biotecnologia) – Universidade Federal do Paraná, Palotina, 2013.

SINDUSFARMA – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos. **Indústria farmacêutica é o 2º setor que mais investe em inovação no Brasil**. 2018a. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/cadastro/index.php/site/ap_noticias/noticia/2093. Acesso em: 09 abr. 2022.

SINDUSFARMA – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos. **Indústria Farmacêutica no Brasil: Memória Iconográfica**. 1. ed. São Paulo: Narrativa Um, 2018b.

SINDUSFARMA – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos. **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. 2021. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/Perfil_da_IF_2021_SINDUSFARMA_po.pdf. Acesso em: 03 abr. 2022.

SINDUSFARMA – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos. **Relatório Anual de Atividades de 2020**. 2020. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/comunica%C3%A7%C3%A3o/RAA_Sindusfarma_2020_LD_abr21.pdf. Acesso em: 02 abr. 2022.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.

SOUZA, Elizângela Maria de; et al. **Controle de Qualidade Físico-Químico Comparativo em Comprimidos de Paracetamol Referência, Similar e Genérico**. Universidade Estadual de Goiás, Ceres, 2013.

SOUZA, Tatiane Pereira de; SPANIOL, Bárbara; PETROVICK, Pedro Ros. Avaliação de Comprimidos Revestidos por Película contendo Alta Concentração de Produto Seco por Aspersão de *Phyllanthus niruri*. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Porto Alegre, v. 24, n. 1, p. 61-7, 2005.

STEQ. **Durômetro TBH 325**. Disponível em: <http://www.steq.com.br/durometro-tbh-325/>
Acesso em: 10 mar. 2022.

SYNTH – Acessórios e Equipamentos para Laboratório. **Balança Analítica 220g com Calibração Interna Divisão 0,1mg (0,0001g)**. Disponível em:
<https://www.lojasynth.com/equipamentos/balancas/balanca-analitica-220g-com-calibracao-interna-divisao-0-1mg-0-0001g-unibloc-ref-atx224r>. Acesso em 22 mar. 2022.

TIAGO, Ediane. **Para o laboratório que mais investe em P&D no mundo, a indústria farmacêutica precisa se reinventar**. 2019. Disponível em:
<https://epocanegocios.globo.com/Empresa/noticia/2019/04/para-o-laboratorio-que-mais-investe-em-pd-no-mundo-industria-farmaceutica-precisa-se-reinventar.html>. Acesso em: 09 abr. 2022.