



GIOVANA STELLA ALVIM NEVES

**PANORAMA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E SEUS
PROCESSOS PRODUTIVOS**

LAVRAS-MG

2022

GIOVANA STELLA ALVIM NEVES

**PANORAMA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E SEUS PROCESSOS
PRODUTIVOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado 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**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Neves, Giovana Stella Alvim.

Panorama da indústria farmacêutica e seus processos
produtivos / Giovana Stella Alvim Neves. - 2022.

84 p. : il.

Orientador(a): Natália Maira Braga Oliveira.

TCC (graduação) - Universidade Federal de Lavras, 2022.
Bibliografia.

1. Setor farmacêutico. 2. Produção de fármacos. 3. Formas
farmacêuticas. 4. Mercado de medicamentos. I. Oliveira, Natália
Maira Braga. II. Título.

GIOVANA STELLA ALVIM NEVES

**PANORAMA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E SEUS PROCESSOS
PRODUTIVOS**

**OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND ITS PRODUCTIVE
PROCESSES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade Federal de Lavras, como parte das
exigências do Curso de Engenharia Química,
para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 01 de setembro de 2022.

Prof^a. Dr^a. Lidja Dahiane Menezes Santos Boré - UFLA

Prof. Dr. João Moreira Neto - UFLA

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

**LAVRAS-MG
2022**

RESUMO

As indústrias farmacêuticas são empresas responsáveis pela manufatura, processamento, purificação e empacotamento de materiais biológicos ou químicos para composição de medicamentos utilizados em tratamentos de saúde. Esse setor industrial passou por grandes evoluções ao longo dos anos, no Brasil e no mundo, tanto em seus processos produtivos e matérias-primas utilizadas, que inicialmente eram apenas de origem natural, quanto nos cuidados com qualidade e segurança dos produtos. Nesse sentido, o presente trabalho buscou revisar os processos e aspectos contextuais relevantes das indústrias farmacêuticas, como pontos de destaque da história, economia e Pesquisa e Desenvolvimento de novos medicamentos. Para isso, foram feitas pesquisas em livros, artigos científicos, sites de sindicatos, associações e fabricantes de equipamentos para o setor, entre outras fontes, de modo a selecionar informações essenciais para compreender o panorama das indústrias farmacêuticas. O setor farmacêutico brasileiro foi alvo de medidas que possibilitaram sua expansão e fortalecimento. Apesar da ainda expressiva dependência de importações e baixa competitividade em relação a inovação e Pesquisa e Desenvolvimento de fármacos, as indústrias farmacêuticas que atuam no Brasil têm alcançado volume de vendas crescentes, especialmente no segmento de genéricos. Em relação aos processos, a fabricação de medicamentos pode ser dividida em produção primária, que engloba a síntese química, bioquímica ou extração dos princípios ativos e suas etapas de purificação; e produção secundária, na qual ocorrem, dentre outras, as etapas de dosagem para obtenção das formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas, cremes, pomadas e soluções orais, abordadas neste trabalho. Para a purificação da produção primária, são adotadas etapas de separação de líquidos, como a evaporação; cristalização; separação de sólidos, que pode ocorrer por filtração ou centrifugação; e secagem. Já para produção secundária, os processos envolvidos são significativamente diferentes, a depender da forma farmacêutica de interesse. Em suas atividades, as indústrias farmacêuticas também geram resíduos e efluentes de composições diversas, que variam de acordo com os fármacos produzidos, devendo ser tratados de forma adequada para evitar danos ao ambiente. Além disso, as medidas de qualidade, como as Boas Práticas de Fabricação, estabelecidas no Brasil pela resolução RDC nº 658 de 30 de março de 2020, devem ser seguidas em todos os processos desenvolvidos, de forma a garantir a segurança e conformidade da produção farmacêutica. O estudo realizado permitiu a ampliação do conhecimento sobre este setor industrial, possibilitando o entendimento de questões importantes relacionadas às indústrias farmacêuticas, processos produtivos, equipamentos utilizados, produtos e mercado, as quais foram documentadas neste trabalho, constituindo-se em uma fonte de consulta para pesquisas futuras relativas ao tema.

Palavras-chave: Setor Farmacêutico. Produção de Fármacos. Formas Farmacêuticas. Mercado de Medicamentos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fachada da Merck no Rio de Janeiro em 1920 (a) e da Parke-Davis (b).....	12
Figura 2 – Participação dos genéricos nas vendas totais do mercado farmacêutico.	16
Figura 3 – Balança comercial do mercado farmacêutico entre 2010 e 2020.....	17
Figura 4 – Distribuição de empregados formais da indústria farmacêutica por estado em 2020.	19
Figura 5 – Vendas de medicamentos em função do tempo de introdução no mercado.	24
Figura 6 – Perfil dos novos medicamentos (% do total de medicamentos lançados no período).....	25
Figura 7 – Processo de desenvolvimento e introdução de um medicamento novo no mercado brasileiro.	26
Figura 8 – Número de estudos clínicos por área terapêutica desenvolvidos mundialmente no ano de 2020.....	27
Figura 9 – Número de estudos clínicos iniciados no Brasil e no mundo entre 2011 e 2020....	28
Figura 10 – Investimentos de governos ou instituições filantrópicas no desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, de acordo com as empresas a que foram destinados.....	29
Figura 11 – Formas farmacêuticas sólidas (a), semissólidas (b) e líquidas (c).	32
Figura 12 – Reações de produção do diazepam.	33
Figura 13 – Reações de produção do ácido acetilsalicílico.	34
Figura 14 – Reatores em batelada utilizados para síntese química em indústrias farmacêuticas.....	35
Figura 15 – Representação de um fermentador do tipo <i>air-lift</i>	36
Figura 16 – Etapas de purificação dos princípios ativos.	38
Figura 17 – Evaporador de filme fino agitado.....	39
Figura 18 – Cristalizador de tanque agitado com recirculação e mistura externa.	41
Figura 19 – Filtro de profundidade e de membrana utilizados antes da cristalização.	42
Figura 20 – Filtro secador Nutsche.....	43
Figura 21 – Centrífuga <i>peeler</i> horizontal para aplicações farmacêuticas.....	44
Figura 22 – Funcionamento de um <i>spray dryer</i>	46
Figura 23 – Liofilizador compacto.	47
Figura 24 – Etapas de obtenção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas), semissólidas e líquidas.	48

Figura 25 – Procedimento de pesagem.....	49
Figura 26 – Ilustração de um granulador de leito fluidizado.....	51
Figura 27 – Granulador vertical de alto cisalhamento.....	52
Figura 28 – Misturadores rotativo (a) e em V (b).....	53
Figura 29 – Diferentes punções e matrizes utilizadas no processo de formação de comprimidos.	54
Figura 30 – Etapas de compressão.	54
Figura 31 – Exemplo de prensa rotatória para compressão.....	55
Figura 32 – Drageamento em turbina antiga (a) e equipamento moderno de revestimento (b).	56
Figura 33 – Máquina de enchimento automático de cápsulas.	58
Figura 34 – Tanque de aço inox com agitação planetária.	59
Figura 35 – Moinho de rolos.	60
Figura 36 – Equipamento para envase automático de semissólidos.....	62
Figura 37 – Geração de efluentes pela síntese química.....	66
Figura 38 – Geração de efluentes pelas etapas de formulação.....	67
Figura 39 – Cuidados durante a produção farmacêutica nas etapas de encaixotamento (a) e preparo (b) nos anos de 1960, e na produção (c) e envase (d) nos dias atuais.....	70
Quadro 1 – <i>Ranking</i> dos grupos que atuam no setor farmacêutico brasileiro de acordo com o faturamento em 2019.....	20
Quadro 2 – <i>Ranking</i> das empresas independentes que atuam no setor farmacêutico brasileiro de acordo com o faturamento em 2019.	21

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	ASPECTOS HISTÓRICOS	11
3	ASPECTOS ECONÔMICOS.....	15
4	PESQUISA E DESENVOLVIMENTO.....	23
5	PRODUÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS	32
5.1	Síntese química.....	32
5.2	Síntese bioquímica	35
5.3	Extração	37
6	PURIFICAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS	38
6.1	Separação dos líquidos	38
6.2	Cristalização	40
6.3	Separação dos sólidos	41
6.3.1	Filtração	42
6.3.2	Centrifugação.....	43
6.4	Secagem.....	45
7	OBTENÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS.....	48
7.1	Pesagem.....	49
7.2	Granulação	50
7.3	Mistura de sólidos	52
7.4	Compressão	53
7.5	Revestimento e drageamento	55
7.6	Encapsulamento	57
7.7	Incorporação	59
7.8	Fusão	59
7.9	Moagem.....	60
7.10	Mistura de líquidos	60
7.11	Embalagem	61
8	RESÍDUOS E EFLUENTES	63
9	QUALIDADE E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO	70
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
	REFERÊNCIAS	75

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos podem ser definidos como produtos farmacêuticos elaborados ou obtidos de forma técnica para fins profiláticos, curativos, paliativos ou de diagnóstico (BRASIL, 2022). O setor responsável pela manufatura, extração, processamento, purificação e empacotamento de materiais químicos e biológicos, como sólidos e líquidos, para compor os medicamentos empregados para seres humanos e animais é a indústria farmacêutica (GADIPELLY et al., 2014).

Desde os primeiros registros de usos medicinais de substâncias naturais até a atualidade, a produção de medicamentos sofreu intensas modificações. Na idade média e Renascimento, os fármacos eram compostos basicamente por ervas e especiarias, substâncias aromáticas e drogas orientais produzidas pelos árabes. O estudo dos compostos orgânicos e da síntese química permitiu a descoberta de novas substâncias e de processos para obtenção dos medicamentos, levando a produção farmacêutica a atingir maior escala (ISSE, 2011). No Brasil, ocorreu, a partir de 1930, o surgimento das primeiras empresas farmacêuticas com características industriais, a partir das boticas (PALMEIRA FILHO; PAN, 2003). Com os anos, as empresas se expandiram e modernizaram até atingir os níveis de automatização e volumes de produção atuais.

A evolução das empresas farmacêuticas trouxe consigo a conscientização e conhecimento sobre os aspectos de qualidade da produção, o que proporcionou transformações na organização, arquitetura das instalações, processos, equipamentos e trabalho nas fábricas (SINDUSFARMA, 2018). O surgimento e implementação das Boas Práticas de Fabricação possibilitou às empresas a diminuição dos riscos, o controle e consistência na produção dos medicamentos, garantindo maior segurança aos pacientes (WHO, 2014).

De acordo com a United Nations (2020), estima-se que, em 2020, em torno de 727 milhões de pessoas no mundo tinham idade superior a 65 anos, e as projeções indicam que em 2050, esse número atinja 1,5 bilhão de pessoas, o que representa um aumento de 9,3% da população em 2020, para 16% no meio do século. Na China, segundo colocado no *ranking* de mercados farmacêuticos mundiais (SINDUSFARMA, 2022b), é esperado que a proporção de pessoas com mais de 60 anos passe de 12,4% da população total em 2010 para 28% em 2040 e que haja aumento de quase 40% na prevalência de doenças crônicas e não transmissíveis (WHO, 2015). Por esses fatores, torna-se cada vez mais necessário o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) de novas terapias e medicamentos e verifica-se a importância das

empresas do setor farmacêutico, uma vez que contribuem diretamente para a saúde humana e tratamento de doenças.

Além da relevância para o bem-estar da população, as indústrias farmacêuticas desempenham papel importante para a economia do país. No ano de 2021, as vendas de medicamentos no mercado brasileiro atingiram a ordem de R\$ 88,28 bilhões e 4,95 bilhões de unidades (caixas). Além disso, o parque fabril do Brasil, no mesmo ano, contava com 380 estabelecimentos fabricantes de medicamentos para uso humano e empregava 89.250 trabalhadores (SINDUSFARMA, 2022b).

De acordo com Palmeira Filho e Pan (2003), a cadeia de atividades da indústria farmacêutica pode ser dividida em quatro estágios: o primeiro se refere à Pesquisa e Desenvolvimento de novas moléculas; o segundo à produção de farmoquímicos; o terceiro envolve a produção de especialidades farmacêuticas; já o quarto corresponde às atividades de *marketing* e vendas. Os países desenvolvidos, como Estados Unidos, países da União Europeia e Japão, nos quais têm origem as grandes corporações, têm capacidade para o desenvolvimento de todos os quatro níveis, enquanto os países subdesenvolvidos atuam predominantemente no quarto estágio, importando os medicamentos finais e realizando apenas a comercialização. Considerando o contexto brasileiro, as subsidiárias de multinacionais instaladas no Brasil e as empresas de capital nacional atuam, principalmente, no terceiro e quarto estágio (ISSE, 2011). Deste modo, neste trabalho, serão descritos em mais detalhes o primeiro, segundo e terceiro estágios, sendo abordados aspectos econômicos do setor farmacêutico, com relação ao quarto estágio da cadeia de atividades desta indústria.

Assim, o trabalho visou abordar o panorama da indústria farmacêutica, com atenção aos processos de produção nela desenvolvidos. Por meio da análise realizada, buscou-se entender as perspectivas econômicas do setor e do desenvolvimento de medicamentos, bem como os reflexos da pandemia de COVID-19 sobre a indústria em questão. Além disso, objetiva-se servir como fonte de consulta para trabalhos futuros, por trazer uma visão geral e concisa das indústrias farmacêuticas e suas atividades produtivas, sob o ponto de vista da engenharia química, sendo um material dificilmente encontrado na literatura.

Para isso, serão apresentados aspectos relevantes da história e economia do setor farmacêutico brasileiro e dos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento de novos fármacos. Ademais, serão descritos os processos necessários para a fabricação de medicamentos, especialmente nas formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas, desde a obtenção dos ingredientes farmacêuticos ativos até a embalagem dos produtos destinados ao consumo. Serão, também, descritos os efluentes e resíduos gerados pelas indústrias

farmacêuticas e apresentadas possíveis formas de tratamento para a minimização dos impactos ambientais. Por fim, serão abordadas as Boas Práticas de Fabricação, fundamentais neste segmento industrial.

2 ASPECTOS HISTÓRICOS

A busca por substâncias capazes de curar doenças e aliviar a dor acompanha há muitos anos a trajetória da humanidade. Registros de fórmulas com produtos majoritariamente de origem vegetal para fins medicinais foram encontrados no Papiro Ebers, o mais longo papiro médico egípcio, escrito em 1550 a.C.. Nesse papiro, 328 ingredientes diferentes foram usados para formar 876 prescrições para doenças oftalmológicas, dermatológicas, ginecológicas, psiquiátricas e outras (METWALY et al., 2021).

Já no século XVI, Paracelso, nascido em 1493, conduziu estudos laboratoriais e clínicos, podendo ser considerado o precursor da quimioterapia. Séculos depois, estudos para síntese de componentes biologicamente ativos e métodos para experimentos médicos foram desenvolvidos na Alemanha e França, respectivamente. A indústria farmacêutica americana teve um discreto início em 1786, porém, o uso de substâncias sintéticas para anestesia, como o éter e o clorofórmio, apenas passou a ser feito a partir de 1840. Em 1881, a fundação da divisão científica Eli Lilly & Co. permitiu que a pesquisa farmacêutica moderna ganhasse base. Com a entrada dos EUA na Primeira Guerra Mundial, sedativos e outras drogas importantes se tornaram escassas, acelerando a expansão das indústrias farmacêuticas, de modo a repor os medicamentos demandados (AUSTIN, 1984).

Também segundo Austin (1984), os desenvolvimentos da insulina, barbitúricos e vitaminas foram alguns dos marcos das próximas décadas. Em resultado das demandas de guerra, surgiram novos antimaláricos e a penicilina. Já com a Segunda Guerra Mundial, foram desenvolvidos os tranquilizantes, vacinas, hormônios esteroides e novos antibióticos.

No Brasil, no início do século XX, eram comercializados de forma regular, produtos de laboratórios europeus e norte-americanos, através de representações comerciais ou escritórios próprios, como os da Merck e da Parke-Davis, mostrados na Figura 1. O país contava com um número de fábricas de especialidades farmacêuticas em plena ascensão, sendo que esse segmento ocupava a 4ª colocação entre os setores industriais de maior relevância. Após a Primeira Guerra Mundial, apesar de ainda ser essencialmente agrícola (com 66,7% da população trabalhando na agricultura), o país passou a vivenciar uma modernização e diversificação industrial (SINDUSFARMA, 2018).

Figura 1 – Fachada da Merck no Rio de Janeiro em 1920 (a) e da Parke-Davis (b).



(a)

(b)

Fonte: Sindusfarma (2018).

A maioria da produção, que inicialmente era de origem natural e tinha como principais etapas de desenvolvimento a separação e purificação de produtos extraídos de plantas ou animais, foi substituída por produtos químicos sintéticos (por vezes, modificações e melhorias das drogas naturais), passando a exigir maior base científica e investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (BASTOS, 2005).

De acordo com Prado (2011), o desenvolvimento de novos produtos era feito, principalmente, por Alemanha, Suíça e EUA, locais em que se concentravam as empresas pioneiras do setor, as quais desfrutavam de poder de monopólio. Porém, durante a Segunda Guerra Mundial, em razão das restrições à importação, uma vez que países exportadores estavam envolvidos no conflito, a indústria farmacêutica nacional intensificou sua produção, apesar de matérias-primas e bens de capital serem oriundos de empresas de outras nações, principalmente das norte-americanas.

Com o objetivo de diminuir essa dependência, em 1970 e 1980 passaram a ser incentivadas pesquisas no Brasil, para criação e produção de novos medicamentos. Em 1971, foi criada a Central de Medicamentos (CEME), responsável por definir as políticas de incentivo e pela centralização da aquisição dos medicamentos pelo governo (PRADO, 2011). Como uma medida para ampliar o acesso da população aos medicamentos, o Ministério da Saúde criou, em 1977, a Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (RENAME), visando padronizar os medicamentos usados em hospitais, além de propiciar a redução dos custos, até então bastante elevados para os medicamentos prescritos (SANTOS, 2020).

A década de 1980, considerada um período economicamente conturbado para o Brasil em função de estagnação de investimentos, baixas taxas de crescimento e outros, forçou o país

a implementar medidas de restrição às importações de bens e serviços. Desse modo, sendo a indústria farmacêutica um dos setores afetados pelas medidas restritivas de importação, houve a ampliação da produção interna, inclusive dos insumos (PRADO, 2011). Apesar da implantação de políticas conjuntas e programas com o intuito de impulsionar a produção nacional não ter atingido pleno sucesso, foi alcançado o desenvolvimento no país de mais etapas de síntese dos medicamentos e uma leve centralização da cadeia de produção nas empresas nacionais.

No entanto, nos anos 1990, também segundo Prado (2011), a política linear adotada pelo país, de estímulos à economia de maneira geral, não específicos a determinado setor, e as mudanças institucionais trouxeram implicações ao setor farmacêutico. Com a liberalização ao comércio exterior e a sobrevalorização pós-real, as importações de fármacos e medicamentos apresentaram aumento significativo e as exportações continuaram aquém do esperado, gerando déficits crescentes na Balança Comercial do setor, de modo que as empresas farmacêuticas de capital brasileiro aumentaram a capacidade produtiva e o número de produtos comercializados e melhoraram o padrão de qualidade, mas não houve investimento em Pesquisa e Desenvolvimento. Os laboratórios públicos trabalhavam com baixa diversificação e produtos de custo baixo, e as subsidiárias brasileiras de grandes laboratórios voltaram a ser encarregadas apenas de etapas de mistura final ou manipulação e distribuição dos medicamentos, o que caracterizou um período com regressão da especialização, contrariando os esforços realizados na década anterior.

É importante ressaltar que, em 1996, passou a vigorar a Lei nº 9.279, Lei de Propriedade Industrial Brasileira, que engloba também os produtos farmacêuticos e estipula prazo de 20 anos para o título de propriedade temporária, sendo esse período contado a partir da data da realização do pedido. Após esse prazo, a tecnologia se torna domínio público. O estabelecimento dessa medida garantiu maior poder de mercado às grandes empresas transnacionais, uma vez que permitiu que elas, enquanto responsáveis pelos medicamentos inovadores, manipulassem, a seu favor, o preço de tais medicamentos. Por outro lado, a implantação da proteção intelectual aumentou os investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento de medicamentos por essas empresas transnacionais no Brasil, levando muitas delas, a instalar ou ampliar unidades produtivas no país. Esse investimento, sem o sistema de patentes, dificilmente teria sido feito, em razão do longo período para amortização e dos riscos envolvidos (PRADO, 2011).

Já em 1999, foi criada a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, órgão do Ministério da Saúde que permitiu maior fiscalização da qualidade dos medicamentos no país,

monitoramento dos preços e regulamentação da cadeia farmacêutica (PRADO, 2011). No mesmo ano, passou a vigorar a Lei nº 9.787, que estabelece o medicamento genérico, seus nomes e demais providências (SILVA, 2013). De acordo com Prado (2011), por meio dessa lei, foi autorizada a produção de medicamentos com mesmo princípio ativo, dosagem e apresentação farmacêutica dos inovadores ou de referência com patentes expiradas por laboratórios nacionais ou estrangeiros, sendo responsabilidade da ANVISA o monitoramento de biodisponibilidade e bioequivalência, monitoramento das plantas produtivas e divulgação dos medicamentos registrados. O objetivo era a ampliação da oferta de medicamentos de eficácia comprovada e com menores custos à população, o aumento da concorrência no mercado, o fortalecimento do poder de compra dos consumidores e outros.

A partir das medidas adotadas, em especial a Lei dos Genéricos, o Brasil pôde alcançar um crescimento expressivo nas vendas e faturamento do setor farmacêutico nos anos 2000. Os medicamentos genéricos proporcionaram aumento nas quantidades vendidas, ampliação e modernização das fábricas, em especial das empresas de capital nacional. Essas empresas buscaram, no investimento nos processos de fabricação, a redução dos custos e, conseqüentemente, uma maior competitividade nesse nicho de mercado (PRADO, 2011), o que abalou a dominância que as grandes farmacêuticas transnacionais inovadoras detinham até então. Os laboratórios brasileiros alcançaram a liderança do segmento e, ainda hoje, os genéricos respondem por uma parcela importante das unidades de medicamentos vendidas no país.

A pandemia de COVID-19 é um dos fatores recentes de elevado impacto no setor farmacêutico, tendo levado a consequências negativas em relação a transporte, logística e suprimentos para medicamentos e embalagens, em decorrência dos fechamentos temporários (*lockdown*) ou definitivos de fábricas nos anos de 2020 a 2022. Como a China é a maior produtora mundial de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA), a diminuição do volume produzido ou a dificuldade de escoamento da produção desencadeados pela pandemia nesse país refletiu em insuficiência de IFA para diversas empresas (ALMURISI et al., 2021). Ademais, uma vez que as empresas indianas, importantes fabricantes mundiais de medicamentos genéricos, importam quase 70% de seus insumos da China e que o governo indiano restringiu a exportação de insumos de 26 medicamentos e suas formulações, no início de 2020, incluindo medicamentos considerados essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o acesso farmacêutico a nível global, incluindo o Brasil, foi bastante prejudicado (GUERIN; SINGH-PHULGENDA; STRUB-WOURGAFT, 2020).

3 ASPECTOS ECONÔMICOS

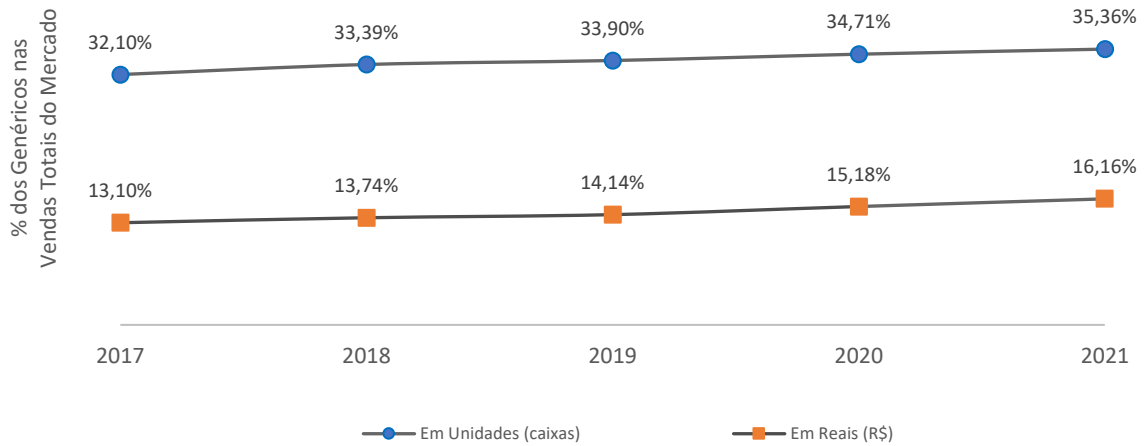
O mercado de medicamentos brasileiro tem apresentado crescimento e figurado em posição de destaque no cenário mundial. Segundo o Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA, 2022b), o mercado do Brasil movimentou R\$ 88,28 bilhões em 2021, 14,21% a mais que em 2020, e apresentou, no mesmo ano, o 8º maior faturamento no *ranking* das principais economias (representando 3,02% dos US\$1,35 trilhão em vendas do mercado farmacêutico mundial). Se mantiver esse ritmo de crescimento, é esperado que o país alcance a 5ª colocação em 2023. Cabe destacar que o *ranking* é liderado pelos Estados Unidos, com 55,60% de participação e conta com a China na segunda colocação (11,57%) e o Japão na terceira (7,85%).

Em 2019, a venda dos laboratórios instalados no país alcançou, pela primeira vez, R\$ 102,8 bilhões, crescimento de 11,4% em relação a 2018. O aumento mais significativo ocorreu no chamado mercado institucional (governos, clínicas e hospitais); esse mercado cresceu 57,5% desde 2015, impulsionado por medicamentos inovadores, que são indicados para o tratamento de doenças complexas. Já no varejo farmacêutico, em que 75% das compras são realizadas pelo público final, o aumento foi de 53% de 2015 a 2019 (INTERFARMA, 2021b).

Segundo o Sindusfarma (2022a), também em 2021, o Brasil contava com 349 empresas farmacêuticas, com faturamento a partir de 50 mil reais/ano, sendo 33,81% empresas de origem internacional e 66,19% de capital nacional. Além disso, os laboratórios nacionais responderam por 59,27% do mercado em faturamento e 80,46% em unidades vendidas (caixas). A liderança das empresas brasileiras no número de unidades vendidas pode ser explicada pelo crescimento das vendas dos medicamentos genéricos.

As vendas de medicamentos genéricos no mercado brasileiro, em valores correntes a preços de fábrica com desconto e com impostos inclusos, atingiram valores da ordem de 14,26 bilhões de reais em 2021, 21,53% a mais que o observado em 2020. As unidades vendidas totalizam 1,75 bilhão de caixas, 5,94% a mais do que no exercício anterior. A participação das vendas de genéricos em farmácias em relação ao mercado farmacêutico total constitui um dado bastante relevante e reforça a importância dos genéricos para o cenário nacional, mencionada no Capítulo anterior, uma vez que em 2017, as vendas em reais de tais medicamentos representavam 13,10% do total das vendas do mercado farmacêutico, enquanto em 2021, a participação alcançou 16,16%. Nas vendas em unidades (caixas), a participação passou de 32,10%, em 2017, para 35,36%, em 2021 (SINDUSFARMA, 2022b). Esse crescimento é ilustrado pela Figura 2.

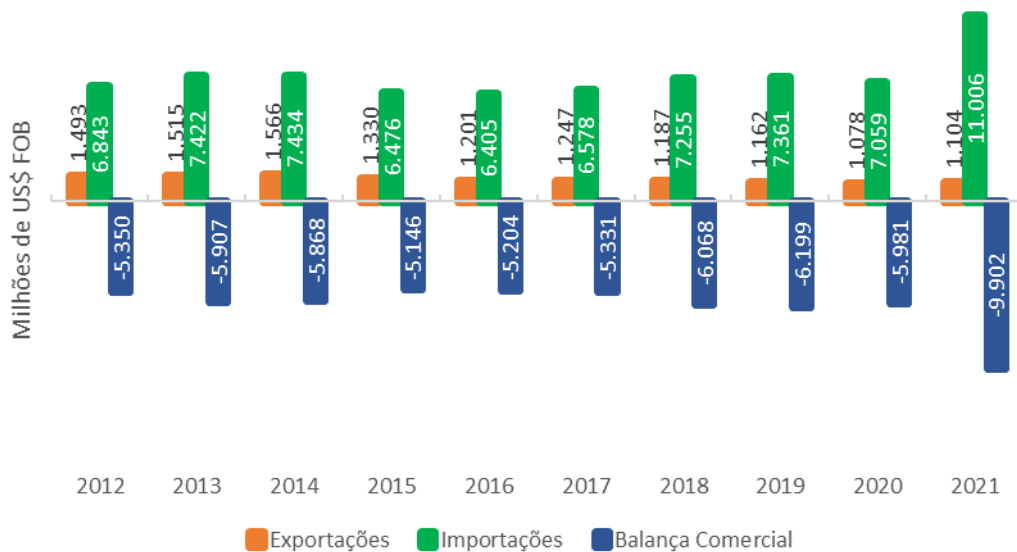
Figura 2 – Participação dos genéricos nas vendas totais do mercado farmacêutico.



Fonte: Adaptado de Sindusfarma (2022b).

De acordo com a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA, 2021b), o déficit brasileiro na balança comercial de medicamentos vem registrando constante aumento nos últimos anos, chegando a mais de R\$ 6 bilhões em 2019. E em 2021 esse déficit saltou para quase 10 bilhões de dólares. As exportações de produtos farmacêuticos alcançaram, em 2021, o montante de 1,103 bilhões de dólares, abaixo das expectativas iniciais projetadas para o ano. Em relação à participação das exportações farmacêuticas nas exportações totais brasileiras, o resultado de 2021, de 0,39%, apresentou decréscimo de 0,13% se comparado ao ano anterior. Tomando por base o ano de 2012, a participação dos produtos farmacêuticos nas vendas totais do país para o mercado externo, em 2021, teve decréscimo de quase 37%. As importações de produtos farmacêuticos, em 2021, atingiram 11 bilhões de dólares, aumento de quase 56% em comparação com 2020. A participação dessas importações na pauta das importações totais do Brasil apresentou ligeiro crescimento, passando dos 4,45% em 2020 para 5,02% em 2021 (SINDUSFARMA, 2022b). Os valores da balança comercial do setor entre os anos de 2012 e 2021 são apresentados na Figura 3.

Figura 3 – Balança comercial do mercado farmacêutico entre 2010 e 2020.



Fonte: Adaptado de Sindusfarma (2022b).

Pode-se observar, pela Figura 3, que no ano de 2021 houve discreto aumento nas exportações em relação a 2020, diferente da diminuição que vinha ocorrendo nos anos anteriores, enquanto o déficit da balança aumentou cerca de 85% em relação ao início da série avaliada, devido ao aumento expressivo nas importações.

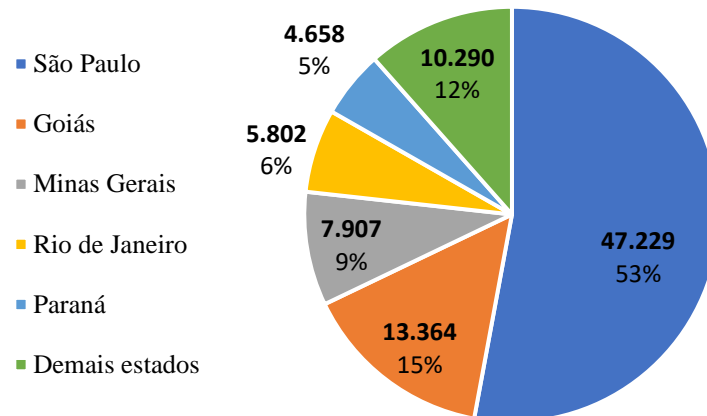
O contínuo aumento do déficit da balança comercial brasileira observado no setor de produtos farmacêuticos (Figura 3) tem relação direta com a insuficiência de políticas econômicas voltadas para o fortalecimento do setor. A ausência de incentivos à pesquisa clínica, empreendedorismo, inovação e integração entre iniciativa privada, governo e universidade e o conjunto dos numerosos empecilhos burocráticos, trabalhistas, estruturais e econômicos existentes no país (conhecido pela expressão “Custo Brasil”) fazem com que a produção brasileira seja fracamente competitiva quando comparada aos produtos importados. Ademais, apesar da crescente produção e comercialização de genéricos e similares no país, a consolidação do Brasil neste segmento no mercado internacional é abalada pelo fato de tais medicamentos serem muitas vezes considerados *commodities*, sofrendo intensa concorrência de países como Índia e China (INTERFARMA, 2021b). Além disso, o grande aumento das importações, que impacta negativamente na balança comercial, indica a forte dependência brasileira de insumos farmacêuticos e medicamentos estrangeiros e a estagnação do desenvolvimento tecnológico (DIAS et al., 2016).

No país, os impostos, taxas e contribuições estendem-se a toda a cadeia econômica, abrangendo produção, investimento, trabalho, importação, exportação e outros. A alíquota de ICMS (Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços) que incide sobre os medicamentos varia entre 12 e 20% nas Unidades Federativas. A carga tributária como um todo sobre medicamentos é de 31,3%, enquanto a média mundial é de 6%, sendo que no Reino Unido, Canadá e Colômbia, não há tributação. No início de 2016, o estado de São Paulo reduziu sua alíquota de ICMS de 18 para 12% para medicamentos genéricos. Mesmo com essa redução para um segmento de medicamentos, a arrecadação de ICMS para produtos farmacêuticos nesse estado apresentou crescimento de 2016 a 2021 (SINDUSFARMA, 2022b). Esse resultado indica que o acesso de uma parcela da população aos medicamentos genéricos aumenta com a redução dos impostos, uma vez que, em especial, os idosos, pessoas que buscam atendimentos para crianças e pessoas com menor escolaridade e renda são sensíveis aos preços (BRITTO et al., 2012).

As indústrias farmacêuticas no país encontram-se distribuídas em 14 Unidades da Federação, sendo a maior concentração no estado de São Paulo. As empresas localizadas nessa Unidade Federativa detiveram 76,9% do faturamento do Brasil e 64,9% da quantidade total de apresentações comercializadas em 2019. Goiás também se destacou pela alta participação em termos de quantidade de apresentações vendidas, com 14,6%. Já o estado do Rio de Janeiro também contribuiu para representatividade da Região Sudeste, com 10,1% do faturamento total do setor e com 5,7% da quantidade comercializada em relação ao total do país (SCMED, 2021). Essa distribuição geográfica das indústrias farmacêuticas no país reflete na distribuição dos trabalhadores do setor por estado.

Em número de empregados formais, as empresas do setor farmacêutico para uso humano localizadas no estado de São Paulo empregavam, em dezembro de 2020, 47.229 pessoas, equivalente a 52,92% dos 89.250 trabalhadores brasileiros do setor (SINDUSFARMA, 2022b), como pode ser observado na Figura 4. Nesse levantamento, seguindo o estado de São Paulo, aparecem Goiás, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Paraná. Cabe ainda destacar que esses empregos diretos geravam cerca de 800.000 empregos indiretos (SINDUSFARMA, 2022a).

Figura 4 – Distribuição de empregados formais da indústria farmacêutica por estado em 2020.



Fonte: Adaptado de Sindusfarma (2022b).

Em relação à participação no emprego formal da indústria de transformação brasileira, segundo o Perfil Setorial da Indústria (CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA, 2022), em 2020, o setor de produtos farmoquímicos e farmacêuticos respondeu por 1,11% dos empregos, totalizando 107.031 trabalhadores. A maior participação correspondeu ao setor de alimentos, com 16,88% dos empregados das indústrias do país. O setor de farmoquímicos e farmacêuticos se destacou pelo maior percentual de funcionários com ensino superior completo entre os setores avaliados, 42,29%, o equivalente a 45.266 trabalhadores, e segundo maior percentual de funcionários com mestrado, 0,74% ou 792 trabalhadores, o que indica uma maior absorção de mão de obra qualificada.

O mercado farmacêutico é um dos setores industriais com maior demanda por investimento em pesquisa e inovação e, também, um dos mais rentáveis e competitivos. Essa competição e busca por rentabilidade levam a fusões entre empresas brasileiras, aquisição de empresas farmacêuticas brasileiras por empresas estrangeiras e de nacionais por nacionais (PINTO; BARREIRO, 2013), dando origem a grandes grupos. No Quadro 1 é apresentado o *ranking* dos grupos do mercado farmacêutico brasileiro detentores dos maiores faturamentos em 2019. A liderança foi ocupada pelo grupo suíço SANDOZ/NOVARTIS, seguido dos nacionais EMS e ACHÉ/BIOSINTÉTICA, todos com faturamento superior a 3 bilhões de reais.

Quadro 1 – *Ranking* dos grupos que atuam no setor farmacêutico brasileiro de acordo com o faturamento em 2019.

Posição	Grupo farmacêutico	Origem	Faturamento
1	SANDOZ/NOVARTIS	Internacional	≥ R\$ 3 bilhões
2	E.M.S (E.M.S./SIGMA/LEGRAND/NOVA QUÍMICA/GERMED)	Nacional	
3	ACHÉ/BIOSINTÉTICA	Nacional	
4	EUROFARMA/MOMENTA	Nacional	
5	SANOFI/MEDLEY/GENZYME	Internacional	
6	MSD/SCHERING PLOUGH	Internacional	
7	JOHNSON & JOHNSON/JANSSSEN-CILAG	Internacional	
8	HYPERA (HYPERA/NEO QUÍMICA/BRAINFARMA/NEOLATINA/COSMED/MANTECORP)	Nacional	Entre R\$ 2 bilhões e 3 bilhões
9	PFIZER/WYETH	Internacional	
10	GLAXO/STIEFEL	Internacional	
11	TAKEDA/MULTILAB	Internacional	
12	BAYER/SCHERING DO BRASIL	Internacional	
13	CIMED/IFARMA	Nacional	Entre R\$ 1 bilhões e 2 bilhões
14	RANBAXY/SUN	Internacional	≤ R\$ 1 bilhão
15	FRESENIUS	Internacional	
16	HIPOLABOR/SANVAL	Nacional	
17	CIFARMA/MABRA	Nacional	
18	VALEANT/BL	Internacional	
19	AUROBINDO	Internacional	
20	ZYDUS/NIKKHO	Internacional	

Fonte: Adaptado de SCMED (2021).

Já para as empresas farmacêuticas independentes que atuam no mercado farmacêutico no Brasil, ou seja, aquelas que não pertencem a grupos econômicos, o faturamento referente a 2019 é apresentado no Quadro 2. Dele, podem ser destacados o primeiro lugar para a estrangeira Roche e o segundo para a Fundação Oswaldo Cruz, um laboratório oficial nacional. Cabe definir que os laboratórios oficiais nacionais são produtores públicos de medicamentos, que atuam nas demandas do Sistema Único de Saúde (SUS), especialmente no que se refere a doenças negligenciadas, pelas quais não há interesse das empresas privadas (ANTUNES; MAGALHÃES, 2008 apud DIAS et al., 2016).

Quadro 2 – *Ranking* das empresas independentes que atuam no setor farmacêutico brasileiro de acordo com faturamento em 2019.

Posição	Empresa	Origem	Faturamento
1	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A	Internacional	≥ R\$ 3 bilhões
2	FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ	Laboratório Oficial Nacional	Entre R\$ 1 bilhões e 2 bilhões
3	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	Nacional	
4	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA.	Internacional	
5	LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.	Nacional	
6	BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.	Internacional	
7	MERCK S/A	Internacional	
8	SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA.	Internacional	
9	BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA LTDA.	Internacional	
10	BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.	Nacional	
11	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA.	Nacional	
12	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA.	Internacional	
13	ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA.	Internacional	
14	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A	Nacional	
15	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	Nacional	
16	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.	Internacional	
17	BLAU FARMACÊUTICA S.A.	Nacional	
18	EMPRESA BRASILEIRA DE HEMODERIVADOS E BIOTECNOLOGIA	Laboratório Oficial Nacional	≤ R\$ 1 bilhão
19	ASPSE FARMACÊUTICA S/A	Internacional	
20	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA.	Internacional	

Fonte: Adaptado de SCMED (2021).

No cenário mundial, diante da pandemia de COVID-19, algumas indústrias farmacêuticas atingiram crescimento significativo nos últimos anos. Segundo Mali e Mões (2022), o lucro líquido das dez maiores empresas do setor passou de US\$ 21,4 bilhões no primeiro trimestre de 2020 para US\$ 30,2 bilhões no mesmo trimestre de 2022, representando um crescimento de 41%. A variação do lucro dessas empresas é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Variação no lucro das maiores empresas farmacêuticas entre 2020 e 2022.

Empresa	País sede	1º trim. 2020 (US\$ bilhões)	1º trim. 2022 (US\$ bilhões)	Variação (%)
Pfizer	EUA	3,4	7,9	131%
AbbVie	EUA	3,0	4,5	49%
Merck & Co.	EUA	3,2	4,3	34%
GSK	Reino Unido	1,9	2,4	22%
Sanofi	França	1,9	2,3	21%
Novartis	Suíça	2,2	2,2	2%
Johnson & Johnson	EUA	5,8	5,1	-11%
AstraZeneca	Reino Unido	0,8	0,4	-48%
Bristol Myers Squibb	EUA	-0,8	1,3	-
Takeda	Japão	0,0	-0,1	-

Fonte: Adaptado de Mali e Mões (2022).

Como pode ser observado pela Tabela 1, o maior crescimento foi obtido pela empresa Pfizer e está associado à vacina e ao medicamento Paxlovid, destinados a combater a COVID-19. Pode-se observar, também, que o lucro da empresa AstraZeneca caiu quase 50% no período avaliado. De acordo com Mali e Mões (2022), o faturamento da companhia cresceu, porém, o lucro diminuiu em razão da venda do imunizante contra a COVID-19 da empresa ter sido realizada a preço de custo durante grande parte da pandemia e ainda ser realizada nesse valor para países mais pobres. A aquisição da farmacêutica Alexion pela AstraZeneca em dezembro de 2020 por US\$ 39 bilhões também impactou nesse resultado.

4 PESQUISA E DESENVOLVIMENTO

O setor farmacêutico apresentou, nos últimos anos, inúmeros avanços, que resultaram em oferta de terapias mais eficientes. Isso foi possível, devido ao investimento em Pesquisa e Desenvolvimento feito a nível mundial, em busca de atender à demanda desencadeada pelo aumento das doenças crônicas e complexas decorrentes do envelhecimento populacional (INTERFARMA, 2021b).

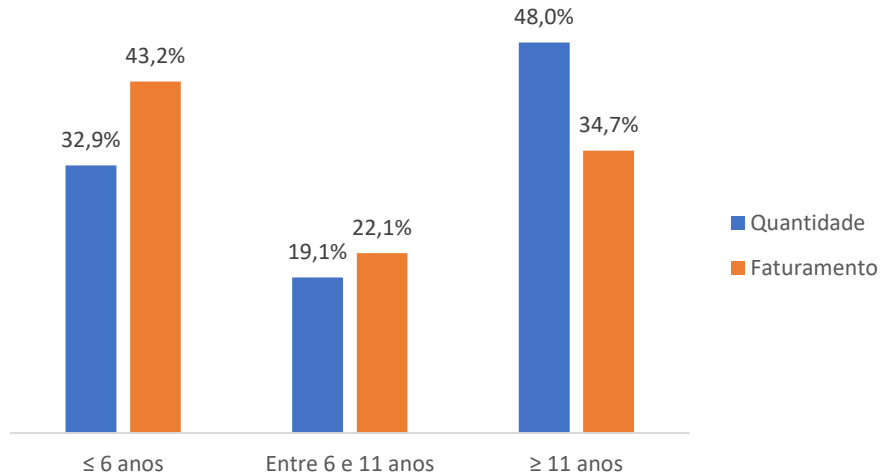
Um importante relatório do segmento de inovação é o Global Innovation Index, elaborado pela World Intellectual Property Organization. Na edição referente a 2021 desse relatório (WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION, 2021), dentre 132 países, o Brasil apareceu em 57ª posição no *ranking* mundial de inovação, sendo os três primeiros lugares ocupados por Suíça, Suécia e Estados Unidos respectivamente. A posição brasileira pode ser considerada consequência do baixo incentivo à pesquisa e inovação no país. Para o setor farmacêutico, demonstra ainda o pouco volume de pedidos de patentes e estudos clínicos desenvolvidos, e reflete no perfil dos gastos com medicamentos.

Os pedidos de patentes no mundo são liderados pela China, com mais de 1,5 milhão de registros em 2018, o que representa um aumento de 11,6% em relação ao ano anterior. Em seguida, aparecem os Estados Unidos e Japão, com 597.141 e 313.567 registros, respectivamente. O Brasil, no entanto, registrou pouco menos de 25 mil pedidos no ano de 2018 (INTERFARMA, 2021b). Em termos globais, o investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) foi estimado em 2019 em US\$ 18 bilhões, e é projetado que, a partir de 2022, sejam superados os US\$ 200 bilhões em investimentos (INTERFARMA, 2021a). As patentes farmacêuticas são também lideradas pela China, que registrou 214.992 publicações de patentes entre 2010-2017. Já os EUA registraram 204.057 e o Japão 45.850 publicações no mesmo período (WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION, 2019).

No Brasil, os medicamentos comercializados estão, majoritariamente, presentes no mercado há mais de 11 anos. Entretanto, a participação de medicamentos com tempo de mercado inferior a 6 anos e entre 6 e 11 anos aumentou em 2019, indicando uma entrada mais expressiva de princípios ativos mais inovadores na comercialização do país. De acordo com a Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED, 2021), para os compostos com introdução no mercado a 6 anos ou menos, a quantidade e o faturamento saíram de 3,6% e 4,7% respectivamente em 2018, para 32,9% e 43,2% em 2019. Na faixa das moléculas com introdução no sistema entre 6 e 11 anos, a participação aumentou de 8,3% para 19,1% e o faturamento aumentou de 7,7% para 22,1% nos mesmos anos. Entre as moléculas

com introdução no sistema a mais de 11 anos, a participação decresceu de 88,1% em 2018 para 48,0% em 2019, de maneira semelhante aconteceu com o faturamento, que reduziu sua participação de 87,6% para 34,7%. Esses números referentes a 2019 são demonstrados na Figura 5.

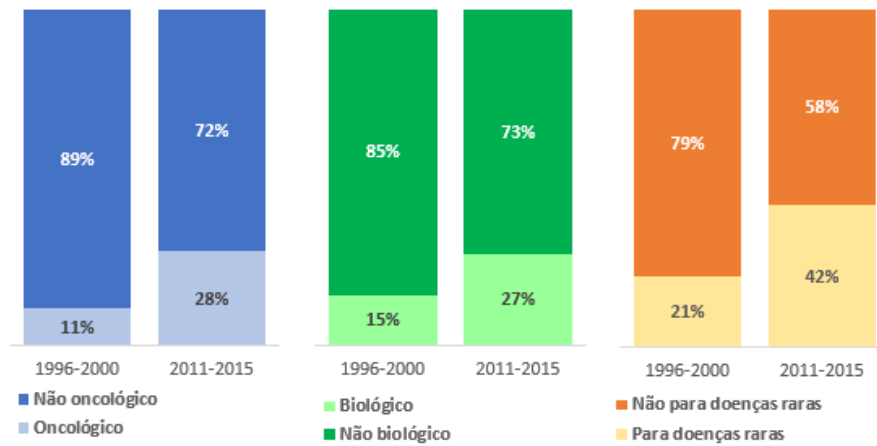
Figura 5 – Vendas de medicamentos em função do tempo de introdução no mercado.



Fonte: Adaptado de SCMED (2021).

Em relação aos novos medicamentos disponíveis no mercado mundial, houve uma evolução na busca de soluções para problemas mais direcionados, como demonstrado pela Figura 6. Medicamentos biológicos, a imuno-oncologia, promissora para o controle ou cura do câncer, e medicamentos para doenças raras, apesar de serem a minoria dos novos medicamentos, tiveram aumentos consideráveis, ao comparar os períodos de 1996-2000 e 2011-2015. Entretanto, apesar dos positivos avanços, diversas doenças sérias que atingem centenas de milhares de pessoas seguem sem tratamento (INTERFARMA, 2021a).

Figura 6 – Perfil dos novos medicamentos (% do total de medicamentos lançados no período).

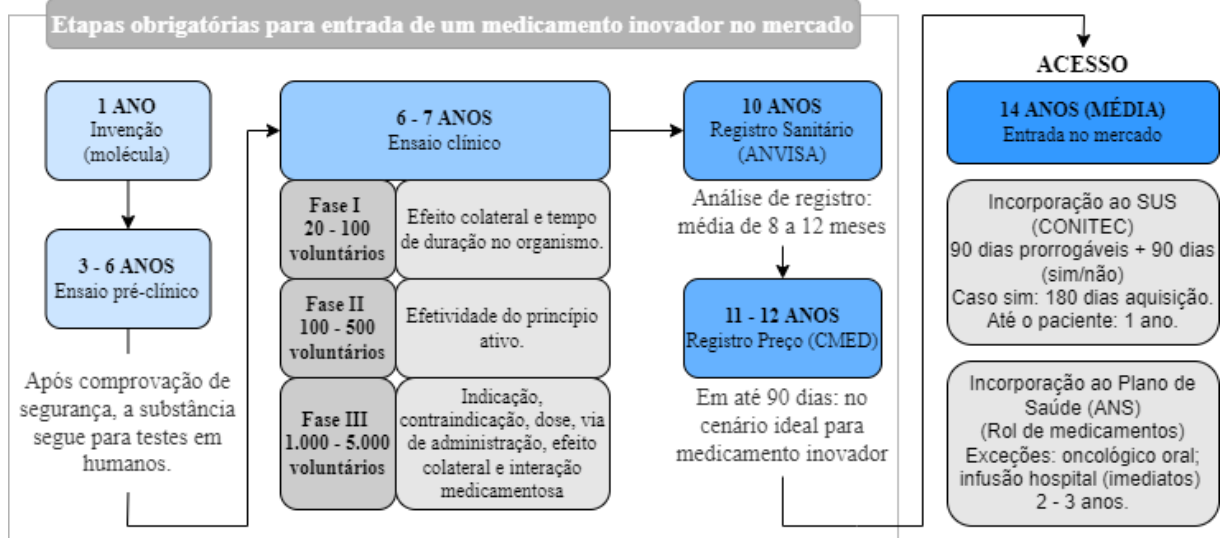


Fonte: Adaptado de Interfarma (2021a).

Em média, pode-se considerar que, desde a criação e início dos estudos laboratoriais até o lançamento de um novo produto farmacêutico no mercado, gasta-se quatorze anos. Medicamentos e vacinas passam por quatro fases de estudos antes do lançamento. São testes em laboratório seguidos por fases de pesquisa clínica com pacientes voluntários, para investigar eficácia e segurança do tratamento (INTERFARMA, 2021b). Após o lançamento, os estudos prosseguem, recolhendo dados referentes ao uso do medicamento, de modo a aperfeiçoar as indicações e advertências.

De forma geral, as etapas envolvidas até a entrada de um novo medicamento no mercado incluem invenção da molécula, ensaio pré-clínico e ensaio clínico (dividido em três fases, com diferentes números de participantes, para permitir avaliar efeitos colaterais, efetividade, dosagem, contraindicações e outros fatores de suma importância), registro sanitário junto à ANVISA e registro de preço junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), incorporação ao SUS e ao Plano de Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar, ANS (INTERFARMA, 2021b), como pode ser visto pela Figura 7. As fases de estudo em pacientes voluntários configuram uma etapa de suma importância e devem permitir que as terapias ou medicamentos sejam avaliados em diferentes populações, de forma gradual e cautelosa. Por isso, em diversos casos, as fases de testes são conduzidas em diversos países simultaneamente, envolvendo aprovação de diferentes órgãos sanitários e esforços de equipes multidisciplinares.

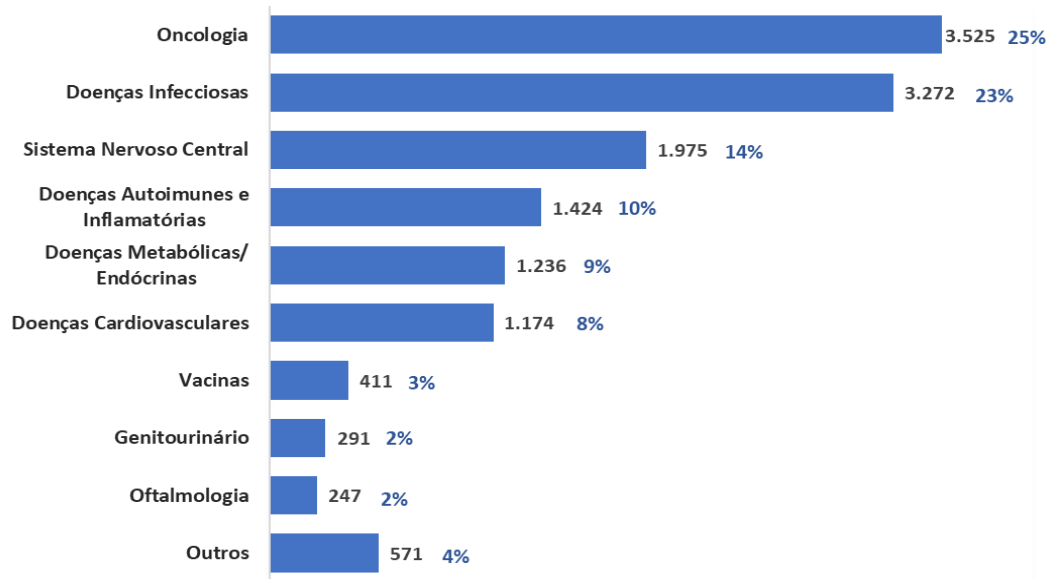
Figura 7 – Processo de desenvolvimento e introdução de um medicamento novo no mercado brasileiro.



Fonte: Adaptado de Interfarma (2021b).

A pesquisa clínica, mencionada na Figura 7, que é dividida em três fases, é uma etapa de elevada importância no desenvolvimento dos produtos farmacêuticos, uma vez que permite a obtenção de informações completas sobre o possível produto inovador. Essa etapa tem representatividade estimada em 65% dos valores totais investidos em P & D, o que equivale, por exemplo, a 111,6 bilhões de dólares investidos globalmente em 2018. Entre as áreas com mais estudos clínicos desenvolvidos no mundo em 2020, apresentadas na Figura 8, estão a oncologia e doenças infecciosas, sendo essa última um reflexo da pandemia de COVID-19 (INTERFARMA, 2021a).

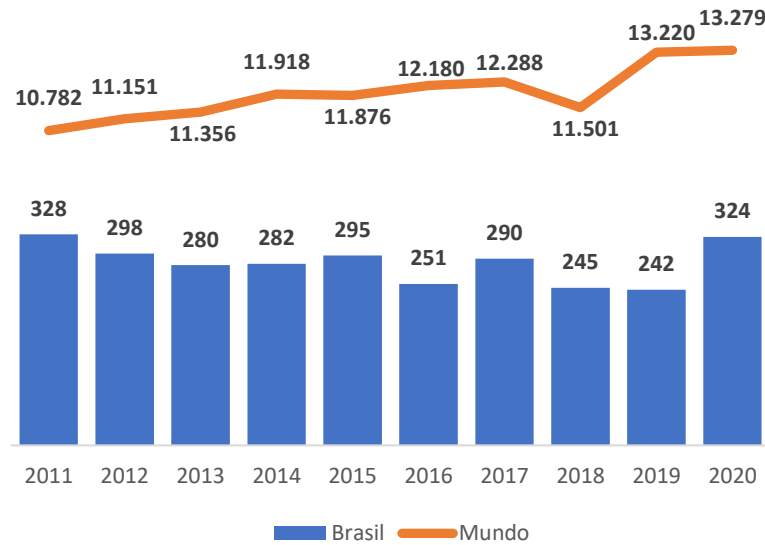
Figura 8 – Número de estudos clínicos por área terapêutica desenvolvidos mundialmente no ano de 2020.



Fonte: Adaptado de Interfarma (2021a).

Apesar de possuir diversos fatores favoráveis ao desenvolvimento de pesquisas clínicas, como o maior PIB e população economicamente ativa da América Latina, quinto lugar mundial em quantidade de empresas farmacêuticas instaladas, ecossistema de saúde robusto com boa regulação sanitária e diversidade étnica, a atuação brasileira nos estudos clínicos não é elevada. A nível global, de 2011 a 2020, foram iniciados, em média, 11.955 estudos clínicos por ano, já no Brasil, a média foi de 284 estudos por ano, sendo os valores anuais apresentados na Figura 9. No *ranking* global de estudos clínicos de 2020, que tem nas primeiras posições EUA, China e França, o Brasil ocupou a 20ª colocação, atrás de países como Egito e Taiwan (INTERFARMA, 2021a).

Figura 9 – Número de estudos clínicos iniciados no Brasil e no mundo entre 2011 e 2020.



Fonte: Adaptado de Interfarma (2021a).

Considerando apenas os estudos clínicos patrocinados por indústrias farmacêuticas, das 5.794 pesquisas clínicas iniciadas no mundo em 2020, apenas 227 ocorreram no Brasil (o equivalente a 3,9%). Os EUA representaram 38% do total, enquanto a China respondeu por 32,4% e a França por 10,4%. A baixa relevância brasileira nesse aspecto gera impactos negativos no acesso da população a novos tratamentos e em uma cadeia de negócios que teria potencial para aumentar a renda, empregos e inovação do país (INTERFARMA, 2021a).

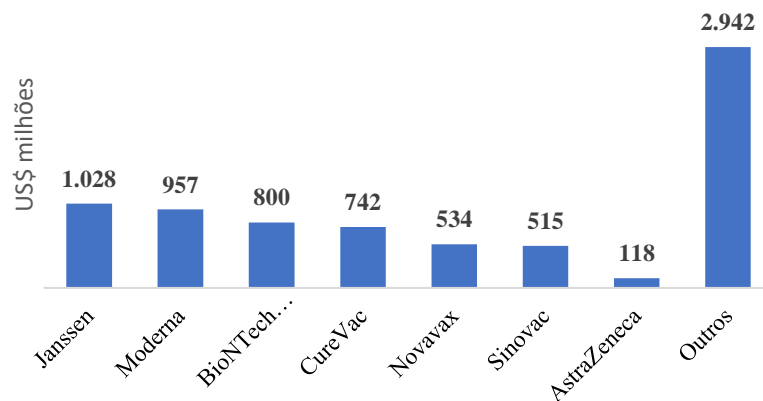
Com a pandemia de COVID-19, parte dos investimentos dos países foi direcionado para P & D, em busca de tratamentos, vacinas e outras formas de conter a circulação do vírus, além de fortalecer empresas de inovação e projetos de pesquisa voltados para insumos de saúde pública. Até maio de 2020, o Canadá destinou 11,8% de seu orçamento federal em P & D para ações relacionadas ao coronavírus, o Reino Unido 10,8%, a Alemanha 6,3%, os Estados Unidos 4,1%. No Brasil, apenas cerca de R\$ 60 milhões foram disponibilizados, o que representa em torno de 1,8% do valor total investido pelo país em P & D no ano de 2019 (NEGRI; KOELLER, 2020).

Em relação às vacinas, até fevereiro de 2021, havia 232 possíveis vacinas em diferentes estágios de desenvolvimento por empresas e organizações de diferentes países, sendo que a vacina produzida pela Pfizer e BioNTech foi a primeira a ser aprovada, em 2 de dezembro de 2020, no Reino Unido, via autorização para uso emergencial. Diferentemente das fases expostas na Figura 7, no contexto das vacinas contra a COVID-19, as fases de ensaio clínico foram sobrepostas, de modo a reduzir drasticamente o tempo despendido. O processo se iniciou assim que o sequenciamento do genoma do vírus SARS-CoV-2 esteve disponível, utilizando dados

do desenvolvimento pré-clínico de vacinas candidatas para o SARS-CoV e MERS-CoV, omitindo fases exploratórias iniciais. O avanço para a fase de teste III foi feito assim que as análises dos dados das fases I e II se completaram. Os fabricantes se prepararam para produzir rapidamente bilhões de doses e, alguns deles, iniciaram a produção comercial das vacinas antes mesmo de algum resultado da fase III. Diversos países realizaram a aceleração do processo de revisão por meio de autorizações para uso emergencial, fazendo com que as vacinas estivessem disponíveis em um processo de 12 a 16 meses de desenvolvimento (KASHTE et al., 2021), tempo extremamente inferior à média de 14 anos usual.

Durante a Pesquisa e Desenvolvimento de novos medicamentos ou vacinas, há o risco de que o fármaco não apresente o resultado esperado, e, portanto, o investimento não gere retorno para as empresas. Na pandemia, entretanto, esse risco foi minimizado pelas doações realizadas por entidades filantrópicas e governos para financiar a pesquisa de grandes empresas por vacinas, que totalizaram ao menos US\$ 7,6 bilhões (MALI; MÕES, 2022). A Figura 10 apresenta as empresas que receberam os maiores investimentos.

Figura 10 – Investimentos de governos ou instituições filantrópicas no desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, de acordo com as empresas a que foram destinados.



Fonte: Adaptado de Mali e Mões (2022).

Segundo Mali e Mões (2022), para o caso da AstraZeneca, 98% das pesquisas pré-pandemia que auxiliaram no desenvolvimento da tecnologia utilizada na vacina foram financiados por recursos públicos. Além disso, pelo menos, US\$ 45 milhões em compras antecipadas dos imunizantes, realizadas antes mesmo dos resultados finais das fases de teste, também reduziram o risco do investimento das empresas farmacêuticas.

Além disso, o cenário pandêmico provocou modificações no perfil dos medicamentos mais comercializados pelas farmácias. A Tabela 2 apresenta os medicamentos com maior número de vendas entre abril de 2020 e abril de 2021, comparando com sua posição no *ranking* no ano anterior.

Tabela 2 – *Ranking* de medicamentos mais vendidos entre abril de 2020 e abril de 2021.

Medicamento	Fabricante	<i>Ranking</i> 2021	<i>Ranking</i> 2020	Variação
Ivermectina	Vitamedic	1	214	2266%
Saxenda	Novo Nordisk	2	2	25%
Xarelto 20 mg	Bayer Farma	3	4	29%
Glifage XR	Merck	4	3	11%
Aradois	Biolab-Sinus Farma	5	1	-4%
Ozempic + 4 agulhas	Novo Nordisk	6	42	267%
Jardiance	Boehringer Ingelheim	7	5	16%
Neo Soro	Neo Química	8	7	19%
Ozempic + 6 agulhas	Novo Nordisk	9	19	90%
Forxiga	AstraZeneca	10	10	26%

Fonte: Adaptado de Panorama Farmacêutico (2021).

Pela Tabela 2, observa-se que a ivermectina alcançou crescimento muito expressivo no período analisado, saltando da 214ª colocação no ranking em abril de 2020 para a 1ª posição em abril de 2021. Estudos *in vitro* anteriores à pandemia demonstraram a ação antiviral da ivermectina, tradicionalmente utilizada para funções anti-helmínticas, o que tornou o medicamento uma possível opção farmacológica para o tratamento da COVID-19. Embora não houvesse estudos que apresentassem evidências fortes de um efeito antiviral clinicamente significativo, esse fármaco ganhou destaque midiático (PONTE et al., 2021) e teve seu volume de vendas bastante aumentado, principalmente pela prática de automedicação.

Ainda por meio da Tabela 2, pode-se verificar que o medicamento Ozempic em suas apresentações, de 4 ou 6 agulhas, também teve crescimento considerável no período de análise. Esse medicamento foi desenvolvido para o tratamento de diabetes tipo 2, entretanto, passou a ser empregado para tratamento da obesidade, mesma finalidade do Saxenda, inclusive por pessoas sem indicação para esse medicamento. Mesmo não tendo sido estudado para o objetivo de promover a perda de peso, com possíveis efeitos colaterais associados e elevado custo, a permissão de venda sem prescrição médica permitiu aumento de seu uso indiscriminado (MELLIS, 2022).

Também em decorrência da pandemia de COVID-19, o Brasil, no primeiro semestre de 2022, enfrentou situação de desabastecimento de medicamentos, atingindo farmácias, hospitais e unidades públicas de saúde. Isso porque a China, um dos principais países fornecedores de insumos para o mundo e para o Brasil, passou por novo *lockdown* em cidades importantes como Xangai, devido ao aumento de casos de coronavírus, o que prejudicou a exportação de insumos farmacêuticos ativos produzidos pelas empresas chinesas (ROCHA, 2022). Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI, 2021), o Brasil produz apenas 5% dos insumos utilizados para a fabricação de medicamentos no país e, no caso dos antibióticos, por exemplo, 100% dos insumos são comprados do exterior, uma vez que não há escala suficiente para produção local desses insumos que permita concorrer com os produtos chineses. Logo, a indisponibilidade das importações reflete de forma direta na produção nacional. Ainda de acordo com a ABIQUIFI (2021), para que o Brasil conseguisse ampliar a sua produção de IFA para cerca de 20%, seriam necessários US\$ 1 bilhão em investimentos dentro de 5 a 10 anos, além de alto volume de pesquisas.

5 PRODUÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS

Geralmente, a produção de medicamentos pode ser dividida em produção primária e secundária. A fase primária consiste na formulação e obtenção dos princípios ativos e será abordada no presente capítulo. A fase secundária, que será tratada no Capítulo 7, consiste no processamento dos princípios ativos para obtenção das formas farmacêuticas, como os comprimidos, cápsulas, cremes, pomadas e outros, como ilustrado na Figura 11.

Figura 11 – Formas farmacêuticas sólidas (a), semissólidas (b) e líquidas (c).



Fonte: Cargill (2022a); Cargill (2022b); Merck (2021).

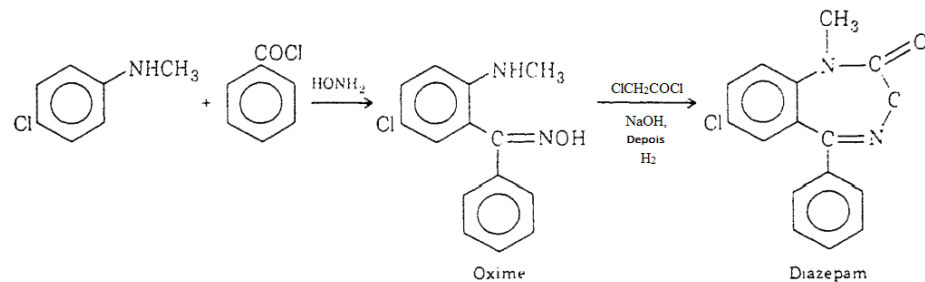
O processamento e obtenção dos ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) utilizados para a formulação dos medicamentos pode ser realizado por três métodos principais: a síntese química, o uso de biotecnologia ou a extração.

5.1 Síntese química

O método de síntese química consiste em um processo realizado em reatores químicos operados comumente em batelada, o que garante versatilidade no uso dos equipamentos, de modo que um reator pode ser utilizado para promover diversos tipos de reações, como líquido/líquido simples, reações em fase líquida complexas com catálise, a exemplo de Grignards e Freidel Craft e reações com reagentes fortes e halogênios (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). Exemplos de medicamentos obtidos por rotas sintéticas são o ibuprofeno, paracetamol, diazepam, ácido acetilsalicílico e outros.

O tranquilizante diazepam é sintetizado por uma série de reações complexas, que incluem ciclização. Ele é preparado por tratamento da *p*-clorometilanilina com cloreto de benzoíla e hidroxilamina para produzir *benzophenone oxime*. A reação do *oxime* com cloreto de cloroacetil, na presença de hidróxido de sódio e subsequente redução produz o Diazepam (AUSTIN, 1984), como demonstrado na Figura 12.

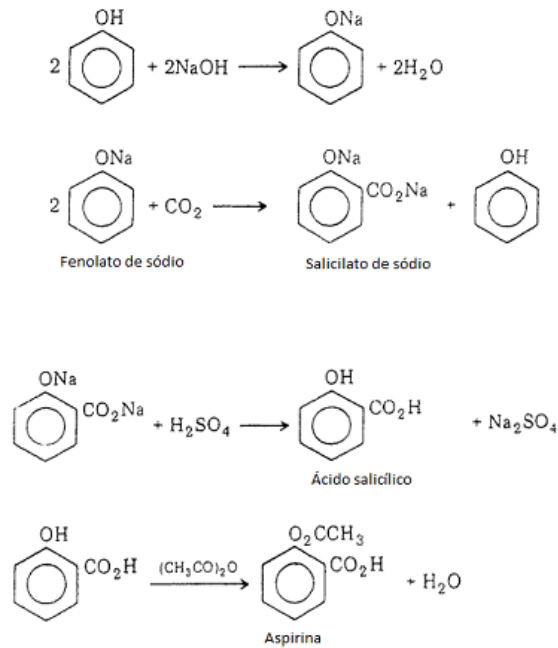
Figura 12 – Reações de produção do diazepam.



Fonte: Adaptado de Austin (1984).

De acordo com Austin (1984), o ácido acetilsalicílico é um derivado do ácido salicílico, produzido pelas reações apresentadas na Figura 13. O ácido salicílico segue por carboxilação pela modificação de Schmitt da reação de Kolbe. O fenolato de sódio deve ser finamente dividido e exposto à ação de CO_2 sob pressão e calor. Para esse processo é recomendada a utilização de moinho de bolas com aquecimento, onde a solução de fenolato de sódio, ao girar exposta ao vácuo e temperatura de aproximadamente $130\text{ }^\circ\text{C}$, é reduzida a um pó seco. Com a injeção do monóxido de carbono a 700 kPa e $100\text{ }^\circ\text{C}$, forma-se fenilcarbonato de sódio em isomeria com salicilato de sódio. Este pode ser dissolvido fora do moinho e o ácido salicílico descolorido por carvão ativado, precipitado com a adição de ácido sulfúrico e purificado por sublimação. Posteriormente, o ácido salicílico passa por refluxo com anidrido acético em presença de tolueno a temperaturas de 88 a $92\text{ }^\circ\text{C}$ por 20 horas. A mistura é resfriada em tanques de alumínio e o ácido acetilsalicílico precipita em grandes cristais, que são separados por filtração ou centrifugação, lavados e secos.

Figura 13 – Reações de produção do ácido acetilsalicílico.



Fonte: Adaptado de Austin (1984).

Conforme Shillitoe, Mason e Smith (2003), os reatores em batelada utilizados para as reações de síntese são tipicamente dotados de jaquetas ou serpentinas, de modo a permitir o ajuste e controle de temperatura, pela circulação de vapor, óleo, água ou outros fluidos de aquecimento/resfriamento, e construídos em aço inoxidável com capacidades entre 0,5 e 16 m³. Esses reatores costumam contar com agitadores, cujos modelo, localização e velocidade são escolhidos de acordo com as necessidades do processo, para promover boa transferência de calor e favorecer a reação. Quanto às condições operacionais, as temperaturas nos reatores costumam estar entre -25 °C e +160 °C e pressão reduzida de até 6 bar. Reações com pressões elevadas acima de 1 bar são raras, excetuando-se a hidrogenação. De acordo com Browner (1998), células de carga podem estar presentes, para pesar com precisão o conteúdo do reator. Os reatores em batelada são, normalmente, instalados apenas com a parte superior acima do nível do piso de operação, como ilustrado na Figura 14, de modo a facilitar o acesso dos operadores para limpeza e carregamento. Um dos bocais superiores pode possuir tampa de vidro para permitir a observação do conteúdo.

Figura 14 – Reatores em batelada utilizados para síntese química em indústrias farmacêuticas.



Fonte: Mersen (2022).

5.2 Síntese bioquímica

O uso de fermentação para a produção de ingredientes farmacêuticos ativos envolve o cultivo de microrganismos como bactérias, leveduras, fungos ou células animais e vegetais. Quando em meio a um substrato líquido rico em carbono e nutrientes, em um fermentador, os microrganismos produzem o componente de interesse, contido nas células ou excretado para o meio de cultura (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). Esse processo é utilizado para a fabricação de antibióticos, vitaminas, nutrientes terapêuticos e esteroides (GADIPELLY et al., 2014) e, em geral, segue três passos principais: preparação do inóculo, fermentação e recuperação do produto.

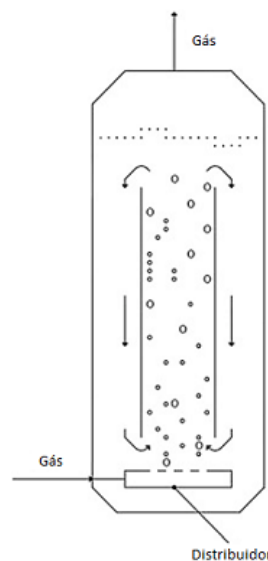
A primeira etapa, de preparação do inóculo, é realizada com esporos da cultura estoque. Esses esporos são ativados com nutrientes, água e calor e propagados em pratos com ágar, tubos de ensaio e frascos até que cresçam o suficiente para serem transferidos ao tanque de inóculo. Esse tanque não é esvaziado completamente, para que uma parte do conteúdo sirva de inóculo para a nova batelada. Apenas em caso de contaminações todo o conteúdo é eliminado e esterilizado (BROWNER, 1998).

A fermentação, etapa na qual é produzido o composto de interesse, é normalmente conduzida em bateladas em larga escala e se inicia com a alimentação do fermentador, previamente lavado e esterilizado, com o caldo de nutrientes, também esterilizado, e os microrganismos cultivados a partir da semente. Durante o processo, a temperatura é controlada rigorosamente e ar pode ser injetado no equipamento (BROWNER, 1998).

Segundo Shillitoe, Mason e Smith (2003), diferentes tipos de equipamentos podem ser empregados para a fermentação. O tipo mais simples de fermentador é o de tanque aberto, nele

os microrganismos são dispersos no meio nutritivo e serpentinas de resfriamento podem ser usadas para controle de temperatura. Para a fase anaeróbia da fermentação, um cobertor de espuma de dióxido de carbono pode impedir a entrada de ar ao processo. Fermentadores de tanque agitado também podem ser utilizados, favorecendo as transferências de calor e massa no processo por proporcionar melhor controle de temperatura e melhor dissolução de gases como o oxigênio. Em fermentações aeróbicas, ar pode ser injetado por tubos perfurados ou um bico aspersor único, em razões suficientes para satisfazer a demanda de oxigênio dissolvido. Os fermentadores dos tipos *air-lift* e tanque aerado, nos quais a transferência de calor e de massa são proporcionadas pelo movimento de gás pelo meio líquido, apresentam como vantagens a minimização do risco de contaminação pela ausência do agitador e a contribuição da corrente de ar para o resfriamento da fermentação. A diferença entre eles consiste no fato de que nos fermentadores de tanque aerado o gás é introduzido pelo fundo por um bocal ou placa perfurada ou porosa, as bolhas de ar sobem pelo líquido e podem ser novamente dispersas por placas defletoras horizontais. O tipo *air-lift*, por sua vez, é dividido em duas partes; o gás é introduzido apenas em uma parte do líquido, fazendo com que a mistura líquido-gás, por ser menos densa, se desloque para cima (*riser*), enquanto na outra parte o líquido, livre de gás, se mova para o fundo (*downcomer*). Uma representação esquemática desse tipo de fermentador é exibida na Figura 15.

Figura 15 – Representação de um fermentador do tipo *air-lift*.



Fonte: Adaptado de Prado Barragán et al. (2016).

Após um período de 12 horas a uma semana, o caldo fermentado pode ser encaminhado à filtração para remover os microrganismos restantes e levado para a recuperação do produto.

Para essa recuperação, pode ser empregada extração com solvente, precipitação direta e troca iônica ou adsorção. Na extração com solvente um solvente orgânico é usado para remover o insumo farmacêutico do caldo e formar uma solução mais concentrada, sendo repetido o processo até que o produto desejado seja separado de contaminantes. Os solventes usados, como acetona, metanol, isopropanol, etanol e outros, são recuperados e reutilizados. A precipitação direta usando metal pesado como agente precipitante é um método onde, primeiramente o produto é precipitado do caldo como um sal metálico, depois filtrado e, por último extraído dos resíduos sólidos. Já no método de troca iônica ou adsorção, o produto é removido do caldo por um sólido como uma resina de troca iônica, resina adsortiva ou carvão ativado, posteriormente recuperado do sólido por um solvente e, por fim, utilizada a evaporação para separá-lo do solvente (BROWNER, 1998).

5.3 Extração

Algumas raízes e folhas de plantas, glândulas animais e fungos parasitas são fontes naturais de substâncias que podem ser extraídas e aplicadas para diversos fins farmacêuticos, como composição de tranquilizantes, antialérgicos, insulina e morfina, obtenção de plasma sanguíneo e derivados. Uma característica comum aos produtos obtidos por extração é a sua complexidade de obtenção por síntese comercial, por serem moléculas muito grandes ou por suas sínteses resultarem em muitos isômeros sem valor farmacológico, o que torna a extração a alternativa mais razoável para a produção do composto de interesse (BROWNER, 1998).

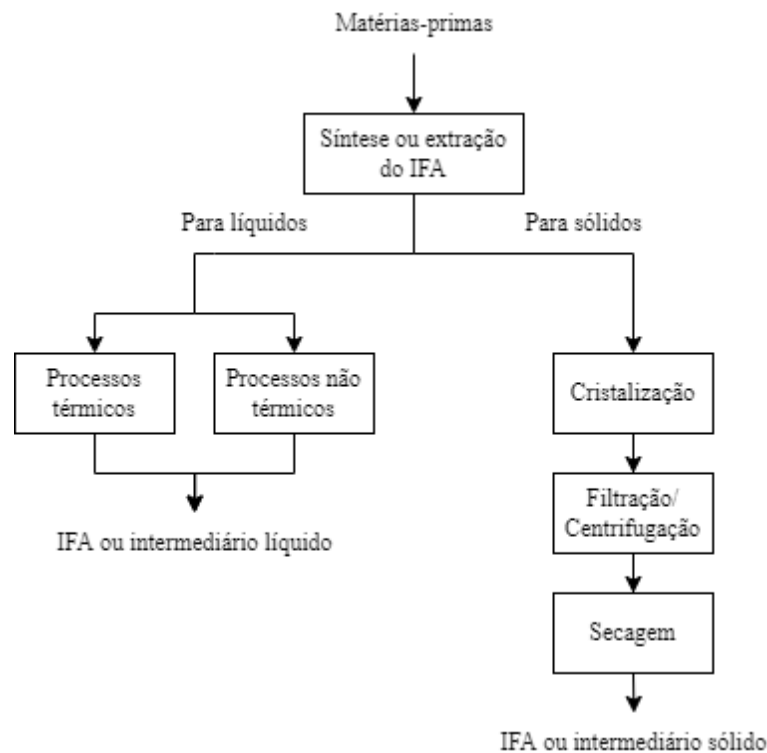
Também segundo Browner (1998), o processo de extração consiste numa série de operações que se iniciam com uma grande quantidade de material biológico ou natural, que contém o ingrediente ativo desejado e, após cada etapa, o volume de material em processo reduz consideravelmente. Ao longo da linha de produção, pela redução de volume de material, os recipientes e equipamentos se tornam cada vez menores, atingindo até o tamanho de laboratório, no caso de alguns produtos. Solventes são utilizados para promover a extração e para remover gorduras e óleos que poderiam contaminar os produtos, nesse último caso, sendo empregados líquidos orgânicos que dissolvem as gorduras e óleos, mas não os produtos de interesse. A amônia é utilizada para controle de pH e sais de amônio funcionam como químicos tamponantes, já a amônia anidra ou aquosa é empregada como reagente alcalinizante.

Nos últimos anos, a extração vem sendo substituída pelas reações de síntese ou aliada à biotecnologia para obter drogas de interesse a partir de organismos geneticamente modificados (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

6 PURIFICAÇÃO DE PRINCÍPIOS ATIVOS

Durante a produção de ingredientes farmacêuticos ativos, pode ser necessária a separação de líquidos e/ou sólidos, podendo ser empregadas as operações unitárias descritas a seguir e podem ser visualizadas na Figura 16.

Figura 16 – Etapas de purificação dos princípios ativos.



Fonte: Da autora (2022).

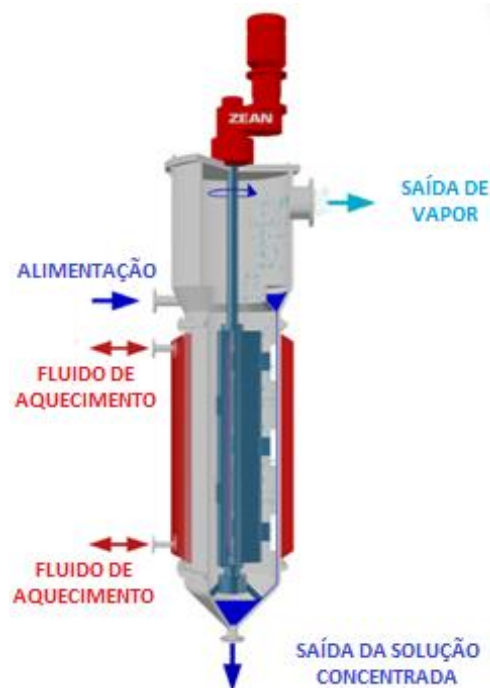
6.1 Separação dos líquidos

Durante a fase de purificação, pode ser necessário a separação de líquidos. Dois tipos de técnicas possíveis para essa separação são os processos térmicos, aqueles que envolvem calor, e processos não térmicos, que se utilizam de outras propriedades dos líquidos para promover a separação desejada. Como exemplos de processos não térmicos, podem ser citados a lavagem (adição de líquido no qual as impurezas ou o produto sejam solúveis e permita formar uma nova fase, posteriormente separada com auxílio de dispositivos automáticos para melhor identificação da interface), técnicas de cromatografia e uso de membranas seletivas (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). A cromatografia líquida é uma técnica muito utilizada nos laboratórios de qualidade das indústrias farmacêuticas, por ser uma técnica de separação

físico-química que permite a identificação, isolamento e quantificação de um componente de uma mistura para aplicações, por meio da migração de uma amostra de interesse através de uma fase estacionária, com o intermédio de uma fase móvel – um fluido. Ao serem introduzidos no sistema cromatográfico, os componentes da amostra se distribuem nas duas fases e se deslocam mais lentamente que a fase móvel, pelo efeito retardante da fase estacionária, e, pelo equilíbrio de distribuição, pode ser determinada a velocidade de migração de cada componente no sistema (OLIVEIRA, 2016).

Os processos térmicos são utilizados majoritariamente quando o solvente presente é a água. Entre os processos envolvendo calor pode-se citar exemplos como a destilação flash, destilação fracionada e evaporação. A evaporação consiste na remoção do solvente de uma solução na forma de vapor, sendo possível recuperar o solvente enquanto a solução é concentrada. O evaporador de filme fino agitado, esquematizado na Figura 17, é um dos equipamentos utilizados nesta operação. Nesse equipamento, de acordo com Freese (1996), a alimentação de líquido ocorre pelo bocal acima da zona aquecida e é mecanicamente transportada pelo rotor e gravidade por um caminho helicoidal da superfície interna de transferência de calor. Ele apresenta como vantagem a redução da degradação de produtos termicamente sensíveis, podendo ter tempo de residência de apenas alguns segundos, em vez de minutos ou horas em sistema de evaporação recirculante.

Figura 17 – Evaporador de filme fino agitado.



Fonte: Adaptado de De Dietrich Process Systems (2022).

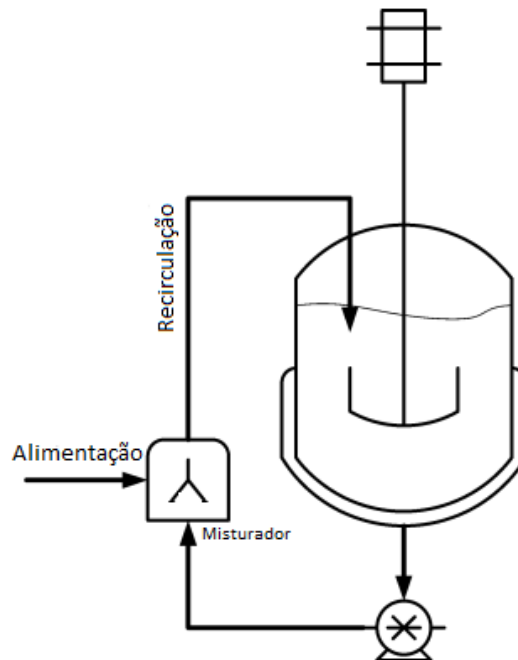
6.2 Cristalização

A etapa de cristalização consiste em uma etapa da produção que permite a obtenção de partículas sólidas de tamanho semelhante e influencia diretamente nas propriedades físico-químicas finais dos produtos, além de influenciar etapas posteriores, como filtração, secagem e moagem. De acordo com Shillitoe, Mason e Smith (2003), nesse processo, é fundamental o ajuste da agitação, para evitar danos aos cristais e garantir boa transferência de calor; e, para induzir a formação adequada dos cristais, sementes, que são cristais com as características desejadas, podem ser adicionadas em estágios iniciais. A cristalização pode ocorrer por diferentes formas, como por resfriamento; evaporação/concentração e resfriamento; precipitação por reação ou mudança de pH; e por mudança de solvente.

Mais de 90% dos IFAs são cristais de pequenas moléculas orgânicas e, por mais que a maioria das indústrias realize a cristalização em batelada, processos contínuos podem também ser utilizados e trazer vantagens significativas, como a necessidade de equipamentos menores e, conseqüentemente, com menor custo, além de maior reprodutibilidade e controle das características físicas do material cristalino. Ademais, com o desenvolvimento adequado de sistemas de reciclo, a cristalização contínua pode permitir rendimento equivalente ao da cristalização em batelada (CHEN et al., 2011).

Um exemplo de cristalizador utilizado na indústria farmacêutica é o tanque agitado. Segundo Tung (2012), em cristalizadores de tanque agitado costumam estar presentes turbinas de lâminas inclinadas, duplo bombeamento descendente, defletores e válvula de saída inferior para descarga. A capacidade desses equipamentos é de 20.000 L ou mais e a razão entre o diâmetro do agitador e o diâmetro do vaso geralmente está entre 0,4 e 0,5. O uso de recirculação e agitação externa, como apresentado na Figura 18, tem ganhado maior aceitação na implementação em indústrias, por ajudar a resolver possíveis problemas de mistura dentro do tanque, com fácil instalação e controle. Podem ainda ser utilizados leitos fluidizados, para uma mistura mais suave e homogêneos com rotores de alta velocidade ou misturadores de jato de impacto para mistura mais intensa, com altos níveis de supersaturação. Esses misturadores podem operar de forma contínua ou semicontínua.

Figura 18 – Cristalizador de tanque agitado com recirculação e mistura externa.



Fonte: Adaptado de Tung (2012).

Nos cristalizadores de leito fluidizado, a entrada da solução ocorre pela parte inferior do equipamento e a lama é suspensa pelo fluxo ascendente. Assim como os reatores de fluxo em pistão (PFR, *plug flow reactor*), esses cristalizadores podem apresentar boa homogeneidade lateral com baixo grau de retromistura se comparados ao tanque agitado. Para cristalizadores como os misturadores de jato de impacto, a intensidade da mistura realizada é alta, já que as correntes de reagentes ou um antissolvente (solvente no qual o fármaco é insolúvel) e a solução que contém o fármaco colidem em altas velocidades, gerando rápida mistura localizada e, geralmente, partículas menores, na ordem de poucos micrômetros ou menos (TUNG, 2012).

6.3 Separação dos sólidos

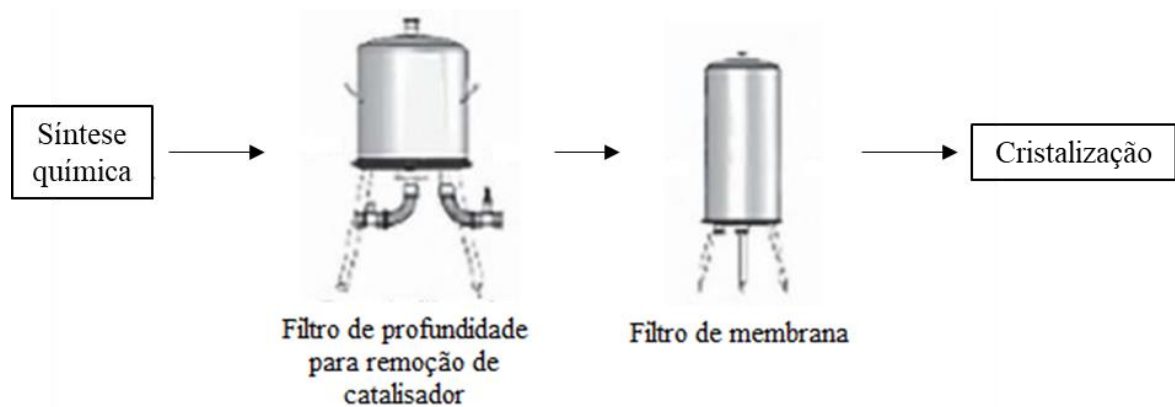
Após formados os sólidos, sejam eles produtos (IFAs) ou intermediários, frequentemente é necessário separá-los de líquidos ou soluções-mãe, sendo essa separação realizada nas indústrias farmacêuticas por filtração ou centrifugação. A filtração demanda um meio capaz de reter os sólidos, mas permitir a passagem de líquidos, pela ação de uma força motriz, que é gerada por vácuo, pressão de gases, pressão mecânica ou força centrífuga (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

6.3.1 Filtração

De acordo com Chrai (2001), a filtração consiste na operação unitária na qual uma mistura de líquidos e sólidos é forçada a passar por um meio poroso, fazendo com que os sólidos sejam depositados, formando uma massa na superfície do meio, a torta. O líquido clarificado é denominado filtrado ou efluente e pode ser descarregado do filtro. A filtração superficial promove separação grosseira, dos sólidos de maior dimensão, enquanto nos filtros de profundidade, partículas sólidas penetram até a profundidade do filtro em que seus diâmetros são superiores ao diâmetro do poro ou canal do septo. Já a ultrafiltração consiste na filtração sob pressão, com uso de membrana semipermeável para separação do líquido intermicelar dos sólidos.

Filtros de profundidade podem ser usados para a remoção de catalisadores metálicos após as reações necessárias à formação do princípio ativo, sendo usado carvão ativado para essa remoção, por exemplo. O carvão ativado pode ser adicionado na forma de pó solto, retido na superfície do filtro, ou incluído na formulação do meio filtrante. Para que a remoção seja bem-sucedida, o tempo de contato com o carvão deve ser adequado, logo, a diferença de pressão e o fluxo de filtragem devem ser ajustados. Em alguns casos, os filtros de profundidade também podem ser utilizados seguidos de filtração com membrana, antes da etapa de cristalização, como apresentado na Figura 19. Nessa aplicação, o filtro de membrana é protegido de incrustações pelo filtro de profundidade e permite o processamento de todo o lote (QUIGLEY, 2019).

Figura 19 – Filtro de profundidade e de membrana utilizados antes da cristalização.



Fonte: Adaptado de Quigley (2019).

O filtro Nutsche é um exemplo de filtro utilizado na indústria farmacêutica e consiste em um filtro de pressão com agitador, que pode ser usado também para descarregar o sólido. A

força motriz para a separação pode ser gerada pela aplicação de vácuo ao receptor de filtrado, de modo a “sugar” o líquido para fora da mistura e gerar uma torta úmida, ou a aplicação de pressão sobre a lama, forçando a passagem do efluente pelo filtro. A pressão é frequentemente gerada pelo uso de nitrogênio, que forma uma atmosfera inerte e reduz riscos, uma vez que solventes inflamáveis podem estar presentes. A esse tipo de filtro pode ainda ser acrescida a secagem (que será descrita posteriormente), pela aplicação de calor na torta assim que a filtração é realizada. Um fluido de aquecimento, geralmente água quente, circula por serpentinas nas laterais e topo do filtro, aquecendo a torta úmida e fazendo com que o solvente restante evapore e se obtenha um sólido seco (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). Uma ilustração de filtro Nutsche industrial é apresentada na Figura 20.

Figura 20 – Filtro secador Nutsche.



Fonte: Direct Industry (2022).

6.3.2 Centrifugação

A centrifugação é um método de separação que utiliza força centrífuga para fazer com que partículas suspensas sejam isoladas do meio líquido em que estão, podendo ocorrer em bateladas ou fluxo contínuo. Ela pode ser aplicada tanto para a produção de ingredientes farmacêuticos ativos sintetizados quimicamente, após etapa de cristalização, para separar os ativos e as soluções mãe (por exemplo, para separação de traços da solução mãe de cristais de aspirina) quanto para produção de materiais biológicos, que são, em grande maioria, proteicos

ou macromoléculas, de modo a separar as partículas coloidais da água, como é o caso da purificação da insulina, enzimas bacterianas, óleo de oliva e de fígado de peixe. Além disso, a centrifugação pode ser usada para determinação de peso molecular de coloides e para avaliação de suspensões e emulsões, para acelerar o processo de sedimentação ou formação de creme e verificar a estabilidade da formulação (MAJEKODUNMI, 2015).

Centrífugas industriais podem ser classificadas em filtrantes ou sedimentadoras. Nas sedimentadoras, as partículas de maior densidade formam um *pellet* ao serem forçadas para a borda externa do recipiente, e alguns exemplos de equipamentos deste tipo são as centrífugas de cesto não perfurado, decantador, hidrociclone, tubular e de discos. As centrífugas filtrantes, por sua vez, apresentam um meio filtrante que recolhe as partículas sólidas e permite que a fase líquida passe (TODARO, 1996) e, entre esses equipamentos encontram-se as centrífugas de cesto vertical, *peeler* horizontal e filtro invertido.

A centrífuga tubular é um equipamento formado por um tubo de comprimento bastante superior ao diâmetro, que roda entre rolamentos em cada extremidade. A corrente do processo entra pela parte inferior e a força centrífuga permite a separação dos sólidos, que ficam aderidos na parede do tubo. Nesse tipo de equipamento, para a remoção dos sólidos é necessário parar a máquina e raspar ou lavar os sólidos de forma manual (MAJEKODUNMI, 2015).

Já as centrífugas de *peeler* horizontal, de acordo com Todaro (1996), são uma variação das centrífugas de cesto vertical. Elas apresentam dispositivo para detecção da condição da torta, que permite abertura ou fechamento da válvula de alimentação do equipamento e possui, também, sistemas de amortecimento de vibração. Durante o funcionamento a velocidade é mantida constante e a velocidade máxima de operação depende do diâmetro do recipiente da centrífuga, sendo menor para diâmetros maiores. Uma centrífuga desse modelo é apresentada na Figura 21.

Figura 21 – Centrífuga *peeler* horizontal para aplicações farmacêuticas.



Fonte: Andritz (2022).

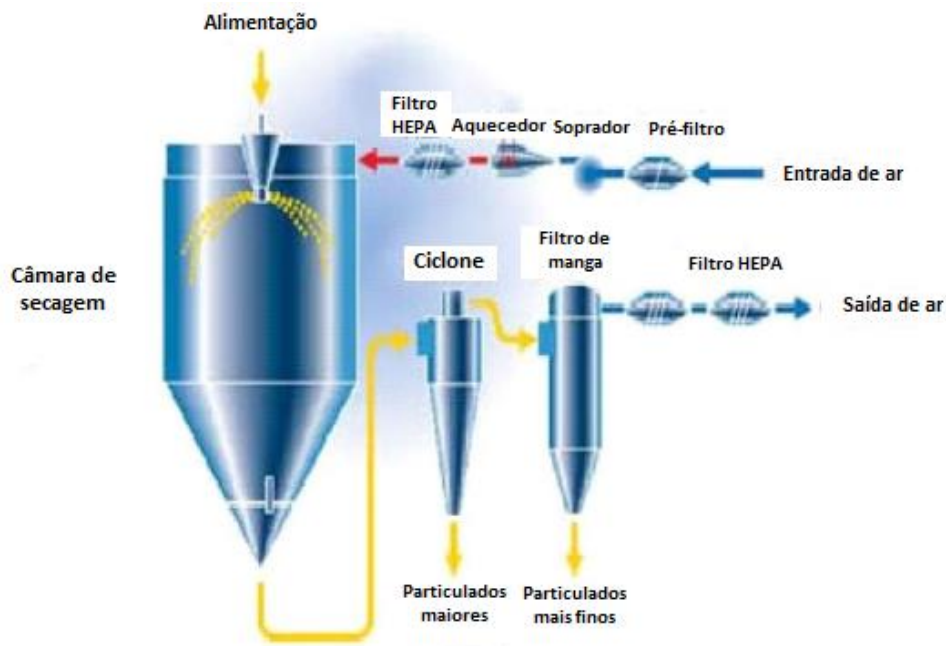
6.4 Secagem

Na produção de ingredientes farmacêuticos, a secagem, que consiste na redução da umidade do material a níveis aceitáveis, é o último passo para muitos produtos - resultando em pós finos que são destinados ao processamento secundário - e intermediários que serão processados na sequência com solvente diferente. Os secadores podem ser separados em diretos, quando um gás aquecido é passado pelo sólido, e indiretos, quando ocorre transferência de calor entre uma superfície aquecida e o sólido, promovendo a vaporização do solvente (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). Entre os exemplos de secadores diretos podem ser citadas as estufas, equipamentos empregados para pequenos lotes, no qual ar aquecido circula por entre as prateleiras com produtos, permitindo a secagem; secadores contínuos como leito de jorro, ciclone, *spray dryer* e leito fluidizado. Os secadores de leito fluidizado apresentam como vantagens: a versatilidade, uma vez que, nesse equipamento, podem ser realizadas as etapas de secagem, granulação, mistura e revestimento de sólidos e outras; a elevada transferência de calor e massa entre o material a ser seco e o ar de secagem, possibilitada pelo alto grau de contato entre os dois; a ampla faixa de condições operacionais possíveis; e a facilidade de instrumentação e controle. Como desvantagens, no entanto, encontram-se a produção de finos e a vazão de ar ditada pela fluidização, em detrimento das condições de secagem, de modo que a eficiência energética é limitada por condições de fluxo, já que para aumentar a vazão ou a temperatura do ar é demandado um elevado gasto energético, se comparado com a diminuição que ocorre no tempo de processo (LIMA, 2019; OLIVEIRA; FREITAS; FREIRE, 2009). O funcionamento de leitos fluidizados será abordado, posteriormente, na seção de Granulação.

O processo de *spray drying* (ou secagem por atomização ou nebulização) envolve a atomização de uma solução, suspensão ou emulsão de alimentação em uma corrente gasosa aquecida (normalmente ar ou nitrogênio), de modo a aumentar a área de contato entre elas. Com a formação do *spray*, o solvente é removido das partículas sólidas, até que a umidade desejada seja atingida. Algumas variáveis de processo são capazes de influenciar as propriedades físico-químicas do pó resultante, como a vazão, temperatura e umidade do ar de secagem, a forma de escoamento entre o gás e o material, tipo de atomizador (OLIVEIRA; FREITAS; FREIRE, 2009) além do *layout* do equipamento. Os *spray dryers* podem ser de ciclo aberto, fechado ou semifechado. Em escala industrial, são majoritariamente empregados os ciclos abertos, por serem aplicados para soluções aquosas, que são as mais comuns na indústria. Nestes ciclos, o ar de secagem é captado da atmosfera, aquecido, direta ou indiretamente, e, após realizar a

secagem do material, passa por ciclones, filtros de manga, precipitadores eletrostáticos e depuradores, para então ser novamente liberado para a atmosfera (JAIN et al., 2012). Nesses equipamentos, além da secagem, pode ser realizada a etapa de granulação para obtenção de formas farmacêuticas sólidas. O ciclo de funcionamento de um *spray dryer* é apresentado na Figura 22.

Figura 22 – Funcionamento de um *spray dryer*.



Fonte: Adaptado de Jain et al. (2012).

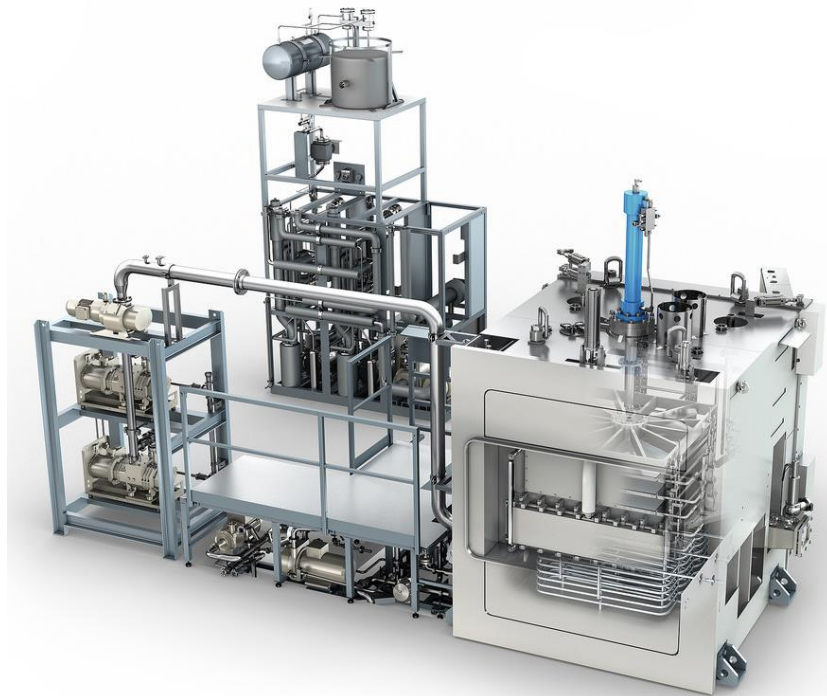
Na indústria farmacêutica, os *sprays dryers* podem ser aplicados para enzimas (amilase, protease, lipase), antibióticos (penicilina, tetraciclina, estreptomicina) e outros ingredientes farmacêuticos ativos, vitaminas (vitamina B12 e ácido ascórbico), além de excipientes (ingredientes não ativos dos fármacos) para compressão direta, como lactose, manitol e celulose microcristalina (ÇELIK et al., 2021). A aplicação desses equipamentos para secagem de biofármacos estéreis, no entanto, requer cuidados, devido à necessidade de rigor na esterilização do equipamento e da corrente de ar utilizada e no controle de temperatura da câmara e do tempo de residência ou contato das partículas (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

Entre os secadores indiretos, por outro lado, estão, principalmente, os secadores a vácuo. Esses secadores permitem a evaporação dos solventes a temperaturas mais baixas (entre 40 e 100 °C tipicamente), o que permite a sua aplicação para secagem de produtos termicamente sensíveis. O secador a vácuo agitado de eixo horizontal, também chamado secador de pás, é o mais aplicado na fabricação dos insumos farmacêuticos. Ele é constituído por uma câmara

cilíndrica horizontal, cuja parte externa possui camisa ou serpentinas de aquecimento, e pás no interior, que movimentam o sólido e favorecem o contato com a superfície aquecida e, conseqüentemente a secagem. O vapor é retirado por um filtro de poeira na parte superior, que permite a coleta de pó (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

Uma outra possibilidade é a liofilização, também conhecida como secagem por congelamento ou sublimação. Essa técnica, muito difundida para pequena escala e para produtos com valores agregados muito elevados, tem como vantagem principal o fato de também não serem usadas altas temperaturas durante o processo, permitindo a preservação das propriedades físicas, químicas e biológicas dos materiais; entretanto, como desvantagens estão o alto custo e o longo tempo de processo. Nos liofilizadores, como representado na Figura 23, o ciclo de secagem possui três fases: o congelamento, a secagem primária, ou sublimação, e a secagem secundária, ou dessorção. De acordo com Oliveira, Freitas e Freire (2009), os liofilizadores são comuns no processo de produção de antibióticos, vacinas e soros, sendo o tipo de bandejas bastante utilizado, por favorecer a adequação às condições estéreis necessárias.

Figura 23 – Liofilizador compacto.

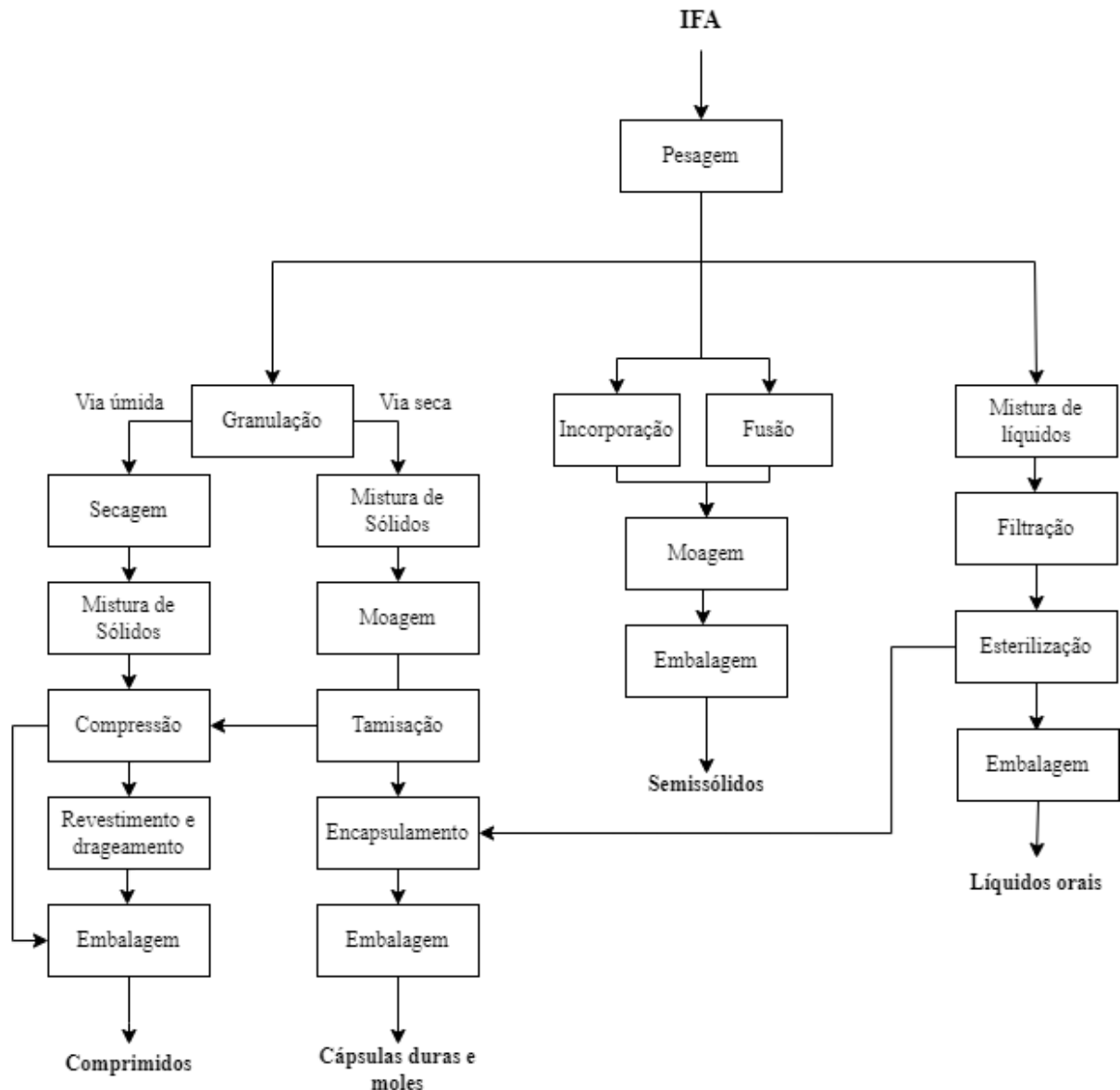


Fonte: Optima (2022).

7 OBTENÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS

Diversas formas farmacêuticas estão disponíveis no mercado atualmente, podendo ser sólidas, semissólidas ou líquidas. As formas empregadas são escolhidas de acordo com fatores como a maneira que se necessita realizar a liberação do composto ativo no organismo, a via de administração e aspectos de conservação dos componentes. Para a obtenção dessas formas, algumas etapas principais são realizadas na indústria farmacêutica, as quais serão descritas a seguir e podem ser visualizadas na Figura 24, para o caso de comprimidos revestidos ou não, cápsulas, cremes, líquidos orais e pomadas.

Figura 24 – Etapas de obtenção de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas), semissólidas e líquidas.



Fonte: Da autora (2022).

7.1 Pesagem

Os ingredientes farmacêuticos são, normalmente, quantificados em massa para a utilização em processos posteriores, o que torna necessária a utilização de balanças. Uma vez que a sensibilidade e precisão desses equipamentos de medida tende a diminuir com o aumento da capacidade, é bastante empregado um conjunto de balanças. Em muitos casos, são utilizados conjuntos com balanças de capacidade máxima de 1 kg, 10 kg e 100 kg, mas esses valores podem variar de acordo com o tamanho dos lotes a serem produzidos nas plantas e as quantidades necessárias dos ingredientes para as formulações. Os IFAs, como costumam ser utilizados em quantidades menores que os excipientes ou materiais não ativos, são pesados em balanças mais precisas. Os equipamentos modernos podem ser integrados a sistemas de gerenciamento controlados por computador e impressoras, para identificação e etiquetagem dos lotes (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003). A pesagem de ingredientes em ambiente adequado é apresentada na Figura 25.

Figura 25 – Procedimento de pesagem.



Fonte: Mettler-Toledo AG (2014).

As matérias-primas recebidas são pesadas, lacradas e acondicionadas em gaiolas lacradas contendo apenas um lote de produto, para evitar contaminações cruzadas (LUTEBARK, 2010). As gaiolas com materiais são encaminhadas para as próximas etapas. Esse procedimento é comum à produção de sólidos, líquidos, semissólidos, entre outras formas de apresentação.

7.2 Granulação

Segundo Snow et al. (1997), a granulação pode ser definida como o processo industrial pelo qual pequenas partículas são agregadas formando partículas maiores, nas quais as partículas originais ainda podem ser distinguidas. Nessa etapa, propriedades como tamanho, compressibilidade, porosidade e densidade são importantes para a caracterização dos produtos. Entre os motivos pelos quais é feita a granulação estão a prevenção da segregação dos constituintes da mistura de pós, melhora das propriedades de fluxo e compactação da mistura, redução da geração de poeira tóxica durante o manuseio dos materiais, melhor armazenamento e transporte (AULTON; SUMMERS, 2016). Esse processo pode ser realizado por via úmida ou seca, a depender do uso ou não de soluções ligantes, ou aglutinantes, aquosas ou alcólicas. Na granulação por método úmido, a solução é adicionada a uma mistura dos pós sob agitação, para formar uma massa com distribuição de tamanho de partícula desejada (SURESH et al., 2017), sendo, em seguida realizada a secagem. Enquanto para a granulação por via seca, não é necessária a adição de soluções ligantes e secagem.

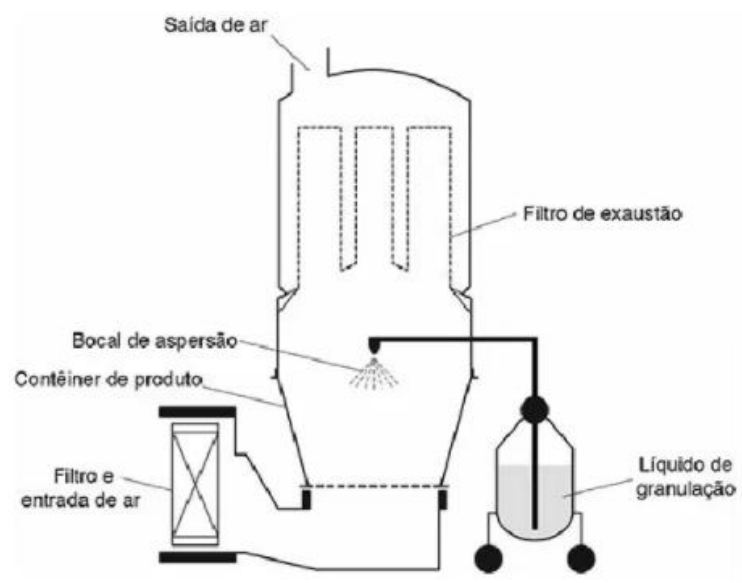
A granulação a seco é empregada para fármacos sensíveis à umidade, ou que não são bem comprimidos após a granulação úmida e, para que as partículas de pó sejam agregadas, é empregada alta pressão. Essa pressão pode ser realizada através de *slugging* – produção de um grande comprimido em uma prensa pesada – ou por compactação por rolo, gerando flocos ou lâmina do fármaco (AULTON; SUMMERS, 2016). Após essas técnicas, o produto deve passar por moagem, que consiste na operação de redução das partículas de sólido até um tamanho aceitável, podendo ocorrer em moinhos de pinos, martelos, moinhos a jato ou de micronização; e tamisação ou peneiramento, que permite classificar e selecionar as partículas de sólido de acordo com seu diâmetro, por meio da passagem por peneiras sobre vibração ou uso de braços giratórios (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003); seguindo para compressão, no caso de comprimidos, ou encapsulamento, se forem produzidas cápsulas.

A granulação por via úmida pode ser realizada em batelada, semibatelada ou sistema contínuo. Podem ser empregados granuladores de alto e baixo cisalhamento, e, ainda, do tipo *spray drying* (cujo funcionamento foi abordado na seção de Secagem) e extrusoras. Os granuladores de baixo cisalhamento (*low-shear granulators*) levam à produção de grânulos menos densos e mais porosos que os de alto cisalhamento. Nessa classificação são incluídos os granuladores mecanicamente agitados, que são aqueles dotados de lâminas ou pás para movimentar a mistura seca inicial e, a partir da adição de soluções ligantes, promover a distribuição do líquido e a granulação do material, como os misturadores planetários; os

granuladores rotativos, que operam por meio da rotação do recipiente que contém o pó a ser granulado em torno de um único eixo, como misturadores em V; e os granuladores de leito fluidizado e os sistemas que combinam leito fluidizado e *spray dryer* (TAN et al., 2021).

Os granuladores de leito fluidizado fazem com que líquido de granulação seja atomizado por um bocal sobre o leito de pós, formado pelas partículas fluidizadas em uma corrente de ar. A Figura 26 ilustra um granulador desse tipo, onde o ar previamente aquecido é filtrado e soprado ou sugado através do leito, fluidizando os pós e gerando a mistura. Por meio do bocal (ou bocais) de aspersão, o líquido de granulação é aspergido sobre o leito, proporcionando aderência quando as gotículas e as partículas de pó colidem, até que sejam formados grânulos do tamanho desejado. Ao atingir esse tamanho, o atomizador é desligado, sendo mantido o ar fluidizante para que o granulado seque. O fato de a secagem e a granulação serem realizadas em um único equipamento consiste em uma das vantagens do processo. Filtros de exaustão previnem a fuga do material da câmara de granulação (AULTON, 2016).

Figura 26 – Ilustração de um granulador de leito fluidizado.



Fonte: Aulton (2016).

Os granuladores de alto cisalhamento (*high-shear granulators*) envolvem o uso de impelidor e um “picador” para misturar e granular o material em uma cuba cilíndrica ou cônica fechada. Um impelidor de, geralmente, três pás, operando a 100 – 500 rpm, realiza a mistura do pó seco, conferindo força de cisalhamento e compressão, enquanto o “picador”, a uma velocidade muito mais alta (1000 -3000 rpm), fragmenta os aglomerados excessivos e distribui o líquido de granulação. Os granuladores de alto cisalhamento podem ser horizontais ou

verticais, de acordo com a posição do impelidor. Os verticais, como o apresentado na Figura 27, são mais comumente utilizados nas indústrias farmacêuticas, por serem versáteis, fáceis de usar, permitirem integração com sistemas de WIP (*wash-in-place*) e CIP (*clean-in-place*) e outros. Os grânulos gerados pelos granuladores verticais, apesar de menos compressíveis, são menos densos, menos frágeis, de tamanhos mais regulares e requerem menos líquido aglutinante que os produzidos por métodos *low-shear*. Por último, existem ainda os granuladores *single-pot*, granuladores de alto cisalhamento verticais que possibilitam secagem no mesmo equipamento, o que leva a vantagens, pela redução da necessidade de transporte do material e consequente redução do risco de contaminação, facilidade de limpeza etc. (TAN et al., 2021).

Figura 27 – Granulador vertical de alto cisalhamento.



Fonte: L. B. Bohle (2022).

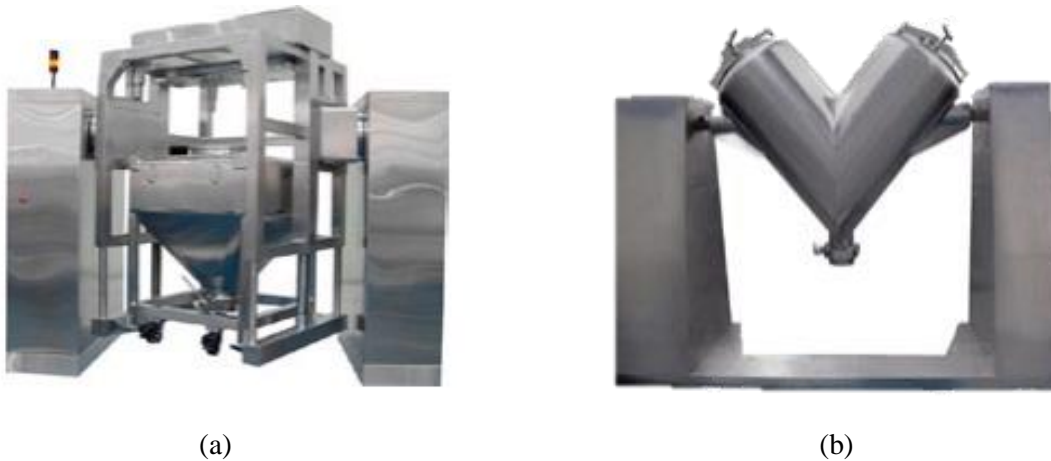
7.3 Mistura de sólidos

Uma das formas de se classificar os misturadores de pó empregados em processos farmacêuticos é pela sua concepção mecânica, podendo ser: misturadores de cuba móvel, como os misturadores cúbicos, em V, de duplo cone ou Turbula[®]; misturadores de cuba rotativa associada a um elemento de agitação ou separação interna; cuba fixa com agitação, em que se enquadram os misturadores de palhetas, sigma, planetários e cônicos de espiral; cuba fixa com sistema de agitação múltipla; e misturadores a ar (leitões fluidizados) (LABASTIE, 1995).

De acordo com Labastie (1995), nos misturadores de cuba móvel, por exemplo, o movimento ocorre em um só sentido e direção, com o intuito de levar a massa de pós a um

ângulo superior ao seu ângulo de talude, fazendo-a cair sobre a cuba. Especificamente para os misturadores em V, o equipamento se forma pela junção de dois cilindros e gira em torno do eixo formado por eles. A geometria possibilita menor fricção entre partículas, o que é importante para granulados frágeis, possibilita grandes capacidades, tem fácil carregamento, descarga, limpeza e manutenção. Além disso, esse equipamento deve ter taxa de enchimento controlada, não maior que 60% e velocidade de rotação avaliada, para permitir funcionamento ideal. Na Figura 28 são ilustrados alguns tipos de misturadores utilizados para sólidos na indústria farmacêutica.

Figura 28 – Misturadores rotativo (a) e em V (b).



Fonte: Cima Industries Inc. (2019).

7.4 Compressão

O produto das etapas de mistura de sólidos é levado às compressoras ou prensas de comprimidos. Nesses equipamentos, em uma matriz com punções superiores e inferiores é feita a compactação do pó, de modo a forçar as partículas a se aproximarem e obter uma determinada geometria. Alguns exemplos de formatos de punções utilizadas nesse processo dos e comprimidos que originam estão apresentados na Figura 29.

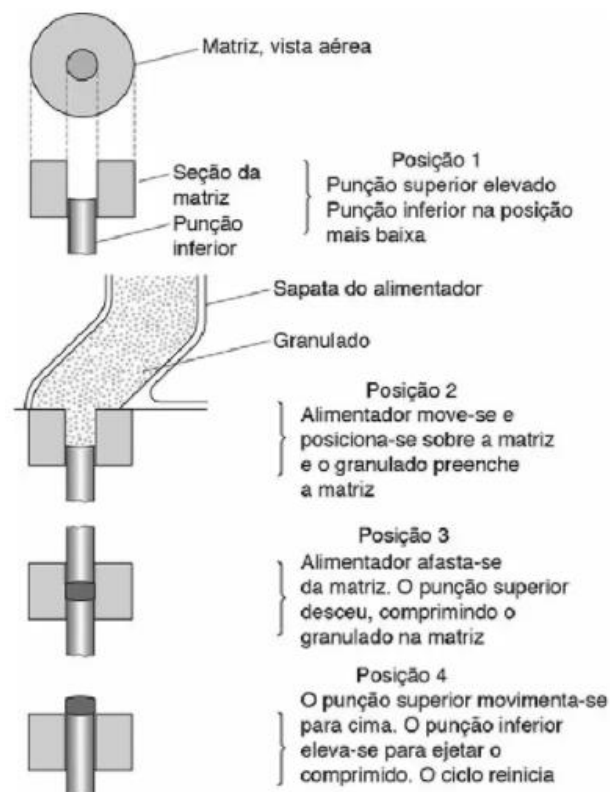
Figura 29 – Diferentes punções e matrizes utilizadas no processo de formação de comprimidos.



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

Como apresentado na Figura 30, o ciclo de compactação ocorre com o fluxo do pó de um alimentador para a matriz, fechada na parte inferior pela punção inferior (Posição 2). A punção superior desce, compactando o pó ao entrar na matriz e pressioná-lo (Posição 3) e, posteriormente volta a se elevar. Após a formação do comprimido, a punção inferior sobe de modo que sua ponta encontre o nível da matriz (Posição 4), possibilitando que o comprimido seja empurrado e removido (ALDERBORN, 2016).

Figura 30 – Etapas de compressão.



Fonte: Alderborn (2016).

Podem ser empregadas prensas hidráulicas, de punção única e rotatórias. Uma prensa rotatória, que conta com diversas matrizes e punções, apresentando maior produção, é apresentada na Figura 31.

Figura 31 – Exemplo de prensa rotatória para compressão.



Fonte: Fette Compacting (2022).

Nessa etapa, precisam ser acompanhadas algumas variáveis de qualidade dos comprimidos produzidos, como dureza, peso e friabilidade, que é a facilidade de quebra do comprimido em pedaços menores, de fragmentação. Após a compressão, comprimidos simples podem ser destinados à embalagem. Outros tipos de comprimidos, cujos compostos são mais suscetíveis à degradação, podem ser ainda drageados ou revestidos.

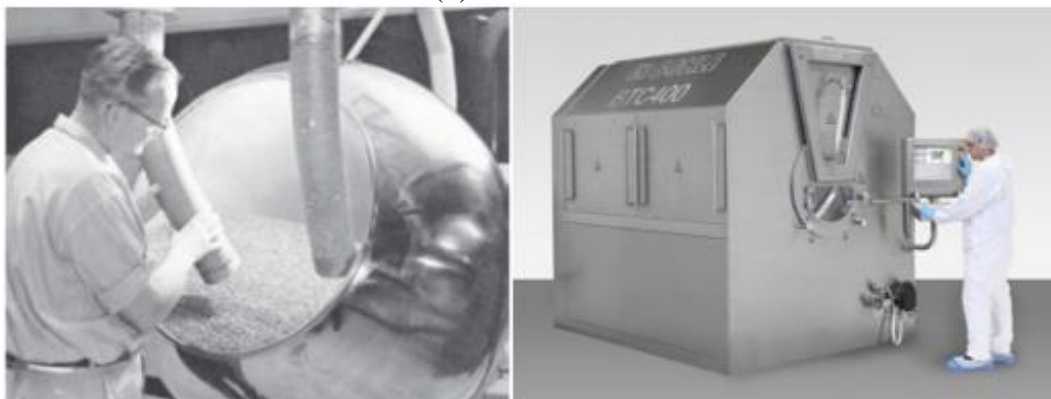
7.5 Revestimento e drageamento

O revestimento consiste na aplicação de uma camada sobre os comprimidos, de modo a conferir uma série de vantagens, como mascaramento de cor, odor e sabor de medicamentos, melhor aparência, identificação e robustez do produto, proteção química ou física, controle da liberação dos fármacos (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001), facilidade de deglutição, proteção da mucosa gastrointestinal a substâncias irritantes e outras. São chamadas drágeas os comprimidos recobertos com açúcar colorido ou incolor, e simplesmente comprimidos revestidos aqueles recobertos por polímeros.

O revestimento pode ser dividido em impermeabilização e selagem do núcleo; revestimento primário; alisamento e arredondamento final; e polimento. O processo completo é realizado em uma série de turbinas de aço inoxidável, ferro galvanizado ou cobre, sendo parcialmente abertas na frente e apresentando diâmetros que variam de 30 a 120 cm e diferentes capacidades. Essas turbinas operam em ângulo de 40° de modo a acomodar os comprimidos e permitir visualização e acesso manual, caso necessário. Durante o processo, a turbina é girada moderadamente, para que os comprimidos tombem uns sobre os outros, enquanto entram em contato com a solução de revestimento atomizada ou adicionada sobre os núcleos. A presença de um fluxo de ar aquecido acelera a secagem dos comprimidos (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Ainda de acordo com Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), o revestimento com polímeros proporciona formação de película mais fina e uniforme, que não interfere tanto no peso do comprimido quanto o revestimento com açúcar. As soluções usadas nesse tipo de revestimento podem ser compostas por agente formador de filme, como o acetofalato de celulose, uma solução que confere solubilidade aquosa ou permeabilidade ao filme, por exemplo o polietilenoglicol; um plastificante para conferir flexibilidade e elasticidade à camada; um tensoativo para melhorar o espalhamento do filme; opacificantes e corantes; edulcorantes, flavorizantes e aromatizantes; doador de brilho (como as ceras de abelha); e um solvente volátil, para o espalhamento dos demais componentes sobre os medicamentos e secagem rápida). O processo se dá de forma semelhante, com atomização ou aplicação da solução de revestimento em turbinas. Equipamentos usados antigamente e nos tempos atuais para revestimento estão ilustrados na Figura 32.

Figura 32 – Drageamento em turbina antiga (a) e equipamento moderno de revestimento (b).



(a)

(b)

Fonte: L. B. Bohle (2022); Allen Jr., Popovich e Ansel (2013).

7.6 Encapsulamento

Cápsulas consistem em invólucros, normalmente de gelatina, que são preenchidos com substâncias ativas e/ou inertes por um processo denominado encapsulamento. A gelatina utilizada para a preparação das cápsulas é obtida da hidrólise parcial do colágeno da pele, ossos e tecido conjuntivo branco de animais, estando disponível comercialmente na forma de pó fino, grosso, tiras, flocos ou folhas. Outros materiais, como a hidroxipropil metilcelulose (HPMC), vem sendo estudados e empregados para produzir cápsulas de origem não animal (PODCZECK; JONES, 2004). Os invólucros podem ser duros ou moles, a depender da composição, porém, os invólucros de gelatina duros são utilizados na maioria das aplicações comerciais.

As cápsulas duras são normalmente formadas por gelatina, água e açúcar, podendo ser acrescidas de corantes e opacificantes (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). Elas consistem em duas seções cilíndricas pré-fabricadas, com extremidades arredondadas, que se encaixam e, segundo Jones (2016), podem ser enchidas com pó, pellets, comprimidos, semissólidos ou líquidos, sendo mais comuns para pós. As cápsulas rígidas ainda vazias são, normalmente, recebidas a granel e carregadas em uma tremonha da máquina de enchimento, em que caem por tubos para uma sessão para retificação, sendo seguradas em aberturas estreitas. Uma espécie de dedo metálico atinge tais cápsulas no centro, fazendo os corpos girarem para longe da direção do impacto, uma vez que possuem diâmetro menor. As cápsulas são, então, sugadas para o interior de pares de buchas com as tampas na bucha superior, pelo maior diâmetro. Os corpos são enchidos e, em seguida, são reunidas as duas partes. O enchimento de cápsulas com pó em escala industrial pode ocorrer em sistemas de dosagem dependentes, nos quais o corpo da cápsula é usado para medir a quantidade de pó, sendo necessário que ela seja totalmente preenchida; e sistemas independentes, nos quais o pó é quantificado por outros instrumentos, permitindo que a cápsula seja apenas parcialmente preenchida. Um exemplo de máquina encapsuladora é apresentado na Figura 33.

Figura 33 – Máquina de enchimento automático de cápsulas.



Fonte: LFA Capsule Fillers (2022).

As cápsulas moles de gelatina são aquelas às quais glicerina ou um álcool poli-hídrico, como sorbitol, é adicionado. Elas podem ser oblongas, ovais ou redondas, apresentam maior umidade que as de gelatina dura e podem conter metilparabeno ou propilparabeno para retardar crescimento microbiano, agindo como conservantes, podem ainda ser preparadas com opacificantes, para diminuir a transparência do invólucro. Esse tipo de cápsula pode ser usado para encerrar hermeticamente materiais pastosos, líquidos e suspensões, mas também pós secos ou comprimidos pré-formados (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Por meio do processo de matriz rotativa ou variações dele, as cápsulas moles podem ser formadas e preenchidas. Nele, segundo Ferdinando (2016), a massa de gel - preparada pela dissolução de gelatina em água quente sob vácuo e adição dos demais componentes, como plastificante, corantes, aromatizantes e opacificantes - é transportada para a encapsulação por tubos de transferência aquecidos, que originam duas fitas de gelatina com espessura entre 0,5-1,5 mm, cada fita correspondendo a uma metade da cápsula que será formada. Em um processo à parte, a matriz de preenchimento é preparada, com a dispersão ou dissolução do fármaco no veículo líquido em misturadores-homogeneizadores convencionais. Assim, a fita de gel passa por entre rolos com moldes e a matriz de enchimento é injetada, forçando o gel a se expandir para as bolsas dos moldes, originando o tamanho e formato das cápsulas. As metades das cápsulas são seladas por meio do calor e pressão dos moldes rotativos. Por fim, as cápsulas moles são cortadas da fita de gelatina por aros ao redor de cada molde, podendo passar por túnel tambor e túnel de secagem antes de serem inspecionadas e embaladas.

7.7 Incorporação

Esse processo, usado no preparo de medicamentos semissólidos, como cremes e pomadas, consiste na mistura dos componentes até obtenção de um produto uniforme. Pode ser feita a incorporação de sólidos ou de líquidos a uma base, sendo necessário observar a capacidade da base trabalhada de incorporar o volume necessário dos componentes (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). Na Figura 34 é apresentado um modelo de tanque de aço inox com agitação e homogeneização para realização da etapa de incorporação, com capacidade para lotes de até 1500 kg.

Figura 34 – Tanque de aço inox com agitação planetária.



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

7.8 Fusão

Esse processo consiste na combinação e fusão de todos ou parte dos componentes de um medicamento semissólido. Eles são aquecidos e mantidos sob agitação constante até homogeneização, seguida de resfriamento e solidificação. Componentes voláteis ou termolábeis (sujeitos à degradação pela exposição ao calor) e outros, que não foram fundidos, são adicionados, na forma de soluções ou pós insolúveis levigados com uma porção da base, durante o processo de resfriamento e antes que ocorra a solidificação completa. Geralmente, os componentes de ponto de fusão mais elevado são aquecidos até esse ponto e os outros materiais, com temperatura de fusão inferior, são adicionados sob agitação durante o resfriamento, para evitar que algum componente seja aquecido além do necessário. Outros métodos podem fundir todos os componentes de forma conjunta mas com aumento de temperatura bastante lento, ou

ainda realizar a fusão do componente de ponto de fusão mais baixo e acréscimo dos demais componentes em ordem crescente de ponto de fusão, para que o primeiro componente fundido exerça ação solvente sobre os outros. A fusão em escala industrial ocorre em tanques de dupla camisa com aquecimento a vapor e agitação (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

7.9 Moagem

Após a etapa de incorporação ou fusão, o semissólido obtido pode passar por moinhos de rolo, com cilindros de aço inoxidável ou cerâmica, para obtenção de textura mais uniforme e lisa. Critérios de qualidade podem estabelecer padrão de ausência de partículas visíveis em microscópio com determinado aumento após a moagem (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). Uma ilustração de moinho de rolos empregado nesta etapa da produção de pomadas é apresentada na Figura 35.

Figura 35 – Moinho de rolos.



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

7.10 Mistura de líquidos

A produção de soluções orais é baseada em etapas de mistura dos componentes previamente quantificados, filtração e esterilização da solução obtida e esse processo é, basicamente, realizado em tanques de mistura. Conforme Boylan (2001), os tanques de mistura são equipamentos dotados de mecanismo de agitação, medição de grandes e pequenas quantidades de sólidos e líquidos e sistema de esterilização e/ou filtração para acabamento.

Esses equipamentos são construídos em aço inoxidável polido, completamente cobertos, revestidos com camisas para aquecimento ou arrefecimento do seu conteúdo e apresentam pontos de descarga ou iluminação para permitir observação do interior. A clarificação do líquido ocorre por recirculação em sistema de filtração e a solução purificada pode ser armazenada em tanque adjacente, até ser transportada para a linha de embalagem (enchimento).

Para a preparação de formulações líquidas, ainda segundo Boylan (2001), a quantificação da água purificada a ser utilizada deve ser precisa. Para alguns componentes, como a sacarose, o aquecimento pode ser necessário para facilitar a dissolução; para outros, pode ser necessário a dissolução prévia (em álcool, por exemplo) para posterior adição na mistura principal; de modo a assegurar que todos os componentes estejam completamente dissolvidos e o sistema líquido resultante seja homogêneo e estável.

É importante destacar, também, que todo o processo de manuseio e operação deve ser realizado com rigor e o deslocamento dos produtos deve ser o menor possível até a linha de enchimento para evitar contaminações microbiológicas.

7.11 Embalagem

A embalagem de produtos farmacêuticos pode ser dividida em embalagem primária, aquelas que têm contato direto com o medicamento, e embalagem secundária, embalagem externa, que pode conter uma ou mais embalagens primárias em seu interior (BRASIL, 2009). O método de embalagem primária varia de acordo com a forma farmacêutica produzida, podendo ser empregados tubos, frascos, blísteres, sachês e outros.

Para comprimidos e cápsulas, são muito utilizados os frascos ou blísteres. Os frascos são embalagens de vidro ou plástico que utilizam tampas de rosca ou pressão e demandam sistema de contagem de comprimidos/cápsulas com infravermelho ou outras tecnologias. Entre as desvantagens desse tipo de embalagem está a maior imprecisão durante o processo para detecção da quantidade exata de unidades inseridas na embalagem, quando comparados aos blísteres, uma vez que o baixo peso dos comprimidos/cápsulas em relação ao peso dos frascos diminui a precisão de métodos de conferência por pesagem. Além disso, apesar de terem custo de produção mais baixo que os blísteres, esse tipo de embalagem dificulta a identificação de comprimidos quebrados e permite deterioração mais rápida dos medicamentos, pela necessidade de abertura frequente da embalagem para o consumo. Os blísteres, por sua vez, são formados por um filme de PVC ou outro material termoplástico, com bolhas para acomodar os medicamentos. As bolhas se formam por formadores cilíndricos de movimento contínuo ou

placas planas de movimento cíclico. O filme plástico é selado a quente a uma folha de cobertura de alumínio temperado com plástico laminado ou revestimento adesivo. O uso de folha de alumínio moldada a frio, em substituição aos termoplásticos, é uma alternativa que confere maior proteção contra a umidade (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

As formas farmacêuticas líquidas podem ser envasadas em frascos ou em sachês, apesar de estes serem menos comuns. O envase em frascos, para formas líquidas, utiliza o método de medição volumétrica, com o uso de bombas controladas por sensores. Máquinas dosadoras de alta velocidade utilizam sistemas de bicos de mergulho para diminuir a entrada de ar e formação de espuma. Já os sachês são empregados para doses únicas e são formados por folhas laminadas com fechamento de três lados, que são enchidas e, em seguida, seladas do último lado com a marcação das informações de validade e lote (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

Para semissólidos, são, principalmente, utilizados tubos, que são preenchidos pela abertura na base oposta à tampa e, então fechados e lacrados. As pomadas preparadas por fusão podem ser acondicionadas diretamente nos tubos antes de solidificarem, mas já com certa viscosidade, porém de forma cautelosa, para evitar que os componentes sejam estratificados (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). Um equipamento de envase automático de até 6000 tubos/hora e dosagem entre 3 e 250 ml é apresentado na Figura 36.

Figura 36 – Equipamento para envase automático de semissólidos.



Fonte: Axomatic (2022).

A embalagem secundária consiste no processo de encartuchamento, pelo qual as embalagens primárias são dispostas em cartuchos e feita a colocação da bula com instruções de uso e informações aos pacientes. Para o caso de produtos líquidos, pode, também ser inserida uma colher ou similar para medição de doses (SHILLITOE; MASON; SMITH, 2003).

8 RESÍDUOS E EFLUENTES

As indústrias farmacêuticas utilizam, em seus processos produtivos, diferentes reagentes, solventes, catalisadores, sólidos e água (GADIPELLY et al., 2014), resultando na geração de resíduos sólidos e efluentes líquidos e gasosos que podem causar severos riscos ao meio-ambiente se descartados de forma incorreta. Os resíduos sólidos têm origem nas matérias-primas utilizadas no processo de produção, descarte de medicamentos não-conformes identificados pelo controle de qualidade, perdas de produto durante o processo produtivo e devoluções e recolhimento de medicamentos dos pacientes e do mercado (MEDINA, Fernando; MEDINA, Flávio; FRANÇA, 2016).

Uma forma de quantificar a geração de resíduos em um processo é utilizando o fator E, proposto por Roger Sheldon. Esse fator avalia a massa de resíduos gerada por quilograma de produto obtido, levando em consideração o rendimento químico e incluindo reagentes, perdas de solventes, aditivos do processo e até combustíveis, ou seja, tudo aquilo que é diferente do produto desejado. De acordo com Ramos (2009), as indústrias farmacêuticas e de química fina são as que apresentam maiores valores de fator E, uma vez que seus processos industriais foram projetados para reações estequiométricas clássicas e apresentam perdas de rendimento em etapas de separação e por outros fatores, como baixa seletividade, processos predominantemente em batelada, demasiadas etapas de higienização e grande demanda por solventes para purificação, além da energia necessária para a recuperação de tais solventes. Devido a isso, tem se intensificado neste setor o uso da química verde e seus princípios, que incluem prevenção da formação de resíduos tóxicos, redução do uso de solventes e, quando possível, substituição por solventes seguros, como a água, uso de catalisadores seletivos e minimização da formação de derivados (COUTINHO et al., 2019).

Em relação aos resíduos sólidos, segundo Fernando Medina; Flávio Medina e França (2016), com a Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os geradores de Resíduos de Serviços de Saúde (RSS), ou seja, todos os serviços com atendimento à saúde humana ou animal, passaram a se responsabilizar pelo tratamento e destinação final dos resíduos sólidos, incluindo o acompanhamento da incineração, aterro sanitário e também por quaisquer danos causados pelo não cumprimento do conjunto de procedimentos da gestão de resíduos.

A resolução mencionada determina a classificação dos resíduos de saúde em cinco grupos e define a forma adequada de gerenciamento de cada um deles, levando à minimização dos riscos à saúde pública e ao meio ambiente. O Grupo A consiste nos resíduos infectantes,

com possível presença de agentes biológicos; o Grupo B compreende os resíduos inflamáveis, corrosivos, reativos ou tóxicos devido à presença de substâncias químicas, sendo o grupo em que se enquadram os insumos farmacêuticos de medicamentos controlados pela Portaria MS 344/98 e suas atualizações, como os imunossuppressores, entorpecentes e psicotrópicos; o Grupo C engloba os materiais que contenham radionuclídeos; no Grupo D estão os resíduos equiparados aos domiciliares; e o Grupo E diz respeito a resíduos perfurocortantes ou escarificantes (BRASIL, 2004).

Outra legislação que traz orientações sobre os resíduos dos serviços de saúde é a Resolução n° 358, de 29 de abril de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente. Tal resolução determina que os geradores desse tipo de resíduo devem elaborar e implantar, o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (PGRSS), em observância à legislação vigente, especialmente às normas da vigilância sanitária. É estabelecido, ainda, que os resíduos devem ser acondicionados em atendimento às exigências legais referentes ao meio ambiente, limpeza urbana e saúde, e às normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), ou, em caso de sua ausência, às normas e critérios internacionalmente aceitos (BRASIL, 2005).

Em relação aos processos de tratamento, a Resolução n° 316, de 29 de outubro de 2002, do Conselho Nacional de Meio Ambiente (CONAMA), estabelece que resíduos do Grupo B devem ser submetidos às condições específicas de tratamento térmico para resíduos de origem industrial. Enquanto a Resolução RDC n°306, de 7 de dezembro de 2004, da ANVISA determina que os resíduos desse grupo no estado sólido devem ser dispostos em aterro de resíduos perigosos quando não tratados. Logo, resíduos de medicamentos e insumos farmacêuticos que se enquadram nessa classificação devem ser encaminhados a tais destinações (BRASIL, 2002; BRASIL, 2004).

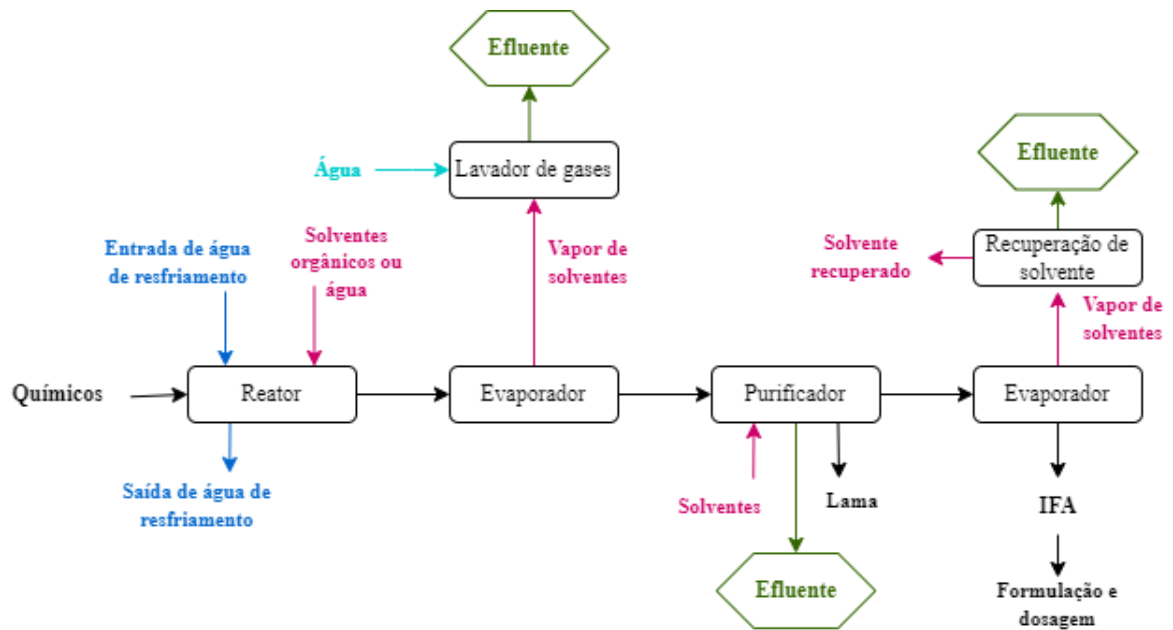
A incineração, no Brasil, é um tratamento aplicado no processamento de resíduos perigosos e de alto risco, de origem industrial, hospitalar e aeroportuária e se dá por meio da combustão controlada para redução do peso, volume e características de periculosidade e patogenicidade dos materiais, com consequente eliminação da matéria orgânica. Para a proteção do meio ambiente, a combustão deve ser controlada de forma contínua, considerando-se a composição, umidade, peso específico e poder calorífico do agente a ser incinerado. Devem estar presentes um sistema de depuração de gases, uma vez que os gases efluentes apresentam substâncias em concentrações bastante superiores aos limites de emissões legalmente permitidos, e tratamento e recirculação dos líquidos de processo (FALQUETO; KLIGERMAN; ASSUMPCÃO, 2010).

Também de acordo com Falqueto, Kligerman e Assumpção (2010), os resíduos de medicamentos podem ser destinados à coincineração ou coprocessamento em fornos de fabricação de clínquer, material base para a produção de cimento. Nesse caso, os resíduos podem substituir parte do combustível ou da matéria-prima e devem passar por pré-tratamento específico para garantir que manterão suas características constantes e não levarão a efeitos nocivos ao cimento produzido e ao meio ambiente. Entretanto, devido aos grandes problemas de controle das emissões desses fornos e à necessidade de manutenção das características técnicas do cimento fabricado, os resíduos aceitos para o coprocessamento são limitados.

Os efluentes líquidos que decorrem da produção dos medicamentos podem ter composição e concentrações bastante diversas, variando de acordo com as substâncias produzidas e a parte do processo dos quais são oriundos, como síntese química, fermentação, extração ou dosagem. As correntes de efluentes podem ser ricas em contaminantes, toxinas, nutrientes e compostos orgânicos, representando também um desafio para o tratamento (GADIPELLY et al., 2014).

A síntese química, como apresentado na seção 5.1, é um processo no qual podem ocorrer diversas reações (nitração, halogenação, alquilação, sulfonação e outras) e muitas etapas, o que influencia diretamente nos componentes presentes em suas águas residuais. As etapas de produção podem gerar correntes de resíduos líquidos que contenham ácidos, bases, cianetos e metais, enquanto o efluente da limpeza dos equipamentos pode conter solventes orgânicos residuais. Tipicamente, os efluentes podem ser caracterizados como tendo elevados demanda biológica de oxigênio (DBO), demanda química de oxigênio (DQO) e teor de sólidos dissolvidos totais, alto fluxo e pH bastante variável, entre 1 e 11. Em alguns casos, o efluente da síntese química pode ser incompatível com tratamentos biológicos devido a sua alta concentração de poluentes ou alta toxicidade para os microrganismos que realizam o tratamento (BROWNER, 1998). A Figura 37 ilustra como é a geração de efluentes nas sínteses químicas.

Figura 37 – Geração de efluentes pela síntese química.



Fonte: Adaptado de Gadipelly et al. (2014).

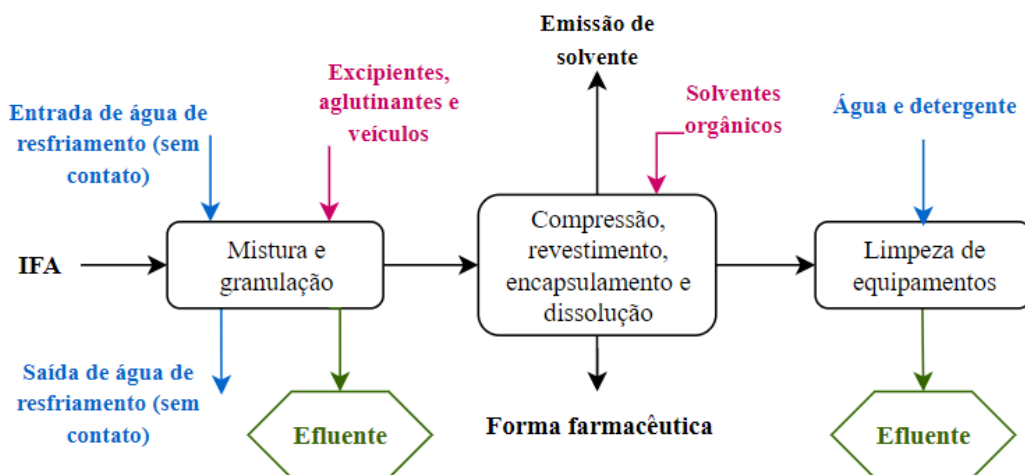
Os processos fermentativos, por sua vez, também geram grande quantidade de resíduos, como advindo do caldo usado para a fermentação e resíduos de células mortas. A corrente de efluentes, nesse caso, apresenta-se rica em sais metálicos, nutrientes, amido, nitratos, fosfatos e outras matérias-primas não consumidas, possui altos DBO, DQO e teor de sólidos dissolvidos totais e pH entre 4 e 8 (GADIPELLY et al., 2014). De modo que o tratamento biológico apresenta resultados satisfatórios para esse tipo de efluente (BROWNER, 1998).

Nos processos de extração biológica, é requerido grande volume de água e solventes para obter o produto desejado, também é necessário o uso de ácidos e bases para ajuste de pH, adição de metal para precipitação e compostos fenólicos para desinfecção. Em extrações de ervas ou produtos naturais, o hexano pode ser utilizado como solvente, sendo liberado no ar e água. Processos baseados em dióxido de carbono supercrítico ($scCO_2$) estão em desenvolvimento para conter impurezas orgânicas no produto e reduzir os efluentes gerados. Matérias-primas usadas, solventes, água de lavagem e vazamentos, detergentes e desinfetantes compõem o efluente, que apresenta baixos DBO, DQO e teor de sólidos dissolvidos totais e pH entre 6 e 8 (GADIPELLY et al., 2014).

Nas etapas de formulação (dosagem), diluentes, aglutinantes, agentes saborizantes, conservantes e antioxidantes são adicionados, além de serem requeridas condições de extrema higiene, demandando uso de vapor para esterilização e componentes fenólicos para desinfecção. Para a obtenção das formas farmacêuticas finais, como descrito anteriormente, muitas etapas

são necessárias, como moagem, peneiramento, secagem, encapsulamento e outras, e todas elas contribuem para a formação do efluente da indústria farmacêutica (GADIPELLY et al., 2014). Em geral, o efluente desses processos apresenta baixos DBO, DQO e teor de sólidos dissolvidos totais, baixo fluxo, valor de pH entre 6 e 8 e é tratável por sistemas biológicos (BROWNER, 1998). Na Figura 38 está representada a geração de efluentes pelas etapas de formulação.

Figura 38 – Geração de efluentes pelas etapas de formulação.



Fonte: Adaptado de Gadipelly et al. (2014).

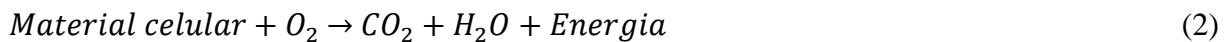
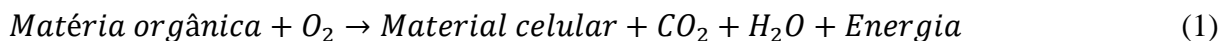
Os fármacos podem desencadear danos severos à vida aquática e aos seres humanos quando despejados nos cursos d'água sem tratamento. Antibióticos, hormônios, anestésicos, anti-inflamatórios e outros foram detectados em esgotos domésticos, águas superficiais e subsolo de todo o mundo. A contaminação dos recursos hídricos com antibióticos, por exemplo, pode desencadear mudanças no material genético das bactérias, tornando-as mais resistentes a essas substâncias. Já os hormônios do tipo estrogênios podem afetar adversamente o sistema reprodutivo de organismos aquáticos, gerando problemas como a feminização de peixes machos presentes em ambientes contaminados. Existem, também, estudos relacionando estrogênios naturais e contraceptivos, provenientes de contaminações ambientais, a perturbações no sistema endócrino de seres humanos e animais (BILA; DEZOTTI, 2003).

No Brasil, a legislação que norteia o descarte de efluentes é a Resolução nº 430, de 13 de maio de 2011, do CONAMA. Tal resolução estabelece as condições, parâmetros, padrões e diretrizes para o lançamento de efluentes em corpos d'água receptores, complementando e alterando de forma parcial a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, também do CONAMA. Por meio desse documento, é disposto que o lançamento de efluentes por fontes poluidoras apenas pode ser realizado nos corpos hídricos após tratamento adequado e se estiverem de

acordo com os parâmetros e exigências ambientais (BRASIL, 2011). Entretanto, diferentemente de países como os Estados Unidos, o Brasil não dispõe de legislação específica para tratar do descarte de efluentes provenientes de indústria farmacêutica e do monitoramento dos princípios ativos (AMIEL, 2019).

Em razão da composição bastante variável dos efluentes, como descrito anteriormente, uma imensa gama de métodos de tratamento pode ser adotada, como tratamentos biológicos, tratamentos físico-químicos, processos oxidativos avançados, tecnologias híbridas e outros.

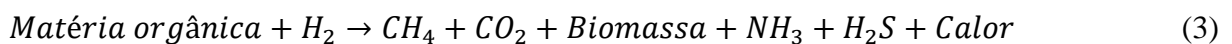
Segundo Amiel (2019), os tratamentos biológicos são empregados para remover ou reduzir a concentração de compostos orgânicos biodegradáveis, por meio de bactérias que promovem a oxidação de tais compostos em produtos e biomassa adicional. Esses tratamentos podem ser divididos em aeróbios e anaeróbios. Os processos aeróbios são aqueles nos quais os microrganismos necessitam de oxigênio para degradar a matéria orgânica, e podem ser representados pelas Equações 1 e 2. A Equação 1 consiste na oxidação da matéria orgânica e a Equação 2 na respiração endógena.



Segundo Amiel (2019), nesse tipo de processo, a temperatura de operação do sistema é o parâmetro principal, uma vez que está relacionada ao crescimento microbiano.

Entre os equipamentos que se mostraram eficazes na remoção de compostos farmacêuticos de efluentes por tratamento biológico, estão os reatores em batelada sequencial (SBR), o processo convencional de lodos ativados (CAS) e o biorreator de leito móvel (MBBR) (AMIEL, 2019).

Já os processos anaeróbios são aqueles em que a degradação da matéria orgânica pelos microrganismos independe de oxigênio, como representado pela Equação 3, segundo Amiel (2019).



Entre os equipamentos utilizados para tratamentos anaeróbios modernos de efluentes industriais pode-se citar o Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente com Manta de Lodo (UASB) e Reatores de Batelada Sequenciais Anaeróbios (ASBR) (SHI; LEONG; NG, 2017). Os reatores do tipo UASB são comumente mais utilizados, em razão de sua alta concentração de biomassa, baixo custo, flexibilidade e capacidade de suportar variações de temperatura e pH (CHEN et al, 2014).

Também podem ser empregadas na remoção de fármacos dos efluentes industriais tecnologias mais avançadas e modernas, como os processos oxidativos avançados (POAs), dentre eles tem-se a fotólise de peróxido de hidrogênio, fotocatalise heterogênea, fenton e foto-fenton; e a ozonização (AMIEL, 2019). Uma outra possibilidade é a utilização de tecnologias híbridas, ou seja, a combinação de tecnologias, como os processos biológicos, físico-químicos e POAs, para maximizar a remoção de contaminantes (GADIPELLY et al., 2014). Algumas das combinações realizadas na indústria farmacêutica incluem sistemas anaeróbios mais aeróbios, que permitem oxidações mais completas e performance de tratamento mais estável, a exemplo do uso sequencial de UASB e reator aeróbio contínuo de tanque agitado (CSTR); e sistemas anaeróbios mais físico-químicos, com a finalidade de aumentar a remoção de um composto ou permitir a remoção simultânea de múltiplos poluentes (SHI; LEONG; NG, 2017).

Os Biorreatores com Membranas (MBR) combinam sistemas de tratamento biológico aeróbio ou anaeróbio com filtração por membrana, permitindo melhores resultados. Nesses reatores, são comumente empregadas membranas de micro e ultrafiltração, sendo que esses materiais podem ser compostos por filme orgânico ou inorgânico. Os filmes orgânicos podem ser compostos de polipropileno, polietileno, poliamida aromática e outros, e são mais usados devido ao custo baixo e diversidade de tamanhos de poros e modelos, apesar de terem vida útil mais curta e serem facilmente contamináveis. Os filmes inorgânicos, por sua vez, são em geral cerâmicos, mas podem ser compostos por metais, óxidos metálicos, vidro, zeólitas e polímeros inorgânicos (FAZAL et al., 2015). Em seus estudos, Radjenovic, Petrovic e Barceló (2007) encontraram boas eficiências de remoção de fármacos, como o ibuprofeno, diclofenaco, cetoprofeno e outros compostos, de efluentes com o uso de MBR aeróbio.

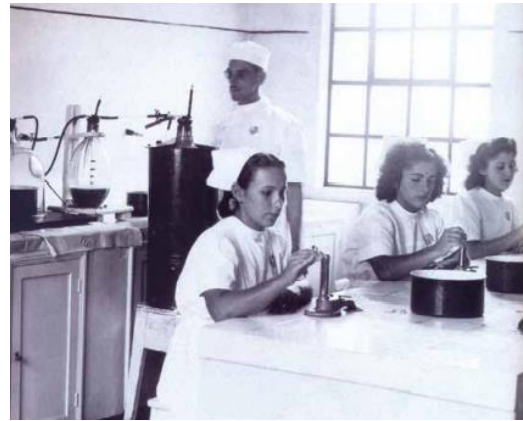
9 QUALIDADE E BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Nos últimos anos, a preocupação com a qualidade dos produtos e as regras de fabricação de medicamentos passaram por significativos avanços, afetando fatores como as instalações, equipamentos, condições de trabalho e cuidados pessoais. Por meio da Figura 39, pode ser visualizada a evolução das vestimentas dos trabalhadores, das condições das áreas de processos e dos cuidados para o contato com os materiais e produtos entre o entorno dos anos 1960 (a e b) e os dias atuais (c e d).

Figura 39 – Cuidados durante a produção farmacêutica nas etapas de encaixotamento (a) e preparo (b) nos anos de 1960, e na produção (c) e envase (d) atualmente.



(a)



(b)



(c)



(d)

Fonte: Sindusfarma (2018).

Alguns autores atribuem tais avanços à ocorrência de desastres, os quais foram causados por problemas severos de qualidade em medicamentos, e ao progresso tecnológico, que implica em sistemas mais complexos, com mais componentes, e, que demandam maior controle para minimização de riscos (LUCCHESI, 2001). Entre os exemplos de incidentes, estão o caso do sulfatiazol, medicamento com ação antibacteriana, em 1941, nos EUA, que deixou em torno de

300 mortos ou feridos pela ingestão de comprimidos contaminados por fenobarbital, um barbitúrico com efeito anticonvulsivante, hipnótico e sedativo; e o caso da falha na inativação viral de um lote de vacina da poliomielite na década de 1950, também nos EUA, que fez com que 60 pessoas e outros 89 familiares contraíssem a doença (IMMEL, 2001). Em resposta a essas tragédias, diversas ações foram tomadas por autoridades sanitárias de vários países (VOGLER et al., 2017).

As Boas Práticas de Fabricação (BPF) para medicamentos podem ser entendidas, segundo a World Health Organization (WHO, 2014), como a parte do gerenciamento de qualidade que busca a garantia da consistência da produção em relação a padrões estabelecidos, para minimização de riscos inerentes à produção farmacêutica. O surgimento das BPF se deu como iniciativa da World Health Organization em 1967, visando dar subsídio aos esforços de seus estados-membros na melhoria da qualidade e segurança dos medicamentos produzidos e comercializados. O primeiro texto oficial a tratar das regras de fabricação para medicamentos e utilizar o termo BPF foi aprovado na XXI Assembleia Mundial de Saúde e intitulado “*Draft requeriment for good manufacturing practices in the manufacture and quality control of drugs and pharmaceutical specialities*”. A partir desse documento, diversas atualizações foram produzidas pela WHO, até chegar à mais recente, de 2014 (VOGLER et al., 2017).

No Brasil, a Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Resolução RDC n° 658, de 30 de março de 2022, estabelece as diretrizes gerais de Boas Práticas de Fabricação para medicamentos e aspectos importantes sobre a qualidade da produção. Esse documento estabelece como responsabilidade dos detentores de autorização para fabricação de medicamentos a garantia de que os produtos correspondam à finalidade pretendida e atendam requisitos de registro ou autorização para ensaio clínico. Para isso, um Sistema de Qualidade Farmacêutica, abrangendo BPF e Gerenciamento dos Riscos de Qualidade deve ser adotado, sendo devidamente registrado e contando com participação ativa da liderança da administração superior da empresa. O Gerenciamento dos Riscos de Qualidade pode ser entendido como a avaliação, controle, comunicação e revisão das ameaças à qualidade (BRASIL, 2022).

Ainda pela mesma Resolução (BRASIL, 2022), são apresentados os requisitos mínimos das BPF a serem seguidos pelas empresas nos processos produtivos, como a definição clara de todos os processos de fabricação, a validação de etapas críticas e mudanças expressivas nos processos, a documentação escrita de instruções e procedimentos de forma instrutiva, treinamento dos operadores para correta execução dos procedimentos, fornecimento de recursos necessários, atendimento a reclamações sobre os produtos e outros. Além disso, o Controle de

Qualidade é definido como a parte das BPF relacionada à coleta de amostras, execução de testes, especificações, documentação, procedimentos de liberação, que estabelecem que nenhum lote de produto pode ser liberado à comercialização ou distribuição sem a aprovação de um responsável do sistema de Gestão da Qualidade Farmacêutica, e outros. Revisões periódicas de todos os medicamentos autorizados devem ser realizadas de forma a verificar a consistência do processo, adequações das matérias-primas e produtos acabados às especificações e identificar melhorias nos processos e produtos.

Atualmente, uma série de cuidados pessoais são estabelecidos para aqueles que visitam ou trabalham nas áreas produtivas, como o uso de roupas limpas e apropriadas às atribuições, com capuzes adequados, sendo que os uniformes devem ser guardados em ambientes fechados a parte até que sejam apropriadamente lavados, desinfetados ou esterilizados; o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, materiais e produtos deve ser evitado; não deve ser permitido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais nas áreas de produção, laboratório, armazenamento ou outras áreas que possam prejudicar a qualidade do produto; qualquer pessoa enferma ou com lesões expostas que possam interferir na qualidade dos produtos não poderá manipular embalagens, matérias primas, materiais em processo ou produtos acabados até que sua condição não represente mais risco (ROSEMBERG, 2000).

As instalações das indústrias também, com o passar do tempo, foram modernizadas para aumentar a segurança do processo. Hoje, a recomendação é de que as áreas de produção sejam projetadas para permitir disposição ordenada e lógica de materiais e equipamentos, minimizando risco de contaminação cruzada ou mistura entre fármacos, por exemplo; nos locais em que matérias-primas, embalagens, produtos intermediários ou a granel ficarem expostos, as superfícies, como pisos, tetos e paredes, devem ser lisas, isentas de rachaduras e juntas e permitirem limpeza e desinfecção efetivas; ralos devem ser sifonados; áreas devem ser efetivamente ventiladas, com instalações de tratamento do ar; as áreas devem ser bem iluminadas. Áreas de armazenamento e laboratórios de qualidade também devem ser estruturados seguindo cuidados para proteger a integridade dos materiais e produtos, além da integridade das pessoas que lá trabalham. Por último, os equipamentos devem ser projetados para evitar riscos aos produtos; a lavagem e limpeza deles devem ser realizadas conforme procedimentos bem estabelecidos; as partes que entram em contato com os produtos devem ser não reativas, aditivas ou absorptivas; a tubulação de água purificada deve ser sanitizada para evitar contaminação microbológica; e tubulações fixas devem ser identificadas (BRASIL, 2022).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão possibilitou a ampliação de conhecimentos teóricos e o entendimento do panorama das indústrias farmacêuticas, no que diz respeito às suas atividades produtivas, impactos econômicos e evolução. Com a abordagem dos contextos histórico e econômico, foi possível entender o crescimento do setor, especialmente no Brasil, e o impacto de incentivos, como a Lei dos Genéricos, que permitiu o aumento do volume de vendas e a conquista de maior competitividade pelos laboratórios nacionais, como pode ser comprovado pelas vendas de 2021, nas quais os medicamentos genéricos representaram 35,36% de todas as unidades vendidas.

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos, apesar de fundamentais para encontrar tratamento para doenças que afetam a vida das pessoas, ainda não recebem, no Brasil, investimentos tão elevados quanto em países desenvolvidos, o que implica em reduzido número de patentes registradas no país, baixo número de pesquisas clínicas iniciadas por ano e em comercialização mais significativa de medicamentos com tempo de mercado superior a 11 anos, ou seja, menor participação de medicamentos inovadores na quantidade de medicamentos comercializada. Cabe ressaltar que a entrada de novos medicamentos no mercado exige várias etapas, que chegam a demorar, em média, 14 anos. Em razão da pandemia de COVID-19, no entanto, a urgência por formas de contenção do vírus possibilitou que vacinas fossem desenvolvidas e aprovadas em caráter emergencial em 12-16 meses.

Com o estudo dos processos produtivos, foi possível identificar as etapas realizadas para a obtenção dos insumos farmacêuticos, como a síntese química, que envolve diferentes reações para originar insumos de diversos medicamentos, e a síntese bioquímica, que resulta nos insumos farmacêuticos por meio de processos fermentativos utilizando microrganismos, além das etapas de purificação, pelas quais podem passar os ingredientes ativos e os compostos intermediários. Foi visto, também, que para obtenção das formas farmacêuticas, as etapas, os excipientes adicionados e até mesmo as embalagens utilizadas podem ser muito diversos, a depender do produto desejado.

Ademais, foi possível classificar os resíduos gerados pelas indústrias farmacêuticas e entender as possibilidades de destinação e tratamento. Foram abordadas características dos efluentes resultantes das etapas de produção primária e secundária e formas de tratamento, como os tratamentos biológicos e as modernas tecnologias híbridas, a exemplo do biorreator com membrana. Também se destaca a relevância neste setor do gerenciamento da qualidade e das BPF, que estabelecem as diretrizes para a fabricação dos medicamentos, determinando

cuidados com os equipamentos, pessoal e instalações de produção, de modo a evitar possíveis riscos e contaminações.

Portanto, a abordagem desses tópicos resultou em uma importante referência para posteriores pesquisas relativas à indústria farmacêutica, em especial para profissionais da Engenharia Química, devido ao enfoque nos processos de produção.

Como sugestões para trabalhos futuros, pode-se citar o estudo de formas farmacêuticas não abordadas neste trabalho e suas particularidades, como os injetáveis, que exigem elevado rigor nos processos, na esterilização e no controle de qualidade.

REFERÊNCIAS

- ABIQUIFI. **O custo do atraso:** Brasil produz apenas 5% dos insumos de medicamentos. 2021. Disponível em: <<https://abiquifi.org.br/o-custo-do-atraso-brasil-produz-apenas-5-dos-insumos-de-medicamentos/>>. Acesso em: 26 jun. 2022.
- ALDERBORN, G. Comprimidos e compactação. In: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 30.
- ALLEN JR., L. V. A.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2013. 716 p.
- ALMURISI, S. H. et al. Impact of COVID 19 pandemic crisis on the health system and pharmaceutical industry. **Letters in Applied NanoBioScience**. v. 10, n. 2, p. 2298 – 2308, 2021. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/346719081_Impact_of_COVID_19_Pandemic_Crisis_on_the_Health_System_and_Pharmaceutical_Industry>. Acesso em: 30 jun. 2022.
- AMIEL, Lucas. Vianna. **Panorama do tratamento de efluentes de indústria farmacêutica**. 2019. Monografia (Bacharelado em Química Industrial) – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11422/12389>>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- ANDRITZ. **PUREVO pharma peeler centrifuge**. 2022. Disponível em: <<https://www.andritz.com/products-en/separation/separation/filter-centrifuges/purevo-peeler-centrifuge>>. Acesso em: 01 maio. 2022.
- AULTON, M. E.; SUMMERS, M. P. Pós, grânulos e granulação. In: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 28.
- AUSTIN, G. T. **Shreve's chemical process industries**. 5th. ed. New York, NY: McGraw-Hill Book, 1984. 859 p.
- AXOMATIC. **AXO 1600**. 2022. Disponível em: <<https://www.axomatic.com/en/machines/intubettatrici/axo-1600>>. Acesso em: 12 jun. 2022.
- BASTOS, Valéria Delgado. **Inovação farmacêutica:** padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, n. 22, p. 271- 296, set. 2005. Disponível em: <https://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/conhecimento/bnset/set2208.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2022.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, p. 523–530, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/CL8FpLGxfhZqM66TMgPp9Xw/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 01 jun. 2022.

BRASIL. **Lei Nº 9.279, de 14 de maio de 1996.** Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Brasília, DF: Presidência da República, [1996]. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19279.htm>. Acesso em: 28 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução CONAMA Nº 316, de 29 de outubro de 2002.** Dispõe sobre procedimentos e critérios para o funcionamento de sistemas de tratamento térmico de resíduos. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [2002]. Disponível em: <<https://sudema.pb.gov.br/servicos/servicos-ao-publico/legislacao-ambiental/cma/resolucao-conama-no-316.pdf/view>>. Acesso em: 27 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução RDC Nº 306, de 7 de dezembro de 2004.** Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2004]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2004/res0306_07_12_2004.html>. Acesso em: 04 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução CONAMA Nº 358, de 29 de abril de 2005.** Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [2005]. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/res_358.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução RDC Nº 71, de 22 de dezembro de 2009.** Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2009]. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html>. Acesso em: 09 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução Nº 430, de 13 de maio de 2011.** Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução no 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [2011]. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/RE%20CONAMA%20403-2011_Lancamento%20de%20Efluentes.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2022.

BRASIL. **Resolução RDC Nº 658, de 30 de março de 2022.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2022]. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>>. Acesso em: 09 jun 2022.

BRITTO, A. et al. **Tributos e medicamentos.** 1a. ed. São Paulo: Cultura Acadêmica, 2012. Disponível em: <http://www.sbmf.org.br/pdf/biblioteca/tributos_medicamentos.pdf>. Acesso em: 08 fev. 2022.

BROWNER, C. M. et al. **Development document for final effluent limitations guidelines and standards for the pharmaceutical manufacturing point source category,** EPA 821-R-98-005. Engineering and Analysis Division, United States Environmental Protection Agency (EPA): Washington, DC. 1998. Disponível em: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-11/documents/pharmaceutical-manufacturing_dd_1998.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2022.

BOYLAN, J. C. Líquidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap. 15. p. 783-818.

CARGILL. **Liquid dosage forms**. Solutions, suspensions, emulsions and ointments. 2022a. Disponível em: <<https://www.cargill.com/pharmaceutical/pharma-applications/liquid-dosage-forms>>. Acesso em: 26 jun. 2022.

CARGILL. **Solid dosage forms**. Tablets, capsules, sachets and suppositories. 2022b. Disponível em: <<https://www.cargill.com/pharmaceutical/pharma-applications/solid-dosage-forms>>. Acesso em: 26 jun. 2022.

ÇELIK, M. et al. Spray drying and pharmaceutical applications. In: PARIKH, D. M. **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. 4 ed. Boca Raton: CRC Press, 2021. cap. 6. p. 161-218.

CHEN, J. et al. Pharmaceutical crystallization. **Crystal Growth & Design**, v. 11, p. 887-895, 2011. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cg101556s>>. Acesso em: 7 abr. 2022.

CHEN, Z. et al. Effects of increasing organic loading rate on performance and microbial community shift of an up-flow anaerobic sludge blanket reactor treating diluted pharmaceutical wastewater. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 118, n. 3, p. 284–288, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389172314000796>>. Acesso em: 02 jun. 2022.

CHRAI, S. Clarificação e filtração. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap. 7. p. 255-292.

CIMA INDUSTRIES INC. **Bins / Misturadores**. 2019. Disponível em: <http://www.cimaindustries.com/wp-content/uploads/assets/pdf/pt/farmacutica/Bins_misturadores_port.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2022.

CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA. **Perfil Setorial da Indústria** – Ranking dos setores. 2022. Disponível em: <<https://perfilsetorialdaindustria.portaldaindustria.com.br/ranking>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

COUTINHO, P. L. A. et al. Intensificação de processos e química verde: importância para as indústrias farmacêutica, cosméticos, alimentícia e biorrefinarias. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 74-93, abr. 2019. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/32585/joao_bruno_valentim_et_all.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 07 set. 2022.

DE DIETRICH PROCESS SYSTEMS. **Thin film evaporator**. 2022. Disponível em: <<https://www.dedietrich.com/en/solutions-and-products/distillation-evaporation/thin-film-evaporator>>. Acesso em: 25 abr. 2022.

DIAS E. C. F. et. al. A dependência de insumos farmacêuticos importados no Brasil: um estudo de caso do medicamento antirretroviral nevirapina no Laboratório Farmacêutico Oficial Farmanguinhos. **Revista de Gestão em Sistemas de Saúde – RGSS**, v. 5, n. 2, p. 125 – 133, 2016. Disponível em:

<<https://periodicos.uninove.br/revistargss/article/view/12764/6294>>. Acesso em: 26 jun. 2022.

DIRECT INDUSTRY. **Filtro secador Nutsche**. 2022. Disponível em:

<<https://www.directindustry.com/pt/prod/dietrich/product-161798-1666039.html>>. Acesso em: 22 abr. 2022.

FALQUETO, E.; KLIGERMAN, D. C.; ASSUMPÇÃO, R. F. Como realizar o correto descarte de resíduos de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3283–3293, 2010. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/csc/a/Fv3Bhfy6KZMWvXJSnr9Ktk/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 01 jun. 2022.

FAZAL, S. et al. Membrane separation technology on pharmaceutical wastewater by using MBR (membrane bioreactor). **Journal of Environmental Protection**, v. 6, n. 4, p. 299–307, 2015. Disponível em: <https://www.scirp.org/pdf/JEP_2015041315095020.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2022.

FETTE COMPACTING. Série P. 2022. Disponível em:

<<https://www.fette.com.br/produtos/compressoras-de-comprimidos/p-series/>>. Acesso em: 15 mar. 2022

FREESE, H. L. Evaporation. In: VOGEL, H. C.; TODARO, C. I. **Fermentation and biochemical engineering handbook**. 2. ed. New Jersey: Noyes Publications, 1996. cap. 10. p.476-534

GADIPELLY, C. et al. Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, [S.l.], v. 53, n. 29, p. 11571–11592, 2014. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie501210j>>. Acesso em: 01 jun. 2022.

GUERIN, P. J.; SINGH-PHULGENDA, S.; STRUB-WOURGAFT, N. The consequence of COVID-19 on the global supply of medical products: Why Indian generics matter for the world? **F1000 Research**, v. 9, n. 225. 2020. Disponível em:

<<https://f1000research.com/articles/9-225>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

HUTCHISON, K. G.; FERDINANDO, J. Cápsulas moles de gelatina. In: In: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 34.

IMMEL, B. K. A brief history of the GMPs for pharmaceuticals. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, n. 7, p. 44-52, jul. 2001. Disponível em:

<<http://pharmanet.com.br/pdf/gmphistory.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2022.

INTERFARMA. **A importância da pesquisa clínica para o Brasil**. 2021a. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/12/Interfarma_Estudo-Pesquisa-clinica-2021-1.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2022.

INTERFARMA. **Guia 2020**. 2021b. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2020/12/2020_VD_JAN.pdf>. Acesso em: 11 jan. 2022.

ISSE, Kátia Fernanda. **A indústria farmacêutica nacional e a importância dos medicamentos genéricos no seu desenvolvimento**. 2011. Dissertação (Mestrado em Economia) - Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/49941/000837181.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 10 jun. 2022.

JAIN, M. S. et al. Spray drying in pharmaceutical industry: A review. **Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology**, v. 4. n. 2. p. 74-79, 2012. Disponível em: <https://rjpdf.com/ShowPDF_Paper_Subscribed.aspx?ref=w8iLE7Db0M7W3bT621fsOTiqa hAM46HopaG1DViofgvH1zs3xzeQM0FDstuPFVDteymw2JtuP5KfLYGFOgosvFokLYYg4 cl0LxhHRvV3Xfs=>. Acesso em: 12 jun. 2022.

JONES, B. E. Cápsulas duras de gelatina. In: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. cap. 33.

KASHTE, S. et al. COVID-19 vaccines: rapid development, implications, challenges and future prospects. **Human Cell**, v. 34. n. 3, p. 711-733, 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13577-021-00512-4.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2022.

LABASTIE, M. Considerações sobre misturas de pós farmacêuticos. **Revista Brasileira de Farmácia**, [s.l.], v. 76, n. 3. p. 82-88. 1995. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/12002/2/Rev_Bras_Far_76.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2022.

L. B. BOHLE. **High-shear granulation GMA**. 2022. Disponível em: <<https://lbbohle.com/machines-processes/granulation-pharma/high-shear-granulation-gma/>>. Acesso em: 14 jun. 2022.

L. B. BOHLE. **Pharmaceutical film coating of the future**. 2022. Disponível em: <<http://www.bohle-tablet-coater.com/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

LFA CAPSULE FILLERS. **Fully automatic capsule filling machines**. 2022. Disponível em: <<https://www.lfacapsulefillers.com/products/capsule-filling-machines>>. Acesso em: 24 mar. 2022.

LIMA, Marlon Petri de. **Desenvolvimento de controlador e modelo de secagem em leite fluidizado para indústria farmacêutica**. 2019. 94 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) – Escola de Engenharia Elétrica, Mecânica e de Computação, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2019. Disponível em:

<<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/9344/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Marlon%20Petri%20de%20Lima%20-%202019.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2022.

LUCCHESI, Geraldo. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. 2001. 245 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001. Disponível em:

<<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4551>>. Acesso em: 15 jun. 2022.

LUTEBARK, Marcele Azevedo Capela. **Conhecendo o processo produtivo de sólidos, líquidos e granulação na indústria farmacêutica**. 2010. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação Latu Sensu em Gestão Estratégica de Vendas e Negociação) – Instituto a Vez do Mestre, Rio de Janeiro. 2010. Disponível em:

<https://www.avm.edu.br/docpdf/monografias_publicadas/k217138.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MAJEKODUNMI, Stephen Olaribigbe. A review on centrifugation in the pharmaceutical industry. **American Journal of Biomedical Engineering**, [s.l], v. 5, n.15, p. 67-78, 2015.

Disponível em: <<https://bityli.com/pCiWA>>. Acesso em: 26 abr. 2022.

MALI, T.; MÕES, M. Lucro das maiores farmacêuticas cresce 41% na pandemia. **Poder360**. 13 jul. 2022. Disponível em: <<https://www.poder360.com.br/coronavirus/lucro-das-maiores-farmacenticas-cresce-41-na-pandemia/>>. Acesso em: 01 ago. 2022.

MEDINA, Fernando; MEDINA, Flávio; FRANÇA, S. L. B. Análise da gestão de resíduos industriais e pós-consumo gerados em uma fábrica de medicamentos de uma instituição pública. In: XII CONGRESSO DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO & III INOVARSE – RESPONSABILIDADE SOCIAL APLICADA, 12., 2016, Rio de Janeiro. **Anais...** 2016. p. 19, Disponível em: <https://www.inovarse.org/sites/default/files/T16_139.pdf>. Acesso em: 29 maio. 2022.

MELLIS, Fernando. Injeções contra obesidade são usadas por quem não precisa delas, conheça riscos e benefícios. **R7**. 18 fev. 2022. Saúde. Disponível em:

<<https://noticias.r7.com/saude/injecoes-contr-obesidade-sao-usadas-por-quem-nao-precisa-delas-conheca-riscos-e-beneficios-18022022>>. Acesso em: 16 ago. 2022.

MERCK. **High quality excipient for your semi-solid dosage form**. 2021. Disponível em:

<<https://www.merckmillipore.com/BR/pt/products/small-molecule-pharmaceuticals/formulation/semi-solid-dosage-form/o26b.qB.Qq0AAAFANNdkiQpx,nav>>. Acesso em: 26 jun. 2022.

MERSEN. **Insumo farmacêutico ativo**. 2022. Disponível em:

<<https://www.mersen.com.br/pt-br/mercados/quimicos-corrosivos/insumo-farmacentico-ativo>>. Acesso em: 06 jun. 2022.

METTLER-TOLEDO. **Regulatory compliance: Weighing in Pharma Manufacturing**. 2014. Disponível em: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Media/28/Document/Regulatory_Compliance_Weighing_Pharma%20Manufacturing.pdf>. Acesso em: 07 jun. 2022.

METWALY, A. M. et al. Traditional ancient Egyptian medicine: A review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [S.l.], v. 28, p. 5823-5832, jun. 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21005027>>. Acesso em: 21 mar. 2022.

NEGRI, F. de; KOELLER, P. **Políticas públicas para pesquisa e inovação em face da crise da COVID-19**. Nota técnica. Diretoria de Estudos e Políticas Setoriais de Inovação e Infraestrutura. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - IPEA. n. 64. p. 26. 2020. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/nota_tecnica/200520_nota_tecnica_dise_t_n_64.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2022.

OLIVEIRA, Edmilson Muniz de. **A coluna de cromatografia líquida na indústria farmacêutica: uso, controles e descarte**. 2016. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/23041>>. Acesso em: 29 jun. 2022.

OLIVEIRA, W. P.; FREITAS, L. A. P.; FREIRE, J. T. Secagem de produtos farmacêuticos. In: **Fenômenos de transporte em sistemas particulados: fundamentos e aplicações**. Tradução. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos. Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia. Departamento de Engenharia Química, 2009. cap. 10. p. 307-342. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5248517/mod_resource/content/4/Doc%206.4.3%20Capitulo%2010%20-%20Livro%20Fenomenos%20Transporte%20em%20Sistemas.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2022.

OPTIMA. **Liofilização LYO-C**. 2022. Disponível em: <<https://www.optima-packaging.com/pt-br/solucoes-de-maquinas/liofilizacao-lyo-c>>. Acesso em: 16 mar. 2022.

PALMEIRA FILHO, P.L.; PAN, S. S. K. **Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 18, p. 3-22, set. 2003. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/3077/2/BS%2018%20Cadeia%20farmaceutica%20no%20Brasil_P.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

PANORAMA FARMACÊUTICO. **Estudo aponta os 20 remédios mais vendidos da pandemia**. 14 jun. 2021. Varejo. Disponível em: <<https://panoramafarmaceutico.com.br/estudo-aponta-os-20-medicamentos-mais-vendidos-na-pandemia/>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da Indústria Farmacêutica Brasileira. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1557-1560, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/KZTXW7Yk5kHcghcd4hNM4ZH/?lang=pt>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

PODCZECK, F.; JONES, B. E. **Pharmaceutical capsules**. 2 ed. Pharmaceutical Press, 2004.

PONTE, A. R. et al. O uso da ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.2, p. 7546-7554, 2021. Disponível em:
<<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/27757/21965>>. Acesso em: 31 jul. 2022.

PRADO, Ana Rachel Mechlin. A indústria farmacêutica brasileira a partir dos anos 1990: a Lei dos Genéricos e os impactos na dinâmica competitiva. **Leituras de Economia Política**, Campinas, v. 19, p. 111-145, 2011. Disponível em:
<<https://www.eco.unicamp.br/images/arquivos/artigos/3194/08%20Artigo%206.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2022.

PRADO BARRAGÁN, L. A. et al. Fermentative production methods. In: POLTRONIERI, P.; D'URSO, O. F. (Orgs.). **Biotransformation of Agricultural Waste and By-Products**. [s.l.]: Elsevier, 2016. cap. 7, p. 189–217. Disponível em:
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128036228000070>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

QUIGLEY, G. Prefiltration in Biopharmaceutical Processes. In: JORNITZ, M. W. **Filtration and Purification in the Biopharmaceutical Industry**. 3. ed. [s.l.]: CRC Press, 2019. cap 1.

RADJENOVIC, J.; PETROVIC, M.; BARCELÓ, D. Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 387, p. 1365–77, 2007. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/6683055_Analysis_of_pharmaceuticals_in_waste_water_and_removal_using_a_membrane_bioreactor>. Acesso em: 30 jun. 2022.

RAMOS, Maria Adelaide Ferreira d'Almeida Capela. **Química Verde** – potencialidades e dificuldades da sua introdução no ensino básico e secundário. 2009. 117 f. Dissertação (Mestrado em Química para o Ensino) – Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009. Disponível em:
<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/4100/1/ulfc095924_tm_Maria_Adelaide_Ramos.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2022.

ROCHA, Marcelo. Dependência externa de insumos é o principal motivo pela falta de medicamentos no país, diz Associação. **CBN Vale**. 9 jun. 2022. Saúde. Disponível em:
<<https://www.cbnvale.com.br/falta-de-medicamentos/>>. Acesso em: 26 jun. 2022.

ROSEMBERG, G. **A ISO 9001 na indústria farmacêutica**: uma abordagem das Boas Práticas de Fabricação. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora E-papers, 2000. 138 p.

SANTOS, F. L Indústria farmacêutica durante os anos (nem tão) dourados: euforia e desencanto (1950-1960). **Temporalidades**, v. 12, n. 2, p. 155–184, 2020. Disponível em:
<<https://periodicos.ufmg.br/index.php/temporalidades/article/view/24013/19967>>. Acesso em: 30 jan. 2022.

SCMED. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico**. Brasília, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/cmed/anuario-estatistico-2019-versao-para-impressao.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2022.

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. Revestimento de Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap. 12. p. 599-649.

SILVA, Isabela Barbosa de Mello. **O mercado de medicamentos brasileiro a partir da década de 1990**: os marcos regulatórios e os impactos na dinâmica competitiva. 2013. 62 f. Monografia (Bacharelado em Economia) – Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/542/1/Monografia%20-%20ISABELA%20BARBOSA%20-%20VERS%C3%83O%20FINAL.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2022.

SINDUSFARMA. **Indústria farmacêutica no Brasil** – Memória iconográfica. 2018. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/Livro_Sindusfarma_85Anos.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2022.

SINDUSFARMA. **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor**. São Paulo, 2022a. Disponível em: <<https://sindusfarma.org.br/publicacoes/exibir/17466-perfil-da-industria-farmaceutica-e-aspectos-relevantes-do-setor>>. Acesso em: 11 jun. 2022.

SINDUSFARMA. **Relatório Anual de Atividades Sindusfarma 2021**. 2022b. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/uploads/Publicacoes/RAA_Sindusfarma_2021_Ebook.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2022.

SHI, X.; LEONG, K. Y.; NG, H. Y. Anaerobic treatment of pharmaceutical wastewater: A critical review. **Bioresource Technology**, v. 245, p. 1238–1244, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960852417314645>>. Acesso em: 03 jun. 2022.

SHILLITOE, R.; MASON, P.; SMITH, F. Primary pharmaceutical production. In: BENNETT, B.; GRAHAM, C. **Pharmaceutical production: an engineering guide**. Rugby: Institution of Chemical Engineers, 2003. cap. 5, p. 75-110.

SNOW, R. H. Size reduction and size enlargement. In: PERRY, R. H.; CHILTON, C. H. **Perry's Chemical Engineers**. 7 ed. New York: McGraw-Hill, 1997. cap. 20.

SURESH, P. *et al.* A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. **Chemical Engineering Journal**, v. 328, p. 785–815, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138589471731238X>>. Acesso em: 14 mar. 2022.

TAN, B. X. *et al.* Advances in wet granulation of modern drugs. In: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 4 ed. Boca Raton: CRC Press, 2021. cap. 9. p. 283-306.

TODARO, C. L. Centrifugation. In: VOGEL, H. C.; TODARO, C. I. **Fermentation and biochemical engineering handbook**. 2. ed. New Jersey: Noyes Publications, 1996. cap. 12. p. 558-589.

TUNG, H. Industrial perspectives of pharmaceutical crystallization. **Organic Process Research & Development**, v. 17, p. 445-454, nov. 2012. Disponível em: <<https://pubs-acsc-org.ez26.periodicos.capes.gov.br/doi/pdf/10.1021/op3002323>>. Acesso em: 11 abr. 2022.

UNITED NATIONS. **World population ageing 2020 highlights: ten key messages**. Department of Economic and Social Affairs, 2020. Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Sep/un_pop_2020_pf_ageing_10_key_messages.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2022.

VOGLER, M. et al. As boas práticas de fabricação de medicamentos e suas determinantes. **Revista Visa em debate**, v. 5, n. 2, p. 34-41, 2017. Disponível em: <<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/918/388>>. Acesso em: 12 maio. 2022.

WHO. **China country assessment report on ageing and health**. Geneva, 2015. 52 p. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241509312>>. Acesso em: 20 jun. 2022.

WHO. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: Main principles. **WHO Technical Report Series**, n. 986, 2014. Annex 2. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/trs986annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62_1&download=true>. Acesso em: 15 maio. 2022.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **Global Innovation Index**. 12. ed., Geneva, 2019. Disponível em: <https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_gii_2019.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2022.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION. **Global Innovation Index**. 14. ed. Geneva, 2021. Disponível em: <<https://www.globalinnovationindex.org/gii-2021-report#>>. Acesso em: 23 jan. 2022.