



LEZY FELIPE FIRMINO

**ASSUNTOS REGULATÓRIOS NO CONTEXTO DA
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

LAVRAS – MG

2023

LEZY FELIPE FIRMINO

**ASSUNTOS REGULATÓRIOS NO CONTEXTO DA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

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

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

**LAVRAS – MG
2023**

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

Firmino, Lezy Felipe.

Assuntos Regulatórios no Contexto da Indústria Farmacêutica /
Lezy Felipe Firmino. - 2023.

60 p. : il.

Orientador(a): Natália Maira Braga Oliveira.

TCC (graduação) - Universidade Federal de Lavras, 2023.
Bibliografia.

1. Setor farmacêutico. 2. Processo produtivo de medicamentos.
3. Regulamentação de registro e pós-registro. I. Oliveira, Natália
Maira Braga. II. Título.

LEZY FELIPE FIRMINO

**ASSUNTOS REGULATÓRIOS NO CONTEXTO DA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA**

**REGULATORY AFFAIRS IN THE CONTEXT OF
PHARMACEUTICAL INDUSTRY**

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 24 de julho de 2023.
Prof.^a Dr.^a Natália Maira Braga Oliveira - UFLA
Prof. Dr. Nathan Sombra Evangelista - UFLA
Jéssica Faria Mesquita - UFSJ

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

**LAVRAS – MG
2023**

RESUMO

As indústrias farmacêuticas passaram por grandes mudanças no decorrer dos anos, tanto em suas etapas de fabricação quanto nos insumos utilizados. A produção de medicamentos inicialmente realizada por meio da extração de substâncias de origem natural foi sendo substituída pelo processamento de produtos químicos sintéticos. Sendo assim, o presente trabalho buscou revisar os marcos importantes na história do setor farmacêutico, o processo de fabricação de medicamentos, a relevância de um sistema de qualidade, as atividades de desenvolvimento de produtos e, principalmente, como a regulamentação impacta na dinâmica da indústria, além do cenário econômico atual. Para isso, o estudo foi desenvolvido pelo método de revisão integrativa, usando como referência livros, teses e dissertações, assim como normas reguladoras e guias publicados por instituições governamentais e por outras fontes do segmento farmacêutico. O setor farmacêutico brasileiro se consolidou após a Segunda Guerra Mundial com a internacionalização das indústrias, mas com a implementação da Lei de Patentes, Lei dos Genéricos e a Lei de criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil, houve mudanças no posicionamento das indústrias nacionais. Na fabricação de medicamentos há de modo geral as etapas de pesagem, manipulação e embalagem, no entanto, a rota produtiva se diferencia entre as formas sólidas, semissólidas e líquidas. Tais operações de produção devem ser acompanhadas de um sistema de qualidade eficaz, objetivando cumprir com as especificações de segurança e eficácia. Porém, para a produção e comercialização de medicamentos, além de comprovar sua segurança e eficácia, é preciso evidenciar que todas as atividades de desenvolvimento desse produto são devidamente controladas e validadas, as quais são inspecionadas pela regulação sanitária mediante o processo de registro e pós-registro. A agência reguladora assegura, por meio de normas regulamentares e fiscalização, que penalidades sejam aplicadas ao descumprimento de fatores que coloquem em risco a saúde pública. No mais, a indústria farmacêutica vem apresentando um crescimento na quantidade de vendas e conquistando posições significativas no *ranking* do panorama mundial, tanto em faturamento quanto em pedidos de patentes e de países com participação em estudos clínicos. Apesar de esses dados mostrarem um cenário favorável, o aumento no gasto com importação de insumos e produtos farmacêuticos e quantidades baixas de pesquisas são desafios a serem superados pelas empresas nacionais.

Palavras-chave: Setor farmacêutico. Processo produtivo de medicamentos. Regulamentação de registro e pós-registro. Sistema de qualidade farmacêutica.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Formas farmacêuticas no estado sólido (a), líquido (b) e semissólido (c).	10
Figura 2 – Fluxograma das etapas de fabricação de formas farmacêuticas sólidas.	11
Figura 3 – Misturadores de pós: em V (a) e de Bin (b).	12
Figura 4 – Ilustração externa (a) e interna (b) de um moinho e malhas de tamisação (c).	12
Figura 5 – Misturador de alto cisalhamento (a) e granulador de leito fluidizado (b).	14
Figura 6 – Rolo compactador utilizado no processo de granulação a seco.	16
Figura 7 – Matrizes e punções de diferentes formas e tamanhos utilizados na produção de comprimidos.	17
Figura 8 – Mecanismo básico do processo de compressão em máquina de comprimir: alimentação (1), compactação (2), ejeção (3), expulsão (4) e realimentação (5).	18
Figura 9 – Comprimidos simples (a) e comprimidos revestidos (b).	19
Figura 10 – Equipamento utilizado no processo de revestimento.	20
Figura 11 – Etapas de fabricação de formas farmacêuticas semissólidas.	21
Figura 12 – Etapas de fabricação de formas farmacêuticas líquidas.	22
Figura 13 – Diferentes tipos de embalagens primárias (a) e secundárias (b).	22
Figura 14 – Fluxograma do sistema de qualidade farmacêutica.	26
Figura 15 – Etapas de desenvolvimento de novos produtos.	27
Figura 16 – Fases dos ensaios pré-clínicos e clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos.	31
Figura 17 – Etapas de desenvolvimento de produtos similares e genéricos.	35
Figura 18 – Requisitos regulatórios para registro de medicamentos.	36
Figura 19 – Faturamento do mercado farmacêutico brasileiro.	46
Figura 20 – Balança comercial do mercado farmacêutico brasileiro entre 2011 e 2021.	49
Figura 21 – Gastos com as importações de vacinas e seus IFA no Brasil.	50
Figura 22 – Pedidos de patentes do mercado mundial: 10 principais empresas.	51
Figura 23 – Participação do Brasil e posição no <i>ranking</i> global em estudos clínicos.	51
Quadro 1 – <i>Ranking</i> (RK) das indústrias farmacêuticas no varejo brasileiro.	47
Quadro 2 – <i>Ranking</i> (RK) do mercado farmacêutico mundial.	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	METODOLOGIA	8
3	FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS	10
3.1.	Sólidos	11
3.1.1.	Mistura e tamisação	11
3.1.2.	Granulação	13
3.1.3.	Compressão	16
3.1.4.	Revestimento	19
3.2.	Semissólidos	20
3.3.	Líquidos	21
3.4.	Embalagem	22
4	QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	24
5	DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS	27
5.1.	Novos produtos	27
5.1.1.	Formulação inicial	28
5.1.2.	Lotes pilotos	29
5.1.3.	Comprovação de eficácia e segurança	29
5.1.4.	Etapas de registro	32
5.2.	Produtos similares e Genéricos	33
6	REGULAMENTAÇÃO	37
6.1.	Registro	39
6.2.	Pós-registro	42
7	ASPECTOS ECONÔMICOS	46
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

Inicialmente, a indústria farmacêutica se restringia à manipulação de substâncias de origem animal e vegetal e, especificamente no caso da indústria farmacêutica brasileira, dependia de insumos advindos de outros países. A produção local reduzida tinha como principais etapas de desenvolvimento a separação e purificação de produtos extraídos de plantas ou animais. Posteriormente, os medicamentos extraídos de produtos naturais foram sendo substituídos por medicamentos originados de produtos químicos sintéticos, o que demandava crescente base científica e dispêndios em Pesquisa e Desenvolvimento (BASTOS, 2005).

As empresas pioneiras localizavam-se na Alemanha, Suíça e EUA, países nos quais o desenvolvimento de novos produtos estava concentrado, o que conseqüentemente levava tais empresas a desfrutarem de uma posição privilegiada de poder de monopólio. No entanto, a indústria farmacêutica nacional intensificou sua produção de medicamentos durante a Segunda Guerra Mundial, em virtude das restrições à importação, devido ao envolvimento de países exportadores no conflito, porém, grande parte das matérias-primas e bens de capital continuavam sendo adquiridos de empresas de outras nações, principalmente das norte-americanas (PRADO, 2011).

De acordo com Prado (2011), após a Segunda Guerra Mundial algumas empresas estrangeiras passaram a produzir no país e, a partir de 1950, esse processo de internacionalização da indústria farmacêutica brasileira se consolidou. Entretanto, as subsidiárias, que visavam apenas atender o mercado interno, mantinham apenas as etapas mais simples do processo produtivo, sendo que a atividade de Pesquisa e Desenvolvimento e a fabricação de farmoquímicos permaneciam nas matrizes das corporações transnacionais. Assim, as empresas nacionais fundamentaram-se sobre uma base frágil de conhecimento técnico e não acompanharam a evolução dos grandes laboratórios mundiais.

Desde então as indústrias transnacionais tem dominam o mercado no Brasil. Porém, no decorrer dos anos houve mudanças importantes, como a implementação da Lei de Patentes a partir de 1997 e a aprovação da Lei dos Genéricos em 1999, em que o mercado farmacêutico brasileiro começou a ter um formato diferente ao lado dos conglomerados transnacionais, conseguindo ocupar uma parcela maior desse mercado (SANTOS; FERREIRA, 2012).

Outro marco importante no setor foi a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ainda em 1999, por meio da Lei 9.782, a qual intensificou a fiscalização do controle de qualidade dos medicamentos, a regulamentação de toda cadeia farmacêutica e o

monitoramento dos preços de produtos para saúde (PRADO, 2011). A Anvisa tem a competência, dentre outras, de estabelecer normas, conceder o registro de medicamentos no país, assim como atuar e aplicar penalidades previstas em Lei (BRASIL, 1999a). Logo, para que algum medicamento, inclusive os importados, seja industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo, deve ser previamente avaliado pela Anvisa, de acordo com os requisitos legais.

O procedimento geral do registro de produtos farmacêuticos conta com três etapas. A etapa de pré-registro, que são as medidas antecedentes ao protocolo da solicitação de registro, como os ensaios clínicos prévios no caso de medicamentos novos. A etapa de registro corresponde à organização de um conjunto de documentos contendo informações técnico-científicas detalhadas que comprovem a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, além de certificações de boas práticas e licenças de funcionamento e operação da empresa. E, por fim, a etapa de pós-registro, que são as ações obrigatórias a serem tomadas após o registro, ou seja, qualquer inclusão e/ou alteração a ser realizada nos dados apresentados na documentação de registro deverá ser tratada como pós-registro (AITH; DALLARI, 2014; MARCHETTI, 2015).

Logo, o registro de medicamentos está entre os instrumentos mais importantes do controle sanitário e da regulação oficial, visto que contém informações detalhadas sobre o medicamento, processo produtivo e matérias-primas utilizadas, como por exemplo a rota de síntese do insumo farmacêutico ativo (IFA), solventes utilizados, fornecedores, métodos analíticos validados, dentre outros. Desse modo, por meio da avaliação dessas informações pelo órgão regulador, é possível garantir que só sejam comercializados produtos eficazes e seguros (MARCHETTI, 2017; SAID, 2004).

Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo apresentar aspectos conjunturais relevantes do setor farmacêutico, como história, economia e desenvolvimento de novos medicamentos, bem como apresentar o fluxograma de fabricação de medicamentos e a importância de garantir a qualidade dos processos e dos produtos, de modo a cumprir com os requisitos estabelecidos em seu registro. Ademais, o trabalho visou, em destaque, abordar o impacto da regulamentação na dinâmica da indústria farmacêutica. E, no mais, objetivou-se que as informações aqui dispostas possam ser utilizadas como referência para trabalhos futuros e servir como fonte para aqueles que queiram adquirir conhecimentos gerais sobre a indústria farmacêutica, o processo produtivo e as etapas de registro dos produtos farmacêuticos.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido como uma revisão bibliográfica, utilizando o método específico de revisão integrativa. Esse tipo de estudo caracteriza-se pela pesquisa, análise e uso de documentos de domínio científico como, por exemplo, livros, teses, dissertações e artigos científicos, ou seja, a pesquisa bibliográfica é realizada por meio de fontes secundárias, em que autores consultados contribuem com informações sobre um determinado tema. Tal método também se caracteriza pela associação dos resultados, conceitos e ideias provenientes das pesquisas de forma sistemática e ordenada. Logo, objetivou-se neste trabalho traçar uma análise e seleção com base nos conhecimentos já explicitados em pesquisas anteriores, e outras fontes informativas sobre assuntos regulatórios no contexto da indústria farmacêutica, como um processo químico industrial de expressiva relevância, e com isso realizar a síntese desses dados já publicados, contribuindo com o ordenamento e a seleção dessas informações no contexto da Engenharia Química, pautados nos resultados já disponíveis em literatura.

Assim, inicialmente foram selecionadas e analisadas publicações disponibilizadas em sistemas de base de dados de pesquisas científicas como Scielo, Google Acadêmico e Portal Periódico Capes, nos quais se encontra diversos artigos científicos, dissertações, teses, monografias e livros, bem como trabalhos de conclusão de curso sobre temas correlacionados, já desenvolvidos inclusive por discentes da Universidade Federal de Lavras. Além dessas fontes, foram utilizados guias específicos e legislações vigentes, que estão disponíveis em banco de dados oficiais e portais do segmento farmacêutico, como sites das Agências Reguladoras, Ministérios, Secretarias e Sindicatos. Tais informações levantadas serviram, para familiarização com o assunto e delimitação dos tópicos discutidos no trabalho.

Ademais, foi utilizado como base, principalmente para o conhecimento do fluxo produtivo da fabricação de medicamentos e da dinâmica dos processos internos de regulamentação e controle de qualidade, documentos e conteúdos de empresas do setor farmacêutico.

Portanto, o trabalho foi elaborado com base em uma abrangente pesquisa de referências, de modo a reunir diversas informações existentes e relevantes sobre o tema e cumprir com o objetivo do trabalho. Dessa forma, o estudo apresenta-se como uma fonte de informação ao público envolvido na área farmacêutica e a alunos e profissionais da Engenharia Química que se interessam em adquirir conhecimento sobre esse segmento industrial, por meio da exposição histórica e da relevância econômica da indústria

farmacêutica, do processo de fabricação dos medicamentos, considerando também o desenvolvimento de novos produtos, do controle de qualidade desse processo e, principalmente, da regulamentação do setor.

3 FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A fabricação é definida como todas as etapas que fazem parte do processo de preparação de um determinado medicamento, incluindo as de aquisição de materiais e insumos, produção, controle de qualidade, liberação, armazenamento, expedição de produtos acabados e os controles relacionados (BRASIL, 2022b). Desse modo, serão descritas as principais etapas presentes nas indústrias farmacêuticas.

Após a aquisição das matérias-primas, na etapa de pesagem, realiza-se a separação e fracionamento desses insumos. Inicialmente, ocorre a separação dos recipientes de armazenamento das matérias-primas utilizadas na produção do medicamento, de acordo com a fórmula padrão definida no desenvolvimento do produto. Em seguida, todo o material é encaminhado para a sala de pesagem, na qual é feito seu fracionamento. Cada matéria-prima é pesada conforme a quantidade estabelecida para a formulação e posteriormente é lacrada, identificada e acondicionada separadamente, contendo apenas um lote separado, de modo a evitar a contaminação cruzada, para assim ser transferida ao setor produtivo. Para tal fim, faz-se necessário o uso de um conjunto de balanças, as quais podem ser integradas a sistemas controlados por computadores, para identificação e etiquetagem dos materiais. A quantidade de matéria-prima pesada deve ser registrada e no momento do seu recebimento na área produtiva deve ser efetuada uma conferência das embalagens, de modo a verificar se elas se encontram devidamente identificadas e íntegras. Esse procedimento é comum à produção de medicamentos sólidos, líquidos e semissólidos.

Figura 1 – Formas farmacêuticas no estado sólido (a), líquido (b) e semissólido (c).



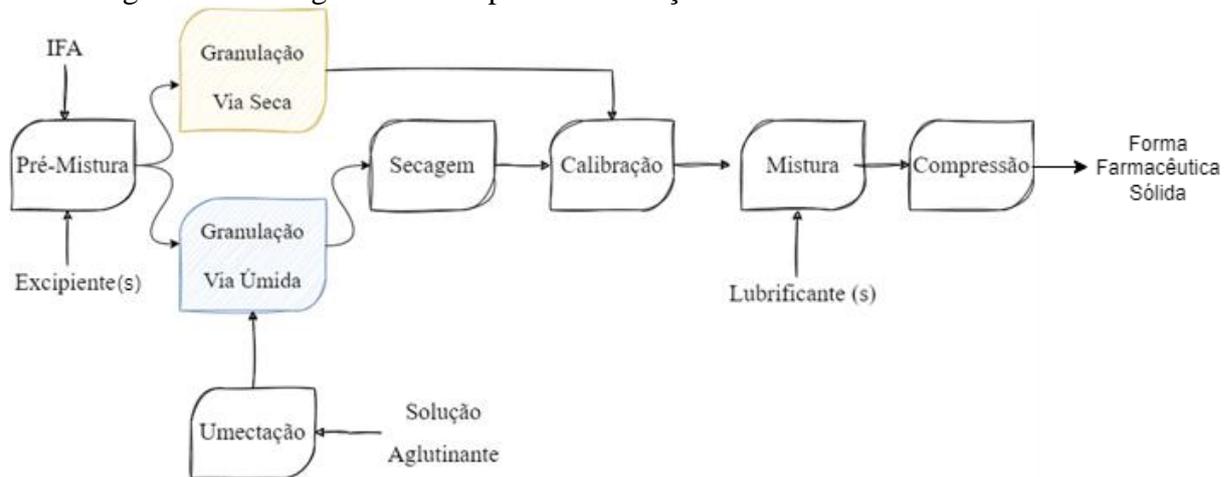
Fonte: Teles (2022); EADPLUS (2017); Engenérico (2012).

As demais etapas que compõem a fabricação de tais formas farmacêuticas serão explicitadas nas subseções a seguir.

3.1. Sólidos

Dentre as diferentes formas farmacêuticas de medicamentos existentes, os comprimidos são os que possuem maior estabilidade, permitindo assim um fácil manuseio e transporte. No seu processo de fabricação, há diversos fatores que podem influenciar, como os equipamentos utilizados, as matérias-primas empregadas, bem como a ordem de adição, o tempo de mistura, granulação e/ou secagem, o tamanho definido para as malhas, umidade, força de compressão, entre outros. Adiante será explicitada cada uma das operações físicas que compõem a fabricação das formas farmacêuticas sólidas, conforme demonstradas na Figura 2.

Figura 2 – Fluxograma das etapas de fabricação de formas farmacêuticas sólidas.



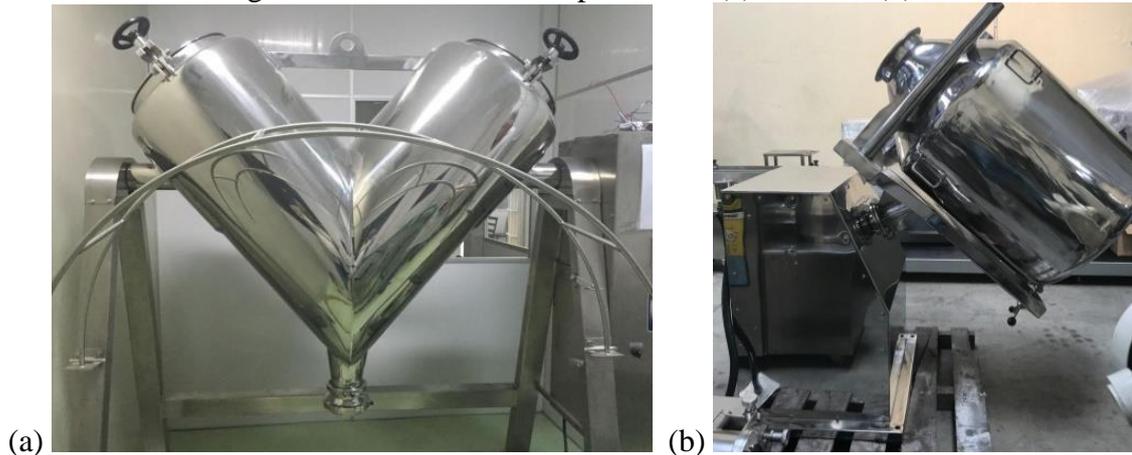
Fonte: Da autora (2023).

3.1.1. Mistura e tamisação

Geralmente, nas indústrias farmacêuticas, após a pesagem, tem-se a etapa que consiste na mistura do IFA com os demais excipientes (substâncias que não influenciam na eficácia do medicamento e servem apenas para a constituição do comprimido) que compõem a formulação do medicamento. Na etapa de mistura, quantidades específicas das matérias-primas separadas e fracionadas na pesagem são mantidas sob agitação em um misturador de pós, até a obtenção de uma mistura homogênea (FIGURA 3). Logo, para garantir que os diversos pós constituintes da mistura se distribuam de maneira uniforme, evitando variação de composição nos comprimidos, fatores como a ordem de adição dos componentes da formulação no misturador, o tempo de mistura, a velocidade de rotação do equipamento, bem

como as características físicas dos sólidos (granulometria e morfologia), são previamente avaliados, no controle das matérias primas e no desenvolvimento do medicamento. Além do mais, anteriormente à mistura, é feita a tamisação das matérias-primas, em moinho equipado com malha de tamanho definido e velocidade estipulada, como ilustrado na Figura 4 (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013; GUILHERME, 2015).

Figura 3 – Misturadores de pós: em V (a) e de Bin (b).



Fonte: W.F.A Máquinas e Equipamentos (2023a; 2023b).

Figura 4 – Ilustração externa (a) e interna (b) de um moinho e malhas de tamisação (c).



Fonte: Medicaexpo (2023a).

3.1.2. Granulação

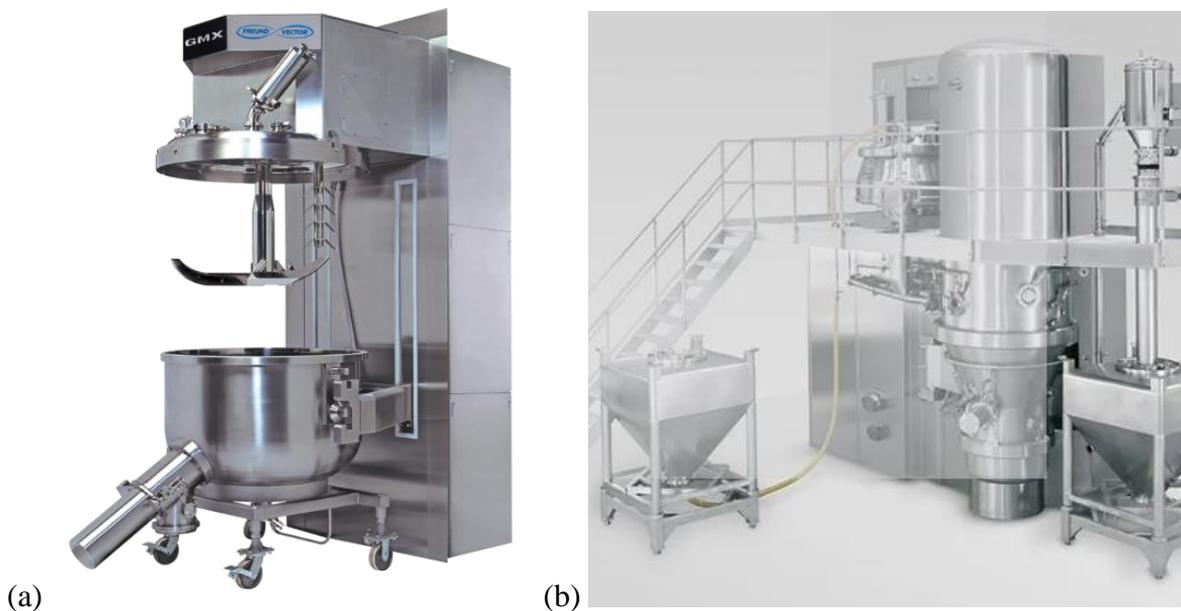
A granulação tem como objetivo transformar partículas de pós, cristalinos ou amorfos, em agregados sólidos constituídos por partículas maiores. Tal processo é amplamente utilizado na indústria farmacêutica para aglomerar a mistura do IFA e excipientes. Estes agregados, denominados granulados, representam um produto intermediário fundamental na formulação de formas farmacêuticas sólidas e, em comparação com uma simples mistura de pós, tem como vantagem sua maior densidade, facilidade de escoamento, melhor compressibilidade, melhor conservação da homogeneidade e resistência mecânica (MORIN; BRIENS, 2014; SILVA, 2019).

As metodologias de granulação se diferenciam principalmente nas técnicas e equipamentos utilizados e, usualmente, o processo pode ser realizado por via úmida ou por via seca. A diferença entre eles está que, na via úmida, há a adição de um líquido de umedecimento aos pós, o aglutinante, podendo ser água ou outros solventes orgânicos voláteis. Além do mais, este líquido pode ser adicionado puro ou com outras substâncias aglutinantes, a depender da sua compatibilidade com o produto a granular e das propriedades dos grânulos que se deseja obter, visto que tem influência direta sobre fatores como friabilidade, escoamento, densidade, porosidade e distribuição do tamanho de partículas (GUILHERME, 2015).

Na granulação por via úmida realiza-se a umectação da mistura de pós por meio da adição do aglutinante, que gera a aglomeração das pequenas partículas dando origem a partículas de maiores dimensões. Esta etapa desempenha um papel importante na granulação, visto que se determina a composição das pontes líquidas que se formam entre as partículas. Ademais, a solução aglutinante deve ser adicionada com a mistura em constante agitação, e deve ser atóxica e volátil, possibilitando uma fácil remoção após a secagem. Este procedimento tem por objetivo homogeneizar o líquido junto à mistura de pós, para obtenção de uma massa final coesa e úmida. Logo, a velocidade e o tempo de mistura são parâmetros significativos, pois devem ser controlados para evitar um aumento da temperatura do produto, ou que este fique muito molhado e ocasione a formação de uma pasta. Assim sendo, no procedimento seguinte, a massa final, composta por partículas de maiores tamanhos passa através de uma placa perfurada denominada malha, a qual possui tamanho definido pelo tipo de grânulo que se deseja obter, e, por último, é conduzida a um processo de secagem (SILVA, 2019).

O processo por via úmida pode ocorrer em misturadores de alto cisalhamento (*high shear*) ou em granuladores de leito fluidizado (FIGURA 5). De acordo com Silva (2019), na granulação de alto cisalhamento ou alta velocidade, as hélices do granulador mantêm a agitação da mistura de pós em um recipiente fechado, e o líquido ou a solução aglutinante é acrescentada por uma abertura presente na tampa do equipamento, em que a ação das lâminas rotatórias promove a mistura destes. Ainda, o triturador do equipamento é acionado após a formação da massa úmida, com a função de fragmentá-la, para a produção de um leito de material granular e mais homogêneo. Sendo assim, nota-se que as forças proporcionadas pelas hélices de agitação e pelo triturador influenciam diretamente na aglomeração e coesão das partículas e no tamanho do granulado. Desse modo, a velocidade do granulador, números de rotações do triturador, bem como o tempo de mistura e o tempo de granulação, são parâmetros importantes desta etapa. Assim que formado, o granulado é descarregado sobre um tamis de malha apropriada, com o intuito de calibrar os grânulos e, em seguida, são transferidos para a etapa de secagem, na qual geralmente se utiliza um secador de leito fluidizado, uma vez que resulta em granulados mais finos, devido ao atrito deles entre si no equipamento.

Figura 5 – Misturador de alto cisalhamento (a) e granulador de leito fluidizado (b).



Fonte: Freund Vector (2023); Medicaexpo (2023b).

Em algumas plantas produtivas, o leito fluidizado é usado somente no processo de secagem, como mencionado anteriormente, mas também frequentemente é aplicado para realizar a etapa de granulação por completo: mistura, granulação em si e secagem. A principal vantagem deste último caso é justamente combinar as várias etapas de manipulação no mesmo

equipamento, e uma desvantagem seria a dificuldade de controle do processo, se comparado ao outro cenário, sendo, portanto, a escolha resultante de avaliações particulares, dadas as complexidades inerentes envolvidas na fabricação de cada fármaco.

Na granulação em leito fluidizado, uma corrente de ar filtrado é injetada no sentido ascendente, para misturar e fluidizar as partículas da mistura de pós, visto que a velocidade do ar permite o livre movimento delas. Tal processo é acompanhado da aspersão da solução aglutinante sobre a mistura de pós. O ar normalmente é aquecido antes do início do processo e seu fluxo é determinado e controlado em função da massa dos componentes. Posteriormente, o granulado úmido formado permanece no equipamento para que ocorra a secagem por meio do fluxo de ar (SILVA, 2019). Nessa etapa, a determinação da umidade é um parâmetro imprescindível, uma vez que o tempo de secagem irá depender da umidade do granulado atingir um valor estabelecido, ou dentro de uma faixa definida. Logo, após aprovação no teste de umidade, inicia-se a etapa de resfriamento e, por fim, os grânulos passam por um tamis de malha adequada ao tamanho de partículas desejado.

Já na granulação por via seca, o processo de aglomeração das pequenas partículas ocorre sem o uso de um líquido ou solução líquida. Desse modo, este método é comumente empregado nos casos em que os insumos são sensíveis à umidade e ao calor ou não possuem uma boa compressibilidade. Basicamente, a formação dos grânulos acontece por meio de uma alta pressão exercida sobre as partículas de pó, de tal forma que essa força será responsável pela coesão das partículas. Conforme Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), a granulação a seco pode ser realizada de dois modos, usando um rolo compactador ou máquinas de compressão. No rolo compactador, conforme exemplificado na Figura 6, também denominado de rolo compressor ou cilindro compactador, as pequenas partículas de pó advindas da mistura do IFA com os excipientes são processadas formando lâminas densas, por meio da passagem forçada entre dois rolos rotatórios de superfície lisa. Ainda, os rolos de compactação podem apresentar endentações ou enrugamentos em sua superfície, de modo a permitir uma compactação em formas e texturas diferentes. Já o outro modo alternativo consiste na compressão da mistura de pós em uma máquina de comprimir de elevada pressão. Assim, a mistura constituída por pequenas partículas transforma-se em grandes peças planas ou compactas, a depender das características físicas do pó. Por fim, o material compactado resultante de ambos os procedimentos segue para a etapa de moagem, na qual ocorre a redução do material e, posteriormente, passa por um tamis de malha definida, na qual são obtidos granulados de tamanho uniforme.

Figura 6 – Rolo compactador utilizado no processo de granulação a seco.



Fonte: Yenchen (2023).

Contudo, as indústrias farmacêuticas costumam incluir ainda a etapa de lubrificação nos dois métodos (via úmida e via seca), na qual acontece a adição de um lubrificante, de modo a facilitar a compressão do material granulado (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Apesar da diferença supracitada entre as duas vias de granulação, ambas possuem a mesma finalidade de melhorar a fluidez da mistura, dissolução e compressibilidade. Logo, após a formação dos grânulos finais, ocorre a etapa de compressão, que será detalhada logo em seguida.

3.1.3. Compressão

O granulado obtido na etapa anterior é comprimido em máquinas denominadas compressoras, as quais são compostas por matrizes e punções de diferentes formatos e tamanhos, como ilustra a Figura 7, que definem as formas e dimensões dos comprimidos e atuam a partir de uma grande pressão realizada sobre o material para sua compactação.

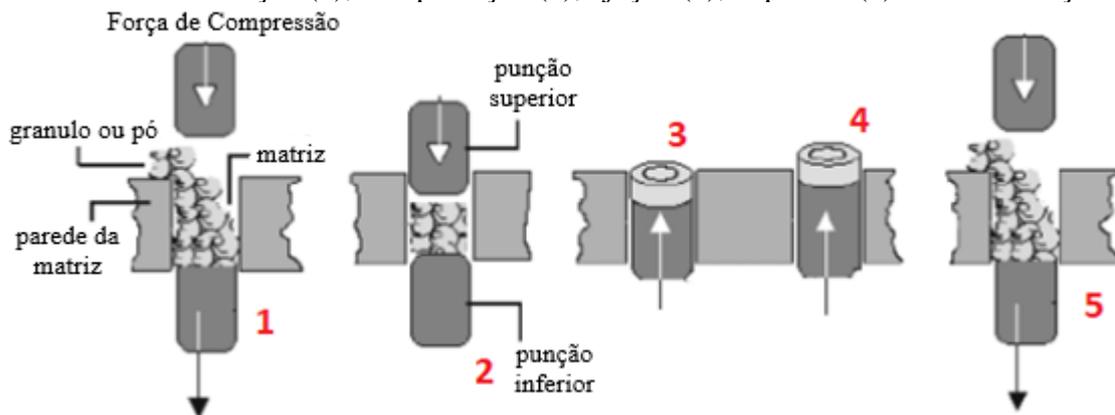
Figura 7 – Matrizes e punções de diferentes formas e tamanhos utilizados na produção de comprimidos.



Fonte: Lemaq (2019).

A força exercida entre as duas punções, aplicada a uma quantidade de pó inserida dentro da matriz, é responsável por gerar as ligações entre as partículas. O procedimento de compressão pode ser ainda subdividido em alimentação, compactação, ejeção e expulsão (FIGURA 8). Inicialmente, quando o punção inferior desce, é feita a alimentação da matriz através de um fluxo gravitacional, preenchendo a câmara de compressão com os grânulos. Depois, com o punção inferior imóvel, o punção superior realiza o movimento de descida, de modo a compactar o material particulado até a formação do comprimido. Em seguida, o punção superior retorna a sua posição inicial, à medida que o punção inferior sobe em direção ao nível superior da matriz e o comprimido é ejetado. Por fim, o alimentador move-se sobre a matriz e empurra os comprimidos, que caem em um recipiente coletor. O punção inferior então retorna para sua posição e inicia uma nova alimentação dos grânulos na matriz para repetir o processo (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Figura 8 – Mecanismo básico do processo de compressão em máquina de comprimir: alimentação (1), compactação (2), ejeção (3), expulsão (4) e realimentação (5).

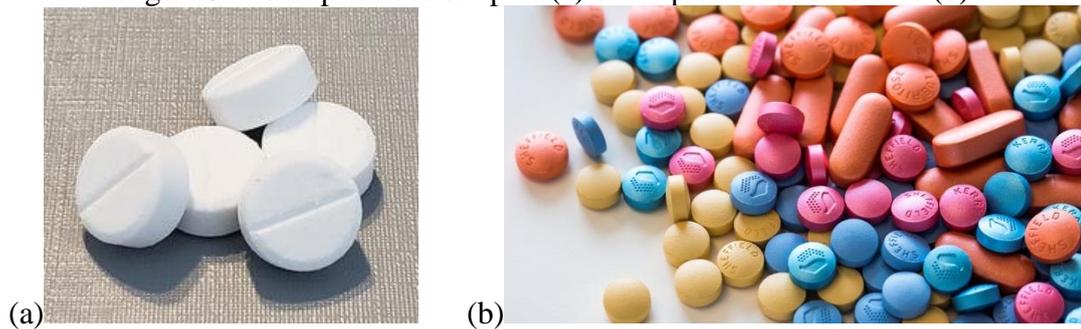


Fonte: Adaptado de Villanova (2008).

A compressão influencia diretamente em alguns critérios de qualidade essenciais para a produção de um comprimido. Dessa forma, o peso médio, o peso individual, a friabilidade, o diâmetro, a espessura, a dureza e o tempo de desintegração são parâmetros importantes de serem acompanhados durante o processo. Em vista disso, no início da compressão são feitas análises em amostras de comprimidos para estimar tais variáveis e, somente após aprovação dos resultados, conforme especificações pré-estabelecidas, que ocorre a liberação para seguir com o processo. Além do mais, durante toda a etapa, é realizado o controle, de modo a avaliar constantemente tais parâmetros.

Comprimidos simples (FIGURA 9a) podem ser obtidos ao final da etapa de compressão, seguindo posteriormente para embalagem, os quais podem apresentar diferentes características físicas, a depender da matriz e punções escolhidas. Esses comprimidos podem ser redondos, oblongos ou únicos na forma, grossos ou finos, grandes ou pequenos em diâmetro, planos ou convexos, não sulcados ou sulcados para divisão em duas, três ou quatro partes, gravados ou impressos com um símbolo e/ou código de identificação, coloridos ou não e apresentar uma, duas ou três camadas. Contudo, alguns fármacos podem ser suscetíveis à degradação e, por isso, os comprimidos formados são revestidos (FIGURA 9b), conforme etapa descrita em seguida. (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Figura 9 – Comprimidos simples (a) e comprimidos revestidos (b).



Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2022); Calligaris (2019).

3.1.4. Revestimento

O revestimento consiste no recobrimento da forma farmacêutica sólida a fim de evitar a degradação do IFA, ou seja, protegê-la contra a decomposição pelo oxigênio atmosférico ou pela umidade, bem como fornece um perfil de liberação desejável, mascarar o sabor ou o odor ou por finalidades estéticas. Com isso, após a compressão, os comprimidos podem ser revestidos com diferentes materiais. O revestimento de açúcar tem água como solvente, formando uma espessa cobertura ao redor do comprimido. Sendo assim, esse revestimento é hidrossolúvel e dissolve-se rapidamente após a ingestão, mas geralmente começa a romper-se no estômago. Já o revestimento com filmes forma uma película fina de polímeros ao redor dos comprimidos, cujo material é selecionado para romper no local adequado do trato gastrointestinal. O revestimento entérico, por sua vez, é desenvolvido para passar intacto pelo estômago e alcançar o intestino, local em que se desintegra; sendo a goma laca farmacêutica e o acetofalato de polivinila exemplos de materiais usados nesse tipo de revestimento. E o revestimento com gelatina, consiste em um comprimido na forma de cápsula, de fácil ingestão. Ainda, alguns revestimentos insolúveis em água podem ser utilizados para retardar a liberação do fármaco no trato gastrointestinal (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O processo de revestimento propriamente dito consiste primeiro no preparo da suspensão de revestimento, a qual deve formar uma mistura homogênea, sem grupos. Em seguida, ocorre a transferência dos comprimidos para o equipamento, o aquecimento da revestidora e posterior aplicação da suspensão de revestimento, de maneira a obter uma completa cobertura. Enfim, segue para a secagem e o resfriamento do comprimido revestido. Nesta etapa, a vazão volumétrica do ar, sua temperatura e o tempo e velocidade de agitação da suspensão são parâmetros importantes a serem acompanhados, para que se mantenham dentro de valores que resultem em um bom funcionamento do processo, gerando assim um

revestimento com alta qualidade. Além do mais, é fundamental realizar o controle na etapa do revestimento, a fim de avaliar critérios de qualidade como o peso médio, espessura, diâmetro, friabilidade e desintegração do comprimido revestido. A seguir, a Figura 10 representa um exemplo de máquina revestidora utilizada na indústria farmacêutica.

Figura 10 – Equipamento utilizado no processo de revestimento.



Fonte: Medicalexpo (2023c).

3.2. Semissólidos

De acordo com Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), os medicamentos nas formas farmacêuticas semissólidas, como pomadas, cremes e géis, consistem em preparações que são empregadas conforme os efeitos terapêuticos que o ativo possui. Essas preparações podem ser não medicamentosas, as quais são utilizadas em razão da sua ação protetora ou emoliente. Assim como também podem ser preparações tópicas, sendo aplicadas com o intuito de proporcionar ação local ou absorção percutânea, em que o fármaco é liberado através da pele para a circulação geral, a fim de obter tratamento de alterações não locais.

A produção dessa forma farmacêutica ocorre geralmente pelos métodos de incorporação ou fusão, ou seja, por mistura direta ou com uso de calor, a depender principalmente da natureza de seus componentes. Assim, após passarem pela pesagem, conforme descrita anteriormente, as matérias-primas no processo de incorporação são misturadas em tanques de agitação e homogeneização para obtenção de uma mistura uniforme. Já no processo de fusão, toda ou parte das matérias-primas são combinadas e

fundidas e, posteriormente, são mantidas sob agitação constante até o resfriamento e a solidificação parcial, por meio do uso de tanques de dupla camisa com aquecimento a vapor. Neste método, os componentes termolábeis e voláteis da formulação são adicionados quando a temperatura da mistura se encontra baixa, de maneira a não ocorrer decomposição ou volatilização deles. Logo, depois da homogeneização da mistura, a massa formada passa por moinhos de rolos, para que o semissólido adquira uma textura mais uniforme e lisa. Por fim, mediante aprovação do medicamento nas análises realizadas para o controle de qualidade, ele segue para etapa de embalagem (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A seguir, a Figura 11 ilustra as etapas básicas que compõem a produção dos semissólidos.

Figura 11 – Etapas de fabricação de formas farmacêuticas semissólidas.



Fonte: Da autora (2023).

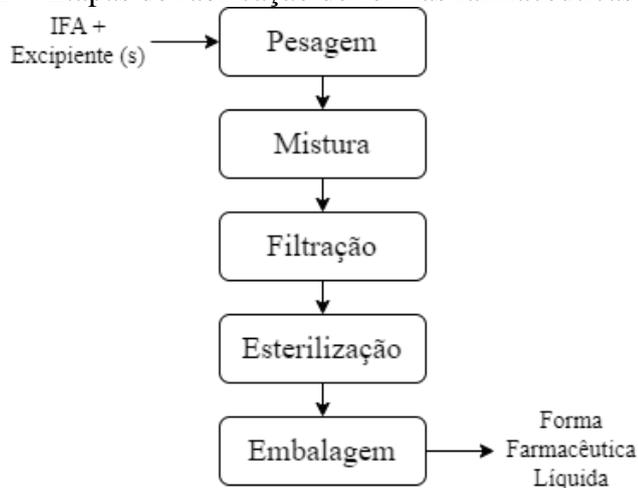
3.3. Líquidos

As soluções são preparações líquidas, constituídas por uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em um solvente adequado, ou em uma mistura de solventes mutuamente miscíveis, as quais podem ser aplicadas para uso oral, oftálmico ou tópico. Neste tipo de forma farmacêutica, a solubilidade e estabilidade do soluto em relação ao solvente, ou sistema solvente, são parâmetros importantes de serem avaliados no desenvolvimento da formulação, assim como a combinação entre o insumo ativo e excipientes, para garantir a não ocorrência de interações químicas e físicas que possam afetar o efeito terapêutico ou estabilidade do produto (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A produção dessas soluções se inicia com a pesagem das matérias-primas e segue para as etapas de mistura dos componentes separados e fracionados, filtração e esterilização da solução final obtida, as quais são geralmente realizadas em tanques de mistura dotados de mecanismo de agitação, conforme apresentado na Figura 12 (NEVES, 2022). Além do mais, segundo Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), alguns insumos químicos presentes em determinados solventes requerem maior tempo para se dissolverem, com isso, para acelerar o

processo de dissolução, utiliza-se de técnicas como aplicação de calor, redução do tamanho de partícula do soluto, uso de agente solubilizante ou agitação intensa.

Figura 12 – Etapas de fabricação de formas farmacêuticas líquidas.

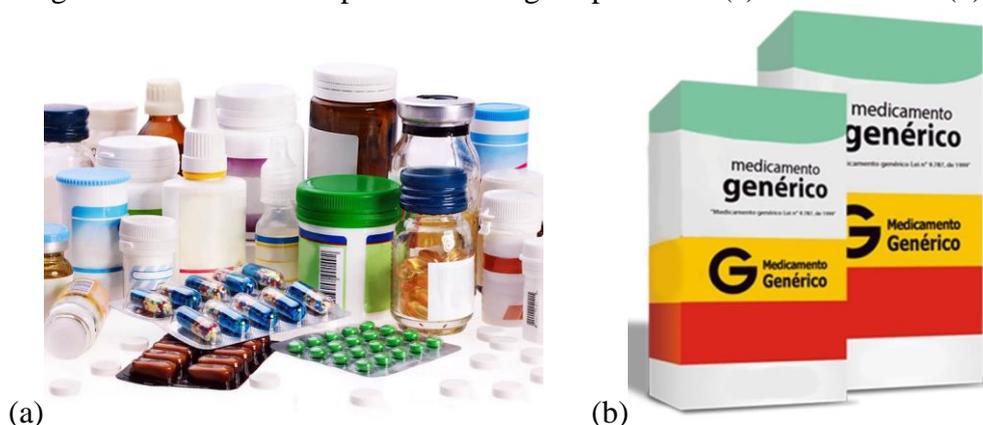


Fonte: Da autora (2023).

3.4. Embalagem

Segundo Brasil (2022c), a embalagem é um invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinada a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos. Ainda, as embalagens de produtos farmacêuticos são divididas em primária e secundária (FIGURA 13). A embalagem primária corresponde àquela que mantém contato direto com o medicamento e a embalagem secundária é externa, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias em seu interior.

Figura 13 – Diferentes tipos de embalagens primárias (a) e secundárias (b).



Fonte: IAP (2023); CRFMG (2018).

A funcionalidade da embalagem primária é proteger o medicamento contra fatores extrínsecos como, por exemplo, luz e umidade, os quais podem afetar sua estabilidade, mediante a degradação do produto. Além do mais, não deve haver qualquer interação entre o material de embalagem primária e o medicamento, de modo que não haja nenhuma alteração na concentração, na qualidade ou na pureza do produto acondicionado. Já a embalagem secundária promove a proteção do material de acondicionamento (embalagens primárias) das condições usuais de transporte, armazenamento e distribuição (LUCIO, 2013).

Tanto as embalagens primárias de medicamento quanto as secundárias podem ser constituídas dos mais diversos materiais, a depender da forma farmacêutica produzida e da conservação necessária no acondicionamento do fármaco. São considerados materiais de embalagem primária os blísteres, bisnagas, ampolas, frascos de vidro ou de plástico, tubos, entre outros, conforme ilustrados alguns exemplos na Figura 13 (a). Normalmente, os blísteres e frascos são bastante utilizados para embalar as formas farmacêuticas sólidas, já as ampolas são aplicadas no envasamento das líquidas e os semissólidos são embalados em bisnagas ou tubos. E são considerados materiais de embalagem secundária os cartuchos de cartolina, caixas de papelão, envelope, entre outros, nas quais acompanha a bula do medicamento, contendo instruções de uso e informações ao paciente (LUCIO, 2013).

4 QUALIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Visto que os medicamentos são importantes recursos de cuidado à saúde, é imprescindível que eles cumpram com as especificações básicas de segurança, eficácia e qualidade. A segurança está associada aos efeitos adversos indesejáveis que o medicamento possa vir a causar nos pacientes, já a eficácia está relacionada à farmacologia do medicamento, ou seja, se o efeito gerado pelo fármaco atende satisfatoriamente à condição para o qual é indicado e, por fim, a qualidade visa o controle do medicamento, englobando vários testes e ensaios. Dessa forma, a fabricação de medicamentos demanda que as empresas do setor farmacêutico se adequem às normas e procedimentos legais relacionados à garantia e ao controle de qualidade (ROCHA; GALENDE, 2014).

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 658, de 30 de março de 2022, as indústrias farmacêuticas autorizadas a desenvolver suas atividades de produção devem fabricar medicamentos de modo a garantir que cumpram com a finalidade pretendida, satisfaçam os requisitos do registro ou da autorização para uso em ensaio clínico, com o intuito de não colocar os pacientes em risco devido à segurança, qualidade ou eficácia inadequada. Contudo, para alcançar tal objetivo, deve ser implementado um sistema de qualidade que atenda aos critérios impostos pelas agências reguladoras em saúde, abrangendo as Boas Práticas de Fabricação e o Gerenciamento dos Riscos de Qualidade (BRASIL, 2022b).

No Brasil, a Anvisa determina os requisitos mínimos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) a serem avaliados em todas as operações envolvidas na fabricação dos medicamentos, que dizem respeito ao conjunto de normas obrigatórias, as quais estabelecem e padronizam procedimentos e conceitos de boa qualidade para produtos e processos. As BPF fazem parte do gerenciamento da qualidade, de forma a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade adequados. Com isso, as Boas Práticas de Fabricação estão relacionadas não somente à produção, mas também ao controle de qualidade (BRASIL, 2022b; ROCHA; GALENDE, 2014).

A produção corresponde a todas as atividades envolvidas na elaboração de um medicamento, isto é, o recebimento de matérias-primas, o processamento, a embalagem e a conclusão como um produto acabado. Contudo, as operações de produção devem ser conduzidas de acordo com procedimentos definidos, bem como devem atender aos princípios das Boas Práticas de Fabricação, para que sejam obtidos produtos com a qualidade apropriada e em conformidade com as autorizações de fabricação e com o registro. Sendo assim, para

reforçar as BPF e alcançar um alto padrão de qualidade na produção de medicamentos, as indústrias farmacêuticas realizam a validação de processo, instrumento este utilizado para provar que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema de fato conduz aos resultados esperados. Desse modo, a etapa de validar um processo consiste em avaliar de maneira crítica dados obtidos durante toda a vida do produto, com o intuito de gerar evidências que comprovam que um processo, operado dentro dos limites estabelecidos, possui um desempenho efetivo e reprodutível capaz de liberar de maneira constante e consistente produtos de qualidade (BRASIL, 2017; BRASIL, 2022b).

Já o controle de qualidade é outro mecanismo de suma importância utilizado para garantir a qualidade e segurança dos processos industriais, especialmente os farmacêuticos. Segundo Brasil (2022b), o controle de qualidade é definido como a parte das BPF relacionada à coleta de amostras, às especificações e à execução de testes, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação, que asseguram que os materiais não sejam liberados para uso, ou que produtos não sejam liberados para comercialização ou distribuição, até que a sua qualidade tenha sido considerada satisfatória. Logo, a realização dos testes se inicia no recebimento das matérias-primas, mediante avaliação da identidade e da pureza delas. Ainda, durante as demais etapas de fabricação, são feitos os ensaios de controle de processo, que nada mais são que o monitoramento e ajuste do processo, ambiente e equipamentos. E, por fim, testes são realizados para aferir a forma final e a embalagem do medicamento (ROCHA; GALENDE, 2014).

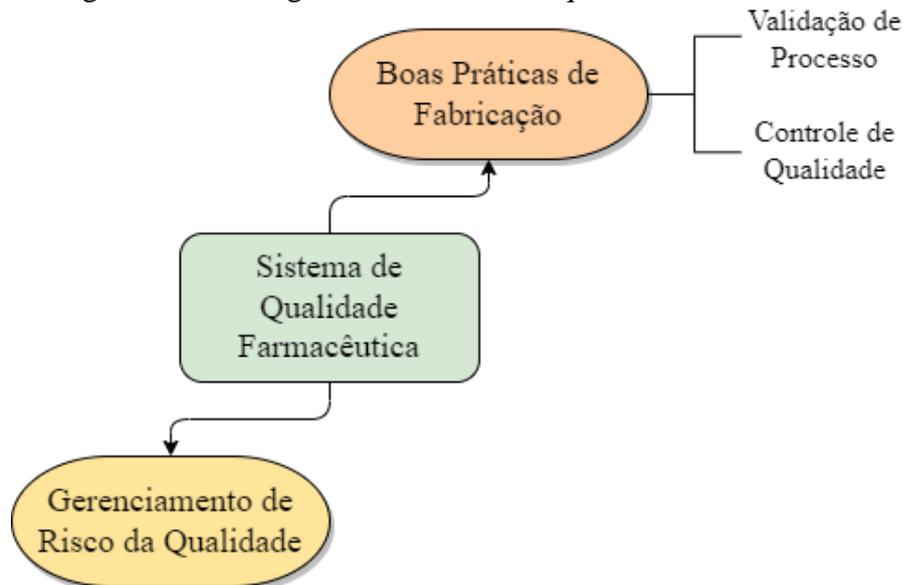
Portanto, o sistema de garantia de qualidade introduzido nas indústrias farmacêuticas deve certificar o cumprimento dos requisitos das BPF, requisitos estes que abrangem o desenvolvimento, produção, instalações e áreas, equipamentos, realização dos controles necessários nas diversas etapas do processo produtivo, controle de qualidade, validação de processos, assim como a determinação de instruções e procedimentos para garantir que as matérias-primas e o produto acabado sejam armazenados, manuseados, transportados e distribuídos adequadamente, de maneira a assegurar a qualidade durante o prazo de validade dos medicamentos. Além do mais, é fundamental realizar regularmente uma autoinspeção e/ou auditoria da qualidade, a fim de avaliar a efetividade e a aplicabilidade do sistema da qualidade projetado (BRASIL, 2022b; ROCHA; GALENDE, 2014).

Ademais, também é parte integrante do sistema de qualidade farmacêutica o Gerenciamento de Risco da Qualidade (GRQ) mencionado anteriormente, um processo de avaliação, controle, comunicação e revisão de riscos à qualidade do medicamento e as revisões periódicas da qualidade de todos os medicamentos autorizados para comercialização,

com a finalidade de verificar a consistência do processo, a aplicação adequada das especificações para matérias-primas e produto acabado, evidenciar quaisquer tendências e identificar melhorias nos produtos e processos (BRASIL, 2022b).

Diante de todo o exposto, o fluxograma a seguir ilustra os conceitos de qualidade aplicáveis à indústria farmacêutica (FIGURA 14).

Figura 14 – Fluxograma do sistema de qualidade farmacêutica.



Fonte: Da autora (2023).

5 DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS

5.1. Novos produtos

A Lei nº 5.991 define medicamento como “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (BRASIL, 1973). Sendo assim, o objetivo do desenvolvimento farmacêutico é projetar um produto de qualidade e um processo de fabricação, de modo a garantir que o medicamento seja consistente com a finalidade pretendida.

Desenvolver um novo produto consiste na realização de um conjunto de atividades, através das quais se obtém provas de que o medicamento cumpre com as especificações previamente determinadas no projeto e que servirão como um conjunto de evidências científicas para certificar que o produto é seguro e eficaz para o uso terapêutico proposto, de tal maneira que possa produzi-lo e comercializá-lo (LIMA, 2016).

Para ser concedida a aprovação para comercialização de um novo medicamento pelo órgão regulamentador, além de demonstrar que o produto é seguro e eficaz, deve-se também evidenciar que os processos empregados na obtenção do IFA e na fabricação do produto acabado, incluindo a embalagem e a rotulagem do medicamento, são devidamente controlados e validados, de forma a assegurar que o produto final atende aos padrões de qualidade (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O processo e o tempo requerido para o desenvolvimento de um medicamento podem ser extensos, podendo demorar entre 10 e 15 anos (JESUS, 2021), demandando significativa quantidade de recursos financeiros. Na Figura 15 tem-se uma representação do processo de desenvolvimento de um novo produto, na qual mostra desde a etapa de formulação até a produção dos lotes para comercialização.



Fonte: Da autora (2023).

Segundo Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), após a descoberta do novo fármaco, ele é caracterizado biologicamente em relação a seus efeitos farmacológicos e toxicológicos e avaliado quanto às suas propriedades físicas e químicas por meio dos estudos de pré-formulação. Posteriormente, estudos de formulação são realizados com a finalidade de

estabelecer as características iniciais do produto bem como sua forma farmacêutica. E, por fim, são feitos estudos pré-clínicos e clínicos de modo a garantir a segurança e eficácia do fármaco e do medicamento. Cada etapa é detalhada nos itens a seguir.

5.1.1. Formulação inicial

O insumo farmacêutico ativo promissor inicialmente é caracterizado quanto à sua atividade biológica e avaliado em relação às suas propriedades físico-químicas, para que os estudos de formulação conduzidos posteriormente sejam bem-sucedidos e se obtenha uma forma farmacêutica estável, segura e eficaz.

Sendo assim, primeiro realiza-se a etapa de pré-formulação, na qual ocorre a investigação das propriedades físicas e químicas do insumo farmacêutico ativo, esteja ele isolado ou combinado com excipientes, com a finalidade de gerar informações importantes a serem consideradas antes do desenvolvimento da formulação farmacêutica. Nesta etapa são feitos testes para analisar fatores como a solubilidade aquosa para análise da ocorrência de absorção e resposta terapêutica, o coeficiente de partição para compreender sua capacidade de penetrar no sistema biológico multifásico (sistema lipofílico-hidrofílico), a velocidade de dissolução da substância, a sua forma física e/ou o tamanho da partícula que impacta na velocidade e extensão de absorção do fármaco e, por fim, a estabilidade química e física em condições variadas de temperatura e umidade relativa para determinar o acondicionamento e o prazo de validade, bem como definir a embalagem e condições de transporte adequadas para o produto (LIMA, 2016).

Desse modo, com todas as informações obtidas na etapa de pré-formulação, define-se a formulação inicial, assim como se determina a dosagem, forma farmacêutica e via de administração do medicamento proposto com o intuito de se obter um produto inicial para realizar estudos clínicos. Dependendo do produto desejado, pode-se desenvolver uma forma farmacêutica específica como, por exemplo, pomadas, cremes, comprimidos e/ou soluções, com uma ou mais concentrações para ser utilizada pelo consumidor final pela via de administração pretendida, podendo ser por via oral, via sublingual, via cutânea, entre outras.

A etapa de descoberta das propriedades do insumo farmacêutico ativo é desafiadora e requer tempo e altos investimentos. No entanto, a Inteligência Artificial (IA) vem sendo introduzida no segmento farmacêutico com o objetivo de auxiliar no desenvolvimento de medicamentos, buscando tornar os processos menos onerosos e mais eficientes. Dessa forma, o envolvimento da IA tem grande relevância na predição das propriedades do fármaco e seu

comportamento futuro, abrangendo a previsão de propriedades físico-químicas como, por exemplo, a solubilidade e a velocidade de dissolução, bem como a avaliação de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção, eventos adversos, regiosseletividade do alvo e toxicidade. Nesse sentido, são grandes as perspectivas para o uso da IA na indústria farmacêutica, principalmente nessa etapa de formulação de novos produtos, porém, ainda existem alguns obstáculos, como o considerável custo computacional, a dificuldade de interpretação dos modelos usados e a necessidade de avaliação da qualidade dos dados (ARABI, 2020; RODA, 2022).

5.1.2. Lotes pilotos

Com a obtenção da formulação inicial, um processo produtivo para fabricação do novo produto é definido, para assim seguir para a etapa de desenvolvimento dos lotes pilotos. Mas, anteriormente a esta etapa, são produzidos lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) para coleta de informações relevantes que irão auxiliar na produção destes próximos lotes a serem testados.

Os lotes pilotos do novo medicamento são nada mais que, segundo Brasil (2022a), lotes produzidos por um processo representativo e reprodutivo de um lote de produção em escala industrial. O lote piloto deve reproduzir ao máximo as condições técnicas, operacionais e de processos de fabricação do lote industrial proposto e assegurar que o produto e o processo sejam produzidos em escala industrial com um nível elevado de segurança. Na produção desses lotes podem ser utilizados equipamentos industriais bem como equipamentos de capacidade reduzida, porém de mesmo princípio de funcionamento dos equipamentos que produzirão os lotes comerciais.

Dessa forma, esta etapa da produção dos lotes pilotos objetiva uma avaliação criteriosa quanto às características e a qualidade do produto, tal como as dificuldades, os pontos críticos do processo de fabricação e os equipamentos e métodos mais apropriados para a transição da preparação do medicamento em pequena escala (lote piloto) para grande escala (lote industrial) (LIMA, 2016).

5.1.3. Comprovação de eficácia e segurança

Para comprovação da segurança e da eficácia de um novo medicamento, necessita ser apresentada ao órgão regulamentador uma documentação técnica a qual contém evidências

não clínicas e clínicas. Dentre outras informações, esta documentação deve possuir no mínimo a caracterização não clínica farmacológica e toxicológica e a caracterização clínica biofarmacêutica, farmacológica, de segurança e eficácia (BRASIL, 2022c).

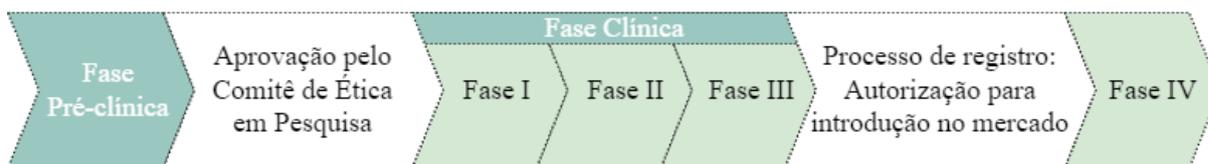
O processo inicia-se ainda em laboratório na qual ocorre a fase de investigação pré-clínica, a qual avalia, em animais ou em cultura de células, a segurança e eficácia do fármaco proposto. Em seguida, as formulações experimentais que demonstrarem os melhores resultados serão estudadas em humanos por meio de ensaios clínicos de fase I, fase II e fase III, na denominada fase de investigação clínica que possui o objetivo de comprovar a segurança e eficácia. E, com a apresentação e validação dos estudos clínicos e aprovação para comercialização, ainda são realizados os estudos clínicos de fase IV com o intuito de avaliar a farmacovigilância após a comercialização (JESUS, 2021).

A primeira fase, de investigação pré-clínica, tem a finalidade principal de avaliar o perfil farmacológico e toxicológico dos compostos definidos inicialmente por meio da caracterização do seu mecanismo de ação (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dessas novas moléculas) e da avaliação da sua segurança e eficácia. Os estudos pré-clínicos são baseados em testes de toxicidade aguda e prolongamento por doses repetidas, análise patológica em diversos órgãos, metabolização dos fármacos e possível interação com outros fármacos e alimentos, estabilidade, formulação e acondicionamento. Os testes realizados nesta etapa são testes *in vitro* ou através da experimentação em animais, os quais buscam selecionar o composto com quantidades suficientes de fármaco e com maior potencial a ser trabalhado em seres humanos e que irão delinear os estudos clínicos (JESUS, 2021; LIMA, 2016).

Concluída a etapa de investigação pré-clínica e, após análise e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), colegiado criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, a fase seguinte do desenvolvimento de um novo produto é a realização dos ensaios clínicos. Nesta etapa os estudos são realizados em seres humanos com o intuito de compreender os riscos e benefícios do medicamento antes de ser disponibilizado no mercado (BRASIL, 2015; LIMA, 2016).

Os estudos clínicos são divididos em quatro fases, fase I, fase II, fase III e fase IV. A fase I avalia a segurança do fármaco, a fase II analisa a sua eficácia, a fase III delimita a sua segurança e eficácia e a fase IV inspeciona o medicamento após a sua comercialização. A Figura 16 apresenta cada etapa dos ensaios clínicos realizados no desenvolvimento de novos medicamentos por meio de um fluxograma.

Figura 16 – Fases dos ensaios pré-clínicos e clínicos no desenvolvimento de novos medicamentos.



Fonte: Adaptado de Jesus (2021).

Os estudos clínicos de fase I têm como objetivo avaliar a segurança e a tolerabilidade do medicamento sob investigação. De acordo com Allen Jr., Popovich e Ansel (2013), os ensaios são realizados em humanos utilizando inicialmente uma dosagem baixa do fármaco, no entanto, se a primeira dose for bem tolerada pelos participantes da pesquisa, as análises passam a ser feitas com administração gradativa de doses maiores em novos participantes, até que seja observado algum efeito desagradável, o que possibilita estabelecer limites de segurança da dosagem. Assim, para tal fim, são determinadas as propriedades farmacológicas, a relação estrutura-atividade e os efeitos colaterais associados com o aumento da dosagem fazendo uso das informações de velocidade de absorção, concentração do fármaco no sangue em função do tempo, velocidade e o mecanismo de metabolismo e eliminação do fármaco, ocorrência de efeitos tóxicos e alterações nos processos fisiológicos.

Após a validação de que a toxicidade do medicamento experimental é baixa, iniciam-se os estudos da fase II. Assim, nos ensaios clínicos dessa fase, o fármaco é estudado em pacientes com a condição para a qual o medicamento é destinado com o intuito de avaliar a sua eficácia, as variações da dose terapêutica e os possíveis riscos e eventos adversos. Os participantes da pesquisa são monitorados quanto ao efeito gerado pelo fármaco em razão do aumento da dosagem, para que seja determinada a quantidade mínima eficaz e, em seguida, aumenta-se a dose além da estipulada como mínima eficaz de modo a incentivar efeitos colaterais graves. Dessa maneira, define-se uma faixa entre a dosagem mínima eficaz e a quantidade que provoca eventos adversos indesejáveis, sendo que quanto mais ampla for essa faixa, maior será a margem de segurança do medicamento proposto (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2013). Logo, durante a fase II, são estabelecidas a relação dose-resposta e a faixa de dose por meio dos dados adicionais gerados nos testes realizados, informações as quais serão utilizadas nos estudos de fase III.

Na fase III, os estudos são feitos em várias doses do medicamento usando a formulação proposta para comercialização, de forma a avaliar a segurança e eficácia do fármaco para uso generalizado. A partir dos ensaios, obtêm-se informações adicionais importantes como a descrição das reações adversas mais frequentes, interações clinicamente

relevantes, os principais fatores ligados aos indivíduos que interferem no efeito farmacológico e contraindicações. Além do mais, é nessa fase que é realizada a avaliação da relação benefício-risco do medicamento. Desse modo, com os resultados favoráveis, a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento do novo produto poderá iniciar o processo de registro junto ao órgão regulamentador (JESUS, 2021; LIMA, 2016).

E, por fim, a fase IV é caracterizada como vigilância pós-comercialização, ou seja, os estudos são realizados após o deferimento do registro do novo medicamento e durante a comercialização do mesmo. O intuito desta etapa é monitorar a segurança do novo fármaco assim como detectar reações adversas pouco frequentes ou inesperadas e avaliar a relação dose-resposta no decorrer do seu uso pela população em geral. Os dados reportados são inseridos em relatórios de farmacovigilância e encaminhados para as autoridades responsáveis (JESUS, 2021).

No mais, como mencionado anteriormente, evidências não clínicas também são utilizadas na comprovação da eficácia e segurança, bem como da qualidade do novo produto. Logo, outro estudo fundamental é o de estabilidade. Conforme as definições da RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, os estudos de estabilidade são realizados com o intuito de obter evidências quanto à variação da qualidade do medicamento em função do tempo perante a influência de condições adversas, tais como temperatura, umidade e luz, além de outros fatores relacionados ao próprio produto, como as propriedades físicas e químicas, a forma farmacêutica, o processo de fabricação e as propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2019). Dessa forma, o comportamento do medicamento nos estudos irá delinear o seu prazo de validade e suas condições de armazenamento. Sendo assim, a fim de avaliar a estabilidade farmacêutica e assegurar a qualidade, um conjunto de testes são feitos para analisar a capacidade do novo produto em manter suas propriedades físicas, químicas e microbiológicas dentro dos critérios de aceitação durante todo o seu prazo de validade.

Portanto, todas essas informações coletadas e documentadas durante os estudos pré-clínicos, clínicos e não clínicos, realizados no decorrer do desenvolvimento do produto pela indústria farmacêutica requerente do registro, são apresentadas ao órgão regulamentador, a fim de comprovar e garantir a eficácia do medicamento.

5.1.4. Etapa de registro

Após a pesquisa não clínica e clínica para obtenção dos dados de qualidade, segurança e eficácia, ocorre a etapa de registro do novo medicamento junto a agência reguladora, visto

que para sua comercialização é necessária uma autorização prévia. Logo, a empresa requerente do registro apresenta uma série de documentos, dentre os quais devem conter a documentação administrativa e a documentação técnico-científica que comprova a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Assim como também é necessário apresentar os documentos de autorização sanitária para o funcionamento da empresa, como as certificações de cumprimento dos princípios das boas práticas de fabricação e controle da linha de produção na qual o produto será fabricado.

No Brasil, a Anvisa é a agência reguladora responsável por fazer a análise administrativa e técnico-científica da documentação e avaliar a eficácia, segurança e qualidade do novo medicamento. Toda documentação requerida bem como os critérios para concessão do registro está descrita em legislações específicas para cada categoria de medicamento. Desse modo, após a revisão de todos os dados pela Agência, a documentação pode ser aceita e então o registro é deferido, caso seja observado alguma pendência no registro a Anvisa coloca o item em exigência para que a empresa solicitante faça a devida correção ou a documentação pode não atender os critérios e o pedido de registro é indeferido. Sendo assim, nos casos favoráveis a concessão de registro, o novo produto pode ser colocado no mercado, logo, o projeto desenvolvido é transferido para as áreas de produção em larga escala.

5.2. Produtos similares e genéricos

De acordo com a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, os medicamentos similares contêm o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, indicação terapêutica e é equivalente ao medicamento referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, diferindo somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999b).

Já os medicamentos genéricos, ainda conforme a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, são medicamentos similares a um produto de referência, do qual se pretende ser com este intercambiável. Geralmente, os genéricos são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária, ou de outros direitos de exclusividade, o que leva em média 20 anos. O produto deve ser identificado pelo nome do princípio ativo, conforme designado pela

Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI).

Perante o exposto, vale destacar que a intercambialidade é a principal diferença entre os medicamentos registrados como similares ou genéricos. Um medicamento genérico, o qual apresenta eficácia e segurança equivalentes à do medicamento referência, pode com este ser intercambiável, ou seja, pode ser utilizado como um substituto do medicamento referência. Já o medicamento similar, mesmo demonstrando ser equivalente à referência, não pode ser considerado intercambiável.

Diante disso, no caso de medicamentos genéricos ou similares, o desenvolvimento do produto tem início no estudo de pré-formulação, nos quais são avaliadas as propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico ativo isoladamente ou combinado com os excipientes, com a finalidade de obter informações que irão auxiliar no desenvolvimento da forma farmacêutica. Porém, o princípio ativo será o mesmo do medicamento referência, no qual os estudos não clínicos e clínicos que comprovam sua segurança e eficácia já foram feitos pelo laboratório fabricante, logo, o próprio fabricante fornece por meio do *Drug Master File* (DMF) dados sobre as características físico-químicas, as propriedades da substância e os métodos usados para análise da matéria-prima. Em seguida, define-se uma formulação inicial e um processo produtivo por meio da produção de lotes experimentais em escala laboratorial para assim seguir para a produção de lotes pilotos.

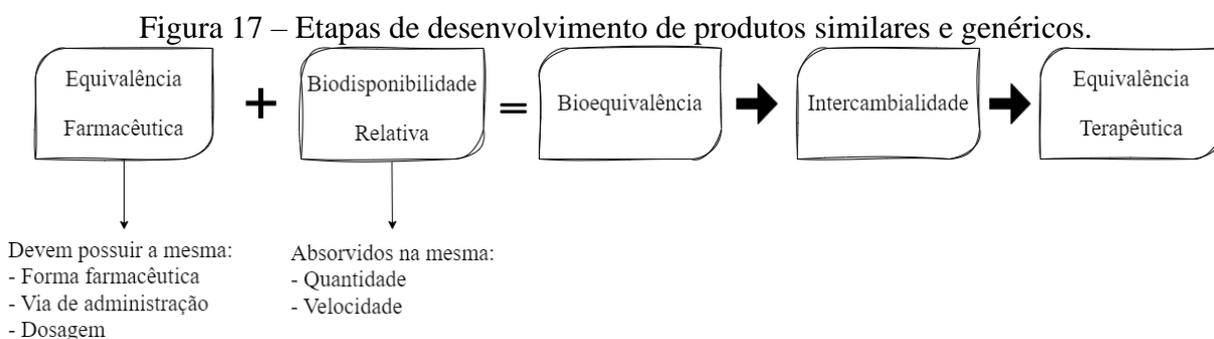
Posteriormente, assim como ocorre no desenvolvimento de novos medicamentos, para a concessão do registro é necessária a comprovação de eficácia e segurança do produto. No entanto, no caso dos medicamentos similares e genéricos, as evidências apresentadas ao órgão regulamentador decorrem dos estudos de biodisponibilidade relativa e de equivalência farmacêutica a fim de comprovar que são correspondentes ao produto utilizado como referência. Desse modo, a empresa solicitante do registro deve demonstrar a partir dos resultados obtidos com os testes de bioequivalência que o medicamento é um equivalente terapêutico do medicamento referência, ou seja, que contém o mesmo insumo farmacêutico ativo e que clinicamente possui a mesma segurança e eficácia. Além do mais, os estudos de comprovação da equivalência terapêutica são conduzidos em biolotes, isto é, em um único lote específico e representativo do lote industrial proposto a ser comercializado.

Segundo Brasil (2022c), o estudo de equivalência farmacêutica trata-se de um conjunto de ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos, que irá validar que dois medicamentos são equivalentes farmacêuticos, ou seja, o medicamento teste e o medicamento referência possuem a mesma forma farmacêutica, mesma via de

administração e mesma quantidade do mesmo princípio ativo, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada.

Já a biodisponibilidade é a velocidade e a extensão da absorção de um princípio ativo proveniente de uma forma farmacêutica, sendo analisada por meio de sua curva concentração *versus* tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina. Logo, o estudo de biodisponibilidade relativa refere-se à comparação da biodisponibilidade dos dois produtos, teste e referência, sob um mesmo desenho experimental (BRASIL, 2022c). Dessa maneira, este ensaio tem o intuito de avaliar a disponibilidade do insumo ativo no seu local de ação e se o mesmo está exercendo o efeito terapêutico desejado, a fim de garantir que será absorvido na mesma quantidade e velocidade que o medicamento referência correspondente.

Portanto, evidenciada a bioequivalência entre os medicamentos objetos de estudos, mediante a obtenção de resultados positivos para os testes de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade, comprova-se a segurança e eficácia do medicamento proposto, assim como é possível assegurar a intercambialidade entre os mesmos no caso dos medicamentos genéricos. O fluxograma a seguir demonstra a correlação entre os conceitos relevantes da etapa de comprovação de eficácia e segurança do produto (FIGURA 17).

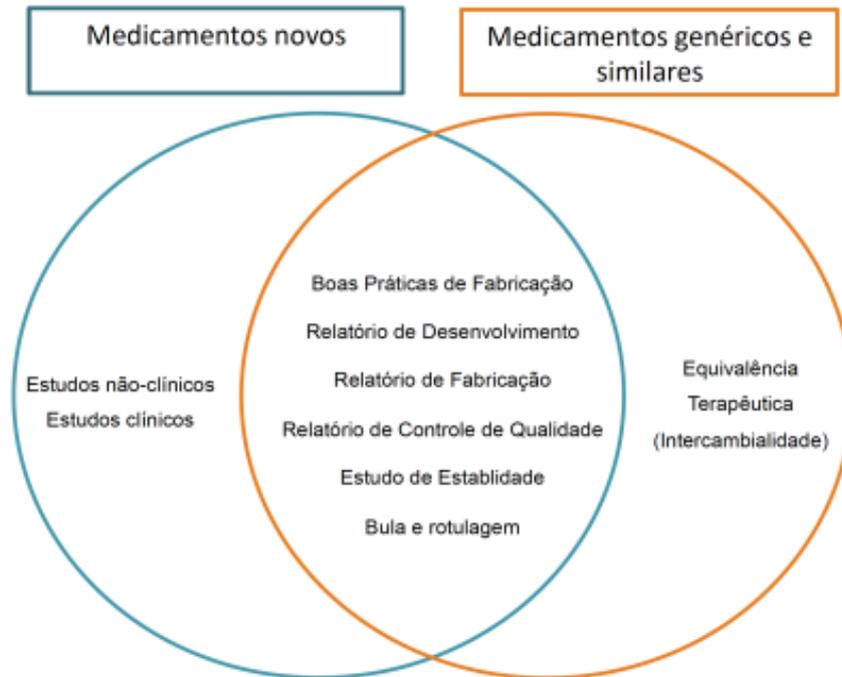


Fonte: Adaptado de Lima (2016).

Por fim, segue para o registro do medicamento similar ou genérico junto à agência reguladora. Assim como ocorre para a etapa de registro de medicamentos novos, a empresa solicitante do registro apresenta um conjunto de documentos relativos ao desenvolvimento do produto, ao insumo farmacêutico ativo e ao processo de produção, os quais serão avaliados pela Anvisa. De forma geral, deve conter no dossiê a certificação de boas práticas de fabricação e as evidências que comprovam a qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Porém, a diferença está na utilização de estudos de bioequivalência para comprovação de segurança e eficácia, testes esses que não são válidos para conclusão da etapa de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos inovadores.

A Figura 18 explicita, por meio de um diagrama comparativo, os principais requisitos exigidos para avaliação e concessão de registro dos medicamentos novos e dos medicamentos genéricos e similares.

Figura 18 – Requisitos regulatórios para registro de medicamentos.



Fonte: Freitas (2016).

Diante do exposto, nota-se que desenvolver um medicamento, seja ele novo, genérico ou similar, é um procedimento complexo e que exige a compreensão de leis, regulamentos e/ou instruções para cumprimento dos critérios e exigências. As diversas atividades realizadas no andamento do projeto, desde a etapa de formulação até a etapa de comprovação de segurança e eficácia, são responsáveis por gerar informações que irão validar a qualidade, segurança e eficácia de um medicamento, portanto, tem um grande impacto na solicitação de registro junto à autoridade regulatória, a qual irá utilizar dessas evidências para aprovar a comercialização do produto.

6 REGULAMENTAÇÃO

A regulamentação no campo da saúde pública tem como objetivo principal evitar riscos à saúde da população mediante ações de controle preventivo. Logo, a fim de garantir a segurança sanitária por meio da busca pela eficácia, qualidade e acesso, a regulação sanitária utiliza-se da elaboração de normas regulamentares, da fiscalização do cumprimento das leis e regulamentos e da penalidade pelo descumprimento das normas vigentes. Desse modo, o órgão regulador inspeciona os processos de produção e comercialização de medicamentos, desde a etapa de desenvolvimento dos produtos até a fabricação, embalagem e distribuição, de modo a reduzir ou eliminar possíveis danos à saúde (AITH; DALLARI, 2014).

O primeiro traço da regulação sanitária no Brasil decorreu da abertura e saneamento dos portos e à preocupação com doenças quando o Brasil ainda era colônia de Portugal. A partir desse momento surgiram regulamentações diversas sobre o tema, mas foi na década de 1970 que entraram em vigência normas sanitárias relevantes. Em 17 de dezembro de 1973, foi publicada a Lei nº 5.991, voltada ao controle sanitário do comércio de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. E após três anos, em 24 de setembro de 1976, foi publicada a Lei nº 6.360, a qual dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, assim como os produtos cosméticos, saneantes e outros, de forma a complementar a regulação com as primeiras regras sobre o registro de tais produtos e inserir a importância de assegurar a qualidade, segurança e eficácia do produto visto a preservação da saúde humana (AITH; DALLARI, 2014; BRASIL, 1973; BRASIL, 1976).

Assim, com uma maior visibilidade da atuação do sistema de vigilância sanitária no Brasil a favor da saúde pública, por meio da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, foi definido o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o qual estabelece o conjunto de ações que devem ser executadas por instituições que desempenham atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária, bem como foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, a fim de promover a proteção da saúde da população mediante o controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados (BRASIL, 1999a).

A Anvisa, agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde, tem como atribuições que envolvem a indústria farmacêutica, dentre outras, autorizar a nível nacional o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição e importação de produtos como

medicamentos de uso humano, seus IFA e demais insumos, processos e tecnologias, conceder registros de produtos conforme as normas de sua área de atuação, conceder e cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação, monitorar os preços dos medicamentos e controlar, fiscalizar e acompanhar a propaganda e publicidade de produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária (BRASIL, 1999a; MARCHETTI, 2017).

Além do mais, a Agência possui a responsabilidade de publicar atos como Instrução Normativa (IN), Instrução Normativa Conjunta (INC), Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), Resolução (RES), Resolução Específica em Caráter Normativo (RE), Portaria (PRT), Portaria Normativa Conjunta (PRTC), Guia, entre outros (ANVISA, 2023), os quais se diferem pelo nível de operacionalização compreendido, como por exemplo, as RDC tem caráter normativo, uma vez que regulamentam e regulam produtos e serviços relativos às competências da Anvisa e do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, já as RE tem um caráter autorizativo, visto que concedem, indeferem, suspendem autorizações de funcionamento e registro de produtos e apresentam retificações de publicações (MARCHETTI, 2017).

Desse modo, o processo de registro de medicamentos possui grande relevância para as indústrias farmacêuticas, visto que a regulação sanitária estabelece que nenhum produto farmacêutico pode ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo sem o devido registro no órgão regulador competente (BRASIL, 1976). Para isso, a Anvisa estabelece os critérios e a documentação mínima necessária para a concessão do registro por meio da publicação de resoluções, as quais se diferenciam pelas categorias de medicamentos, tais como medicamentos novos, medicamentos similares, medicamentos genéricos, entre outros.

Portanto, os estabelecimentos fabricantes de medicamentos designam o setor de assuntos regulatórios como responsável por realizar a regularização dos produtos junto à agência reguladora. Dentre as várias atividades, é atribuído ao setor reunir as informações técnico-científicas obtidas durante o desenvolvimento dos produtos, avaliar se estes dados comprovam a qualidade, segurança e eficácia dos produtos e com este conjunto de documentos estruturar o dossiê de registro dos medicamentos e apresentar a documentação ao órgão regulador. Ademais, os profissionais da área acompanham as atualizações das normas e legislações, a fim de cumprir com todos os requisitos legais e assegurar a conformidade dos medicamentos durante o seu ciclo de vida.

Também é de responsabilidade do setor de assuntos regulatórios reunir, avaliar e estruturar a documentação mínima necessária para a implementação de mudanças pós-registro e posteriormente submeter a solicitação à agência reguladora. Tais mudanças correspondem a

todas e quaisquer modificações realizadas na composição e/ou produção dos medicamentos após publicação do registro. As alterações são classificadas conforme o potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do produto e de acordo com os assuntos previstos para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos da resolução vigente.

Além das atribuições mencionadas anteriormente, vale ressaltar como atividade do setor a renovação dos registros dos medicamentos (que geralmente possuem validade de 10 anos), o cumprimento de exigências, a obtenção e manutenção das licenças necessárias para o funcionamento da empresa junto aos órgãos reguladores e a orientação e suporte às demais áreas que compõem a indústria farmacêutica. Contudo, o presente trabalho tem o interesse de enfatizar a regulamentação de registro de medicamentos classificados como novos, genéricos e similares, assim como a regulamentação de pós-registro.

6.1. Registro

O registro de medicamentos é um dos principais instrumentos de controle sanitário, visto que proporciona o acesso às informações técnicas e especificações de qualidade do novo produto proposto. Sendo assim, mediante apresentação do conjunto de documentos que compõem o processo de registro, a agência reguladora prossegue com a avaliação do cumprimento dos aspectos relacionados à eficácia, segurança e qualidade do medicamento, de forma que esta análise atua sobre os interesses das indústrias farmacêuticas assim como atua sobre as necessidades e proteção da saúde pública. Como mencionado na introdução ao assunto, no Brasil as ações de vigilância para o controle sanitário dos registros de novos produtos, abrangendo desde a regulamentação até a fiscalização, é de responsabilidade da Anvisa. E para auxiliar nesse processo, a Agência dispõe em regulamentos técnicos para as diferentes classes de medicamentos os requisitos mínimos para a concessão de registro (CARMO, 2017).

Logo, as empresas atuantes no segmento farmacêutico, ou seja, as empresas sujeitas ao licenciamento sanitário e ao registro, controle e monitoramento de seus produtos a serem comercializados, possuem a responsabilidade de garantir a manutenção da segurança e eficácia dos medicamentos até o consumidor final, a fim de evitar riscos e efeitos adversos à saúde, bem como garantir a qualidade de seus produtos submetidos à vigilância sanitária e das atividades produtivas exercidas por meio do atendimento aos requisitos técnicos da regulamentação específica. Diante disso, as indústrias farmacêuticas visando atender corretamente aos critérios, elaboram um procedimento interno envolvendo todos os

departamentos, já que as demandas que competem ao registro são ações que envolvem todas as áreas (desenvolvimento, produção, validação, garantia e controle de qualidade, estabilidade, assuntos regulatórios, entre outros). Somente após a conclusão desse projeto que haverá iniciativa por parte da empresa quanto à etapa de notificar a agência reguladora. Portanto, a principal atribuição da área regulatória é adequar os documentos técnicos frente às exigências regulatórias inerentes ao produto, a qual ocorre por meio do enquadramento das petições a serem protocoladas junto à Anvisa, a montagem do dossiê, a revisão dos documentos, o fechamento e a realização do protocolo de solicitação de registro (BRASIL, 2013).

A primeira etapa, o enquadramento da petição de registro, está relacionada com a classificação dos medicamentos em categorias. Tendo em vista a abrangência, diversidade e complexidade dos medicamentos, o órgão regulador responsável optou por implementar subdivisões considerando os tipos de produtos farmacêuticos para a elaboração dos regulamentos sanitários, permitindo o agrupamento de determinados medicamentos com características comuns, de modo a indicar as subclasses que o produto pode assumir no ato do registro. Atualmente, as principais categorias adotadas no âmbito regulatório são de medicamento similar, medicamento genérico, medicamento novo, medicamento inovador, medicamento fitoterápico, medicamento biológico, medicamento de notificação simplificada ou medicamento específico. Sendo assim, a empresa interessada no registro avalia em qual classe de medicamento o produto proposto está inserido (BELLAN, 2013).

Como descrito anteriormente no presente trabalho, similares são os medicamentos idênticos a um medicamento de referência, podendo divergir apenas no tamanho e forma do produto, no prazo de validade, na embalagem, na rotulagem, nos excipiente e no veículo e genéricos são os produtos intercambiáveis com o medicamento de referência, isto é, são equivalentes terapêuticos de um medicamento, apresentando os mesmos efeitos, com a mesma eficácia, qualidade e segurança. Novos produtos são aqueles que contêm uma nova molécula, ou seja, um novo IFA ou IFA análogo considerado uma nova entidade química no país e inovadores são os medicamentos com nova associação, nova monodroga, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, novo acondicionamento, nova indicação terapêutica ou com inovação diversa em relação a um medicamento novo já registrado. Os medicamentos fitoterápicos são produtos obtidos exclusivamente de matérias-primas ativas vegetais, mas não incluem em sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais. Os medicamentos biológicos, resumidamente, são aqueles que contêm moléculas com atividade biológica

conhecida, as quais são obtidas por meio de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos. Notificação simplificada corresponde aos produtos farmacêuticos que não dependem de prescrição médica em razão de que possuem baixo risco de que seu uso ou exposição possa causar graves danos à saúde quando observadas todas as características de uso e de qualidade. E, por fim, específicos são os medicamentos não enquadrados nas categorias descritas acima e cujo insumo ativo, independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

A definição da classificação do produto proposto dentre as categorias mencionadas acima, irá direcionar ao regulamento técnico que traçará as diretrizes para auxiliar no processo de registro, ao enquadramento da petição de registro e à relação de documentos comprobatórios a serem enviados. Dessa forma, o setor regulatório toma conhecimento dos critérios para a concessão de registro mediante a legislação específica e determina o assunto do protocolo. Ademais, a Anvisa disponibiliza um *check list* que apresenta todos os documentos obrigatórios a serem contemplados no dossiê conforme o assunto. A estrutura do dossiê de registro provém das características próprias de cada tipo de medicamento, por exemplo, para os novos produtos é imprescindível a apresentação dos estudos de pesquisa clínica, enquanto que para os produtos genéricos e similares são necessários os estudos de equivalência farmacêutica e biodisponibilidade relativa.

Logo, a responsabilidade da elaboração da documentação solicitada para o registro é atribuída aos diferentes setores da indústria farmacêutica e depois de prontas são todas direcionadas ao setor de assuntos regulatórios que irá seguir para a etapa de conferência dos documentos, montagem do dossiê e a efetuação do protocolo de registro junto à agência reguladora. Então, o processo de registro entra na fila de petições aguardando análise técnica, a qual obedece a uma ordem cronológica para avaliação.

Inicialmente o processo de registro é submetido a uma análise preliminar, na qual a Anvisa por meio de uma avaliação superficial verifica se todos os documentos necessários para a avaliação técnica estão dispostos no processo. Caso o dossiê de registro esteja completo, o mesmo segue para análise técnica e caso constata ausência de documentos o processo de registro é indeferido. Durante a avaliação técnico-sanitária a empresa solicitante do registro está sujeita a receber exigências e deve cumprir integralmente obedecendo ao prazo determinado, que nada mais é que um documento formulado pela agência para requisitar informações complementares ou esclarecimentos sobre a documentação peticionada. Sendo assim, a área regulatória da empresa responsável por acompanhar o

andamento do registro avalia a notificação de exigência e direciona o cumprimento da mesma, visto que os questionamentos levantados podem estar relacionados a outras áreas e então a resposta fica a cargo do setor em específico. Se no cumprimento da exigência as informações prestadas ainda não forem suficientes para conclusão da avaliação técnica, a Anvisa pode emitir novas exigências. E, por fim, o processo é deferido na condição em que todas as informações comprobatórias tenham sido esclarecidas (CARMO, 2017).

6.2. Pós-registro

Conforme legislação vigente, que dispõe sobre a vigilância sanitária de medicamentos, qualquer mudança na formulação, alteração nos elementos de composição ou de seus quantitativos e inclusão, exclusão ou inovação introduzida na elaboração do produto dependerá de autorização do órgão regulador, de modo que a modificação será acostada ao processo de registro. No mais, ainda reforça que sempre que efetuada alguma alteração não autorizada, seja na fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação terapêutica ou especificações descritas em bulas, rótulos e publicidade, o registro do medicamento será cancelado. Dessa forma, foi introduzido nas empresas do setor farmacêutico o conceito de acompanhamento da vida do medicamento após o deferimento do registro, com o objetivo de verificar as necessidades de alterações ao longo do tempo. Essas modificações surgem da necessidade de aprimoramento e constante melhoria do produto em razão da demanda do mercado por medicamentos de qualidade e eficácia comprovadas, assim como por razões econômicas, pelo avanço das tecnologias destinadas às indústrias farmacêuticas e devido às novas exigências regulamentares que surgem (BRASIL, 1976; PEREIRA, 2017).

As mudanças também podem ser definidas como processos pertinentes ao cotidiano das indústrias farmacêuticas, as quais ocorrem devido às falhas de processo, desvios de qualidade, disponibilidade de recursos, aumento ou redução de produtividade e redução de custos e desperdícios. Portanto, havendo a necessidade de realizar qualquer modificação na elaboração do produto, desde a sua composição até o processo de embalagem, a empresa detentora do registro deverá submeter à agência reguladora a solicitação de alteração no registro do medicamento. Essas alterações são nomeadas de pós-registro de medicamentos e são regulamentadas e fiscalizadas pela Anvisa. A Agência dispõe de um regulamento técnico que estabelece os procedimentos para mudanças pós-registro, indicando os critérios e a documentação exigida, além da classificação das mudanças quanto ao seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento.

A classificação das mudanças conforme seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento decorre de atualizações recentes nas legislações, cuja finalidade é diminuir o tempo de espera na implementação de mudanças bem como permitir ao órgão regulador um controle mais eficiente das solicitações de alterações pós-registros protocoladas pelas empresas. Em vista disso, foram inseridas novas modificações classificadas como de menor risco sanitário, as quais podem ser autoavaliáveis, isto é, de implementação imediata desde que atendidos os critérios estabelecidos pela regulamentação. Logo, as alterações passaram a ser de implementação imediata, com ou sem protocolo individual, ou depender de aprovação prévia da Anvisa. A nova classificação quanto ao impacto das mudanças trouxe também o conceito de responsabilidade compartilhada, visto que torna a empresa regulada mais responsável quanto às alterações requisitadas e as provas mínimas necessárias a serem apresentadas para a implementação de cada mudança pós-registro (MARCHETTI, 2017).

Com o intuito de garantir que quaisquer modificações que venham a ser feitas em um medicamento que impactem nas características aprovadas em seu registro inicial não interfiram na qualidade, eficácia e segurança do produto, a Anvisa consolidou o Histórico de Mudança do Produto (HMP) como um documento formal e criou o Parecer de Análise Técnica da Empresa (PATE). O HMP é uma importante ferramenta por meio da qual as indústrias farmacêuticas apresentam anualmente à agência reguladora as provas e testes necessários para a avaliação da mudança solicitada, mudança essa de implementação imediata que não requer protocolo individual e sem necessidade de aprovação prévia, assim, propiciando a rápida implementação de alterações de baixo risco sanitário, além de manter o órgão regulador ciente das demais alterações efetuadas. Já o Parecer de Análise Técnica da Empresa é uma importante ferramenta de qualidade com enfoque na análise de risco e na avaliação crítica da mudança pós-registro pretendida para o medicamento. Na prática, o PATE é um documento a ser elaborado pela empresa detentora do registro por onde reúne todas as discussões quanto à criticidade da mudança proposta e seu enquadramento e as justificativas e explicações sobre o motivo da alteração, assim como é um comprovante de que toda documentação submetida à Anvisa foi previamente avaliada (MARCHETTI, 2017; PEREIRA, 2017).

Diante de todo o exposto, é fundamental a implantação de um sistema de gerenciamento de mudanças com o intuito de manter sob controle as alterações que impactam sobre a condição aprovada, ou seja, sobre os sistemas e equipamentos qualificados, bem como os processos e procedimentos já validados. Logo, o controle de mudanças é considerado um elemento importante das Boas Práticas de Fabricação, visto que alterações inadequadas

podem gerar risco de não cumprimento dos requisitos regulatórios e de não conformidade do produto, além de ocasionar riscos sanitários, resultando em ameaça à segurança do paciente.

Então, para que o sistema de controle de mudanças possa garantir que o produto e/ou processo não sofrerá alterações que afetem adversamente sua segurança, qualidade e eficácia já comprovadas em seu registro, é fundamental definir a forma de apresentar a mudança, levando em conta a situação atual e a condição proposta, assim como justificar as razões da alteração e avaliar as suas possíveis consequências, determinar um sistema para realização das análises de riscos da mudança, indicar de acordo com o tipo, classificação e conteúdo da mudança as áreas envolvidas no andamento do processo, para que as mesmas se responsabilizem pela revisão e aprovação da modificação proposta e avaliem a viabilidade da mudança, o plano de implementação e a necessidade de revalidação/requalificação e, por fim, instruir os testes e documentações necessárias para assegurar que os processos, metodologias, sistemas e equipamentos permaneçam na condição de validados/qualificados, conforme regulamentação (MARCHETTI, 2017; PEREIRA, 2017).

Dentre as ações do sistema de gerenciamento de mudanças da indústria farmacêutica, está o enquadramento das alterações pós-registro conforme os critérios do órgão regulador. A Anvisa classifica o assunto da petição de acordo com a categoria do medicamento (genérico, similar, novo, inovador, específico, entre outros) e com o tipo de modificação. De modo geral, os assuntos de petição estão relacionados às mudanças no insumo farmacêutico ativo, nos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade e estabilidade do IFA e do medicamento, nos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade dos excipientes presentes na formulação do produto, na descrição e composição do medicamento, no local de uma ou mais etapas do processo produtivo, no processo de produção, equipamento e tamanho de lote, na embalagem do medicamento, na inclusão de nova apresentação, no prazo de validade ou nos cuidados de conservação do produto farmacêutico, na inclusão de nova concentração, na posologia, ampliação de uso, inclusão de nova via de administração e nova indicação terapêutica, no nome do medicamento, cancelamento do registro e exclusão de local de fabricação do fármaco, local de embalagem e/ou local de fabricação do produto. Dessa forma, o regulamento técnico disponibilizado pela Agência contém as condições para que a alteração proposta se enquadre nos assuntos de petição, a documentação mínima necessária e o tipo de peticionamento, isto é, de implementação imediata, com ou sem protocolo individual, ou dependente de manifestação favorável por parte da agência reguladora (BRASIL, 2016).

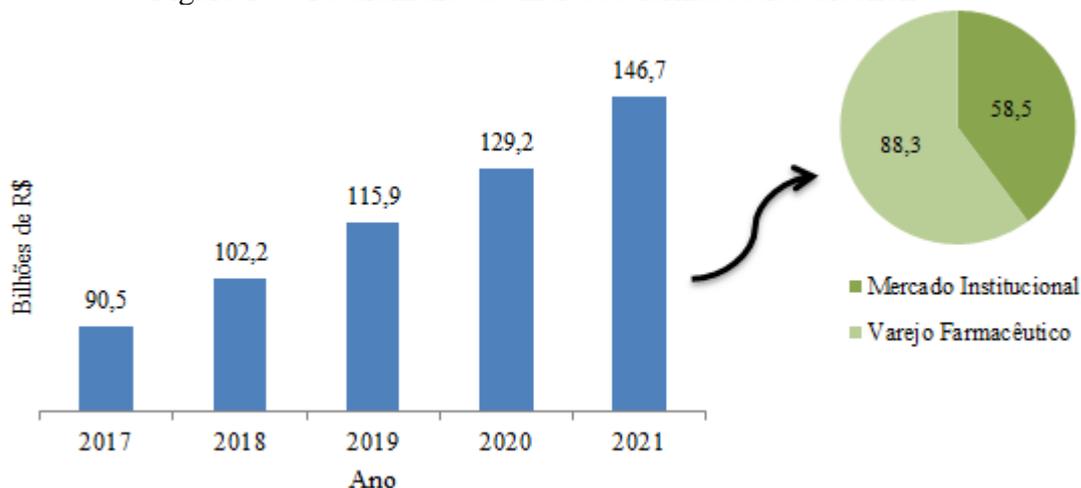
O direcionamento quanto ao enquadramento das mudanças propostas, conforme as diretrizes estabelecidas pela regulamentação, está entre as atribuições do setor de assuntos regulatórios das empresas farmacêuticas. E, a partir da definição do assunto da petição na qual a modificação se enquadra, o regulatório toma conhecimento da relação de documentos a serem enviados no processo, sendo que os documentos pertinentes aos outros setores da empresa são repassados para os mesmos para sua elaboração. Logo, o setor regulatório fica responsável pelo intermédio e pela conferência da documentação dos demais setores, a fim de verificar se todas as informações estão coerentes e cumprem com as normas vigentes evitando assim exigências futuras, bem como pela montagem da documentação final com todas as provas obrigatórias a serem contempladas na solicitação de mudança pós-registro e a realização do protocolo junto à Anvisa.

No caso das alterações pós-registro de implementação imediata mediante a inclusão no Histórico de Mudanças do Produto, as mudanças solicitadas poderão ser implementadas a partir da data de aprovação dos responsáveis e quando todos os documentos necessários estiverem anexados ao HMP disponível na empresa. Já as alterações de implementação imediata que requerem protocolo individual poderão ser implementadas quando todas as provas comprobatórias forem submetidas à Anvisa por meio da petição individual protocolada. E, por fim, as modificações que dependem de aprovação prévia da Agência devem aguardar manifestação favorável para sua implementação, ou seja, a empresa deve manter a fabricação do medicamento conforme as condições aprovadas até um parecer da Anvisa. A implementação imediata da mudança não impede a avaliação da documentação exigida pelo órgão regulador a qualquer momento, podendo ser solicitado esclarecimentos quanto à alteração proposta ou mesmo ser indeferida.

7 ASPECTOS ECONÔMICOS

O mercado farmacêutico brasileiro, constituído por companhias de capital nacional ou multinacional, categorizadas como estabelecimentos produtivos ou de pesquisa, tem apresentado resultados que correspondem a um considerável crescimento. O relatório anual da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA, 2022) expôs que pela primeira vez o mercado farmacêutico brasileiro ultrapassou a marca de R\$ 145 bilhões em 2021, chegando a R\$ 146,7 bilhões de vendas, valor que engloba as vendas de todos os laboratórios presentes no país, essa quantia simboliza um crescimento de 13,6% em comparação ao ano de 2020. Esse aumento significativo do faturamento do setor de medicamentos ocorreu devido aos cenários do varejo farmacêutico e do mercado institucional, visto que o varejo responde por R\$ 88,3 bilhões de vendas e o mercado institucional por R\$ 58,5 bilhões, ambos em 2021. O varejo farmacêutico, em que a maior parte das compras são efetuadas pelo público final, apresentou um aumento de 55,1% do ano de 2017 ao ano de 2021. Já o mercado institucional, composto por governos, clínicas e hospitais, resultou em um crescimento mais expressivo, ou seja, esse mercado cresceu 74,1% desde 2017. Os dados mencionados encontram reportados na Figura 19.

Figura 19 – Faturamento do mercado farmacêutico brasileiro.



Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2022).

O Guia da INTERFARMA (2022) também expõe o *ranking* das empresas farmacêuticas no Brasil. No Quadro 1, estão apontadas as 10 maiores indústrias do varejo brasileiro, as quais têm apresentado um relevante crescimento, conforme demonstrado pelo

faturamento dessas empresas no ano de 2019, 2020 e 2021. Ademais, é possível notar a presença equilibrada entre companhias nacionais e estrangeiras.

Quadro 1 – *Ranking* (RK) das indústrias farmacêuticas no varejo brasileiro.

RK	Laboratórios	DEZ 2021	DEZ 2020	DEZ 2019
		Faturamento R\$	Faturamento R\$	Faturamento R\$
1	EUROFARMA	5.331.164	4.371.488	3.831.216
2	EMS PHARMA	5.120.576	4.285.048	3.630.389
3	ACHE	4.839.720	4.294.046	4.256.993
4	SANOFI	3.531.013	3.287.442	3.057.107
5	NEO QUIMICA	2.450.067	2.111.415	1.804.154
6	NOVO NORDISK	2.405.012	1.514.086	1.083.907
7	MANTECORP FARMASA	2.057.527	1.725.130	1.653.326
8	CIMED	1.975.621	1.744.755	1.456.980
9	LIBBS	1.910.665	1.762.581	1.569.287
10	NOVARTIS	1.872.412	1.741.376	1.608.322

Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2022).

Em relação ao perfil global do mercado farmacêutico em 2016, apresentado no Quadro 2, o Brasil ocupava a 10^a posição no *ranking* mundial, o que corresponde a sua classificação de acordo com o percentual de seu faturamento comparado ao dos Estados Unidos, visto que o mercado farmacêutico norte-americano é o maior do mundo, ocupando a 1^a posição. Posteriormente, no ano de 2021, o mercado farmacêutico brasileiro passou a ocupar a 8^a posição do *ranking* farmacêutico mundial, chegando a um valor que representa 6% do faturamento dos Estados Unidos (aproximadamente R\$ 2,5 trilhões). Ainda de acordo com a INTERFARMA (2022), seguindo esse ritmo de crescimento, há uma expectativa de que em 2026 o Brasil passe a ser o sexto maior mercado farmacêutico.

Quadro 2 – *Ranking* (RK) do mercado farmacêutico mundial, com estimativa para 2026.

Ano	2026*	2021	2016
Rk	País		
1	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
2	China	China	China
3	Alemanha	Japão	Japão
4	Japão	Alemanha	Alemanha
5	França	França	França
6	Brasil	Reino Unido	Itália
7	Reino Unido	Itália	Reino Unido
8	Itália	Brasil	Espanha
9	Índia	Espanha	Canadá
10	Espanha	Canadá	Brasil

Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2022).

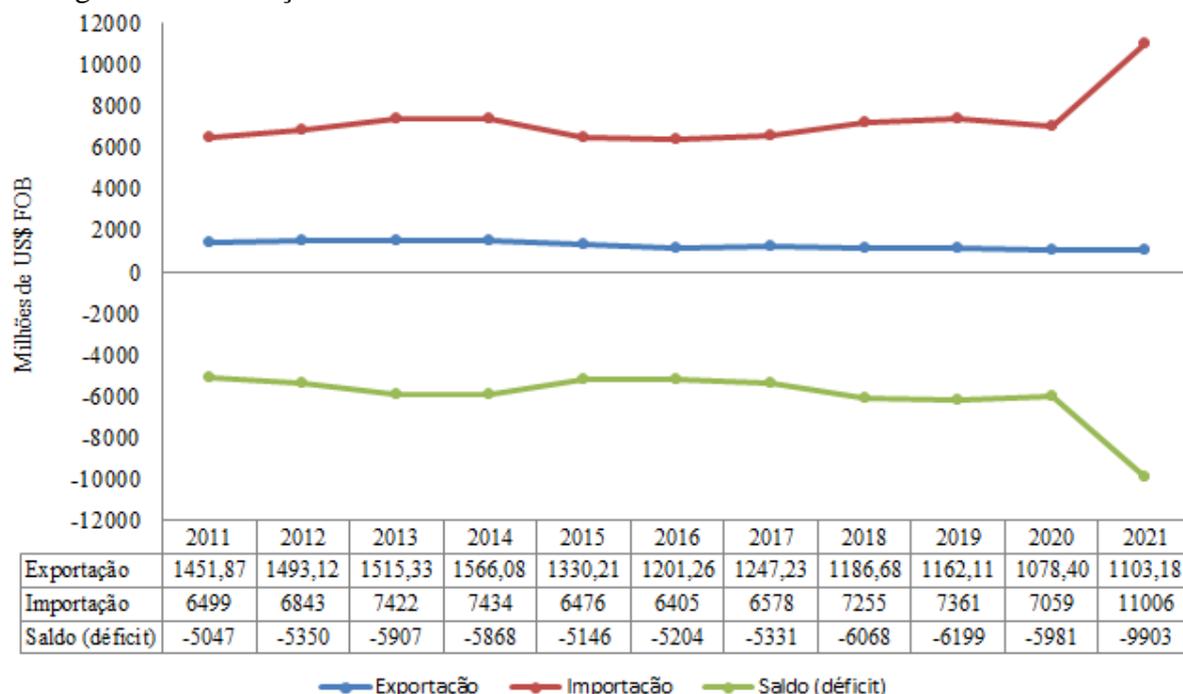
Em 2021, o setor farmacêutico brasileiro era constituído por 349 empresas farmacêuticas, as quais possuíam um faturamento a partir de R\$ 50 mil/ano, sendo 118 empresas de origem internacional e 231 de capital nacional, o que correspondia a 33,81% e 66,19% da quantidade total, respectivamente. Além do mais, enquanto as empresas multinacionais detinham 40,73% do mercado de faturamento e 19,54% em unidades vendidas (caixas), os laboratórios de capital nacional responderam por 59,27% do mercado em faturamento e 80,46% em unidades vendidas (caixas), de tal modo que esta liderança das empresas brasileiras no número de unidades vendidas ocorreu devido a sua crescente participação na comercialização de medicamentos genéricos (SINDUSFARMA, 2022).

Segundo a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA, 2022), outra informação relevante é que o déficit da balança comercial de medicamentos no Brasil tem registrado constante aumento nos últimos anos, ou seja, o país ainda importa mais do que exporta, chegando a mais de US\$ 9,9 bilhões em 2021. Neste mesmo ano, a exportação de produtos farmacêuticos atingiu um valor de US\$ 1,103 bilhões, ao passo que a importação de medicamentos evidenciou um crescimento significativo em relação aos anos anteriores, alcançando aproximadamente o valor de US\$ 11 bilhões. Segundo o SINDUSFARMA (2022), os resultados obtidos na balança comercial de 2021 representou um crescimento de 2,33% para a exportação e de 55,91% para importação em relação ao ano de 2020.

O decaimento da curva de saldo na Figura 20 ilustra o constante aumento do déficit na balança comercial, comportamento que pode ser associado a fatores como dependência brasileira quanto à importação de insumos farmacêuticos e medicamentos, ausência de um ambiente propício à realização de pesquisa clínica, falta de estímulo à inovação e

empreendedorismo e custos que dificultam a exportação, fazendo com que o produto farmacêutico produzido no Brasil seja pouco competitivo ou inviável em relação aos importados. Além do mais, ainda que nos últimos anos o segmento de medicamentos genéricos e similares vem ganhando cada vez mais espaço no mercado, eles são geralmente considerados *commodities* no mercado internacional, ocasionando uma expressiva concorrência de países como Índia e China (INTERFARMA, 2022; SINDUSFARMA, 2022).

Figura 20 – Balança comercial do mercado farmacêutico brasileiro entre 2011 e 2021.

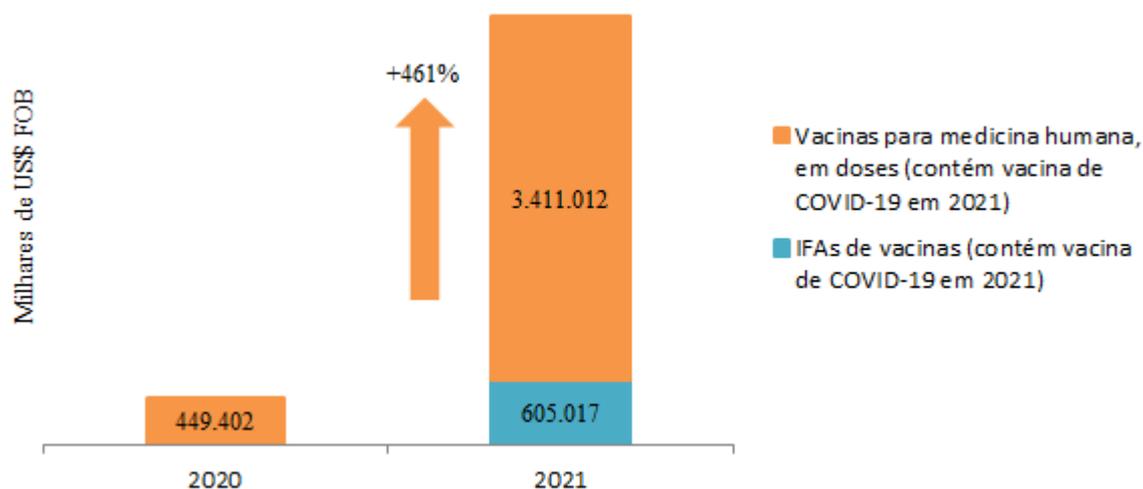


—●— Exportação —●— Importação —●— Saldo (déficit)

Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2022).

O aumento no gasto com importação de produtos farmacêuticos entre 2020 e 2021 é justificado pelo aumento de 461% do gasto com importações de vacinas, impulsionado principalmente pela compra de vacinas contra a COVID-19, como apresentado na Figura 21. Nesse período, a fim de facilitar o acesso à vacina para a população, a Anvisa estabeleceu procedimentos temporários para a importação de vacinas e insumos de vacina para COVID-19, de modo a tornar o processo mais ágil e menos burocrático, flexibilizando também os documentos exigidos para a importação. Dessa forma, as importações de vacinas para medicina humana (incluindo vacinas de COVID-19) passaram de aproximadamente US\$ 449 milhões em 2020 para US\$ 3 bilhões em 2021, além de um gasto correspondente a um pouco mais de US\$ 605 milhões com IFA de vacinas (incluindo vacinas de COVID-19) no ano de 2021 (INTERFARMA, 2022).

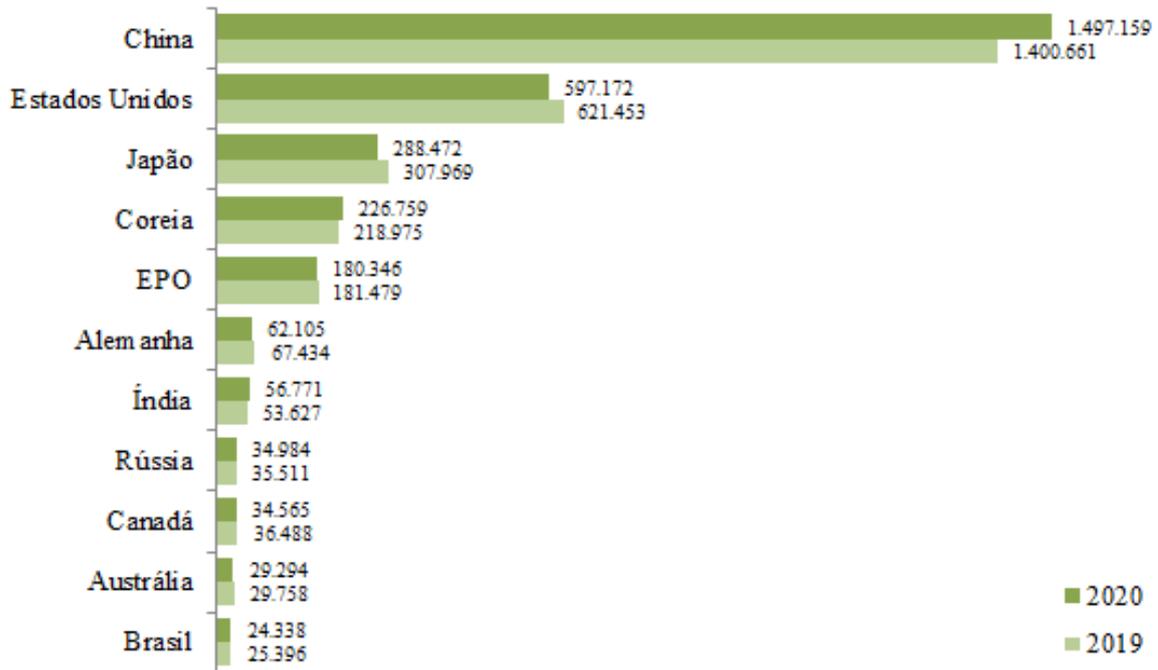
Figura 21 – Gastos com as importações de vacinas e seus IFA no Brasil.



Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2022).

Os investimentos realizados em pesquisa e desenvolvimento (P&D) são consolidados na economia moderna como uma ação fundamental para o fortalecimento da indústria farmacêutica, além de mensurar o potencial de um país. A atratividade do país está relacionada com a ocorrência de estímulo à produção de inovação e à descoberta de novos conhecimentos. Conforme o Global Innovation Index 2021, o Brasil ocupa a 57^a posição do *ranking* mundial de inovação. De acordo com a Figura 22, os dados globais que apontam a quantidade de registros de patente das 10 principais empresas mostram que o Brasil registrou 24.338 pedidos no ano de 2020, o que representa uma redução de 4,2% sobre o ano de 2019 (INTERFARMA, 2022).

Figura 22 – Pedidos de patentes do mercado mundial: 10 principais empresas.



Fonte: Adaptado de INTERFARMA (2022).

Além disso, no *ranking* de países com participação em estudos clínicos, demonstrado na Figura 23, o Brasil subiu seis posições em comparação ao ano de 2019, indo da 25ª posição para a 19ª posição em 2021. Porém, o país não tem apresentado resultados satisfatórios em relação à quantidade de pesquisas, sendo que os dados indicam que a participação brasileira em estudos clínicos caiu de 2,7% em 2012 para 2,3% em 2021 (INTERFARMA, 2022).

Figura 23 – Participação do Brasil e posição no *ranking* global em estudos clínicos.



Fonte: INTERFARMA (2022).

Contudo, de acordo com o SINDUSFARMA (2022), o Brasil possui condições favoráveis para alavancar no segmento de pesquisa e desenvolvimento, pontuando o requisito

de maior biodiversidade do mundo como um recurso para a inovação. O Sindicato também menciona sobre as ações que agilizaram as aprovações dos estudos clínicos no Brasil, o que melhora o ambiente local para investimento, mas ainda há a necessidade de melhorias nas regulamentações e na definição dos direitos dos indivíduos participantes nas pesquisas.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho abordou aspectos importantes, como o histórico da indústria farmacêutica, englobando os marcos relevantes da história deste setor, as principais etapas que compõem o processo de fabricação de medicamentos, as ações para o desenvolvimento de novos produtos e de produtos similares e genéricos, a regulamentação de registro e pós-registro e, por fim, o cenário econômico do mercado farmacêutico, que corrobora a importância deste setor industrial.

Mediante o levantamento histórico da indústria farmacêutica, foi possível entender a evolução, desde a origem, do processo de desenvolvimento dos medicamentos, assim como o crescimento do setor farmacêutico e das empresas que atuam no setor. Além do mais, ao analisar esse contexto, verificou-se como o surgimento das leis impactaram na dinâmica da indústria farmacêutica, ressaltando a importância para a expansão do mercado brasileiro frente às indústrias transnacionais. Outro ponto destacado foi a regulação e o controle sanitário realizados sobre o registro de produtos farmacêuticos, de modo a evidenciar a importância de garantir que os medicamentos comercializados sejam seguros e eficazes.

Quanto ao processo de fabricação de medicamentos, foram especificadas as principais etapas que compõem o processo produtivo das indústrias farmacêuticas. Individualmente foram avaliadas as etapas de fabricação dos medicamentos sólidos, líquidos e semissólidos, bem como os processos em comum para as três formas farmacêuticas. Assim, foi apresentada a funcionalidade de cada uma das etapas desses processos, demonstrado exemplos dos equipamentos comumente utilizados nas empresas, e mencionado a importância da realização do controle em cada etapa, com o intuito de avaliar os critérios de qualidade. Ademais, ainda relacionado às atividades de produção, foi enfatizada a importância da implementação de um sistema de qualidade nas indústrias, a fim de assegurar que os medicamentos são consistentemente produzidos e controlados e cumprem com as especificações de segurança, eficácia e qualidade, mediante adequação às normas e procedimentos legais.

Em relação ao desenvolvimento de novos produtos e de produtos similares e genéricos, foi descrito o conjunto de atividades realizadas no andamento do projeto para obtenção de informações que irão compor os documentos comprobatórios, necessários para certificar a segurança, eficácia e qualidade do medicamento. Essa documentação é utilizada na montagem do dossiê de registro, o qual serve como um instrumento de controle sanitário requisitado pelo órgão regulamentador. Foi visto também sobre a ocorrência de alterações pós-registro, advindas da necessidade de melhoria do processo e/ou produto, e a importância

de se ter o controle de toda e qualquer mudança que impacta a condição aprovada. Assim como para o processo de registro, essas modificações são regulamentadas por normas técnicas que indicam os procedimentos, critérios e documentação mínima necessária.

Por fim, foi possível observar o crescimento do setor farmacêutico brasileiro em razão da movimentação e do número de vendas expressivas realizadas tanto pelo varejo farmacêutico quanto pelo mercado institucional, assim como pela participação na comercialização de medicamentos genéricos. Também se destaca o aumento do déficit na balança comercial brasileira, decorrente das dificuldades ainda encontradas quanto à exportação de produtos farmacêuticos e da dependência de importação de insumos e medicamentos.

Sendo assim, por meio de pesquisa e análise de publicações científicas, a revisão bibliográfica integrativa cumpriu com o objetivo de contribuir com informações relevantes acerca do contexto da indústria farmacêutica, sobre a concepção regulatória, no contexto da Engenharia Química, as quais podem ser utilizadas como referência para trabalhos futuros e fonte de conhecimento, ao integrar um conjunto de trabalhos disponibilizados em base de dados de pesquisas sobre assuntos relacionados ao setor farmacêutico.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Conceitos e definições**. 22 out. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes/conceitos-e-definicoes>. Acesso em: 29 jun. 2023.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bolsista cria cosmético em forma de comprimido**. 23 mar. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/capes/pt-br/assuntos/noticias/bolsista-cria-cosmetico-em-forma-de-comprimido>. Acesso em: 27 jul. 2023.
- AITH, Fernando; DALLARI, Sueli Gandolfi. **Regulação de medicamentos no mundo globalizado / Drugs regulation in a globalized world**. CEPEDISA, São Paulo, p. 636, 2014. Disponível em: https://cepedisa.fsp.usp.br/wp-content/uploads/2023/02/drugs_regulation_online_sep14.pdf. Acesso em: 09 abr. 2023.
- ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Tradução de Elenara Lemos-Senna et al. Revisão técnica de Elenara Lemos-Senna. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ANVISA. **Legislação**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao/#/>. Acesso em: 02 ago. 2023.
- ARABI, Samira Alves Abou. **Aplicação da inteligência artificial nas indústrias farmacêuticas**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/faca2df4-61d7-45c0-97cf-87563fb4f6bb/3059560.pdf>. Acesso em: 02 ago. 2023.
- BASTOS, Valéria Delgado. **Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 22, p. 271-296, set. 2005. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/2686/1/BS%2022%20Inova%c3%a7%c3%a3o%20Farmac%c3%aautica_P.pdf. Acesso em: 08 abr. 2023.
- BELLAN, Natália. **Diretrizes para o processo de registro sanitário dos medicamentos**. 2013. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-30072015-100420/pt-br.php>. Acesso em: 29 jun. 2023.
- BRASIL. **Decreto Nº 8.077, de 14 de agosto de 2013**. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 15 ago. 2013. Seção 1, p. 18. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm. Acesso em: 29 jun. 2023.

BRASIL. **Guia nº 01, versão 02, de 30 de junho de 2017**. Guia para a elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos. Brasília, 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/353664>. Acesso em: 08 maio 2023.

BRASIL. Instrução Normativa **IN Nº 158, de 01 de julho de 2022**. Dispõe sobre a produção de lotes-piloto de medicamentos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2022]. 2022a. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/495102>. Acesso em: 10 maio 2023.

BRASIL. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 17 de Dezembro de 1973. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/15991.htm. Acesso em: 15 jun. 2023.

BRASIL. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 de setembro de 1976. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm. Acesso em: 15 jun. 2023.

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o sistema nacional de vigilância sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27 de janeiro de 1999. 1999a. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm. Acesso em: 15 jun. 2023.

BRASIL. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial da União. 11 de fevereiro de 1999. 1999b. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19787.htm. Acesso em: 18 maio 2023.

BRASIL. Resolução **RDC Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2015]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29313>. Acesso em: 10 maio 2023.

BRASIL. Resolução **RDC Nº 73, de 7 de abril de 2016**. Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2016]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2785365/%284%29RDC_73_2016_COMP.pdf/82902093-ad55-4d4e-95ea-14ab856f8aed. Acesso em: 29 jun. 2023.

BRASIL. Resolução **RDC Nº 318, de 6 de novembro de 2019**. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2019]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/409542>. Acesso em: 15 maio 2023.

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]. 2022b. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/479680>. Acesso em: 05 jun. 2023.

BRASIL. Resolução **RDC Nº 753, de 28 de setembro de 2022**. Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2022]. 2022c. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/495102>. Acesso em: 10 maio 2023.

CALLIGARIS, Darcio. **Revestimento de comprimidos**. Farmacotécnica – Calligaris. 16 jan. 2019. Disponível em: <https://darcioalligaris.blogspot.com/2019/01/revestimento-de-comprimidos.html>. Acesso em: 27 jul. 2023.

CARMO, Ana Cerúlia Moraes do. **Panorama de indeferimento de registro de medicamentos sintéticos em 2015**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2017. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/24256>. Acesso em: 29 jun. 2023.

CRFMG. **Genéricos e similares ocupam 65% do mercado nacional**. Conselho Regional de Farmácia do Estado de Minas Gerais, 2018. Disponível em: <https://www.crfmg.org.br/site/noticias/Genericos-e-similares-ocupam-65-do-mercado-nacional>. Acesso em: 03 jul. 2023.

EADPLUS. **Farmacêutica cria xarope para diluir remédios e evitar desperdício**. Blog Farmácia, 2017. Disponível em: <https://www.eadplus.com.br/blog/farmacautica-cria-xarope-para-diluir-remedios-e-evitar-desperdicio/>. Acesso em: 03 jul. 2023.

ENGENÉRICO. **¿Qué es una forma farmacéutica?**. Asociación Española de Medicamentos Genéricos, 2012. Disponível em: <https://www.engenerico.com/formas-farmacauticas/>. Acesso em: 03 jul. 2023.

FREITAS, Marcia Sayuri Takamatsu. **Intercambialidade entre medicamentos genéricos e similares de um mesmo medicamento de referência**. 2016. Tese (Doutorado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-14122016-093243/pt-br.php>. Acesso em: 24 maio 2023.

FREUND VECTOR. **High shear mixers (GRANUMEIST)**. 2023. Disponível em: <https://www.freund-vector.com/products/gmx-production/>. Acesso em: 03 jul. 2023.

GUILHERME, Filipa Alexandra Ferreira. **Desenvolvimento e otimização da fase de granulação usando a tecnologia de leito fluido: influência das variáveis no processo**. 2015. Dissertação (Mestrado em Farmacotecnica Avançada) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Lisboa, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/20771>. Acesso em: 24 maio 2023.

IAP. **Embalagens plásticas para medicamentos**. Instituto Avançado do Plástico, 2023. Disponível em: <https://www.planetaplastico.com.br/post/embalagens-pl%C3%A1sticas-para-medicamentos>. Acesso em: 03 jul. 2023.

INTERFARMA. **Guia 2022**. 2022. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/wp-content/uploads/2022/08/Guia-Interfarma-2022.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2023.

JESUS, Ana Rita Moreira Gaspar de. **O processo de desenvolvimento e aprovação de medicamentos: o caso particular das vacinas COVID-19**. 2021. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica) - Universidade de Coimbra, [Coimbra, Portugal], 2021. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/99135/1/TESE%20MFB%20FINAL%20_%20ANA%20RITA%20JESUS.pdf. Acesso em: 10 maio 2023.

LEMAQ. **Punções e matrizes**. 2019. Disponível em: <https://www.lemaq.com.br/ferramentais>. Acesso em: 30 jul. 2023.

LIMA, Ana Carolina Felizardo. **Gestão e melhoria de processos em uma indústria farmacêutica pública: estudo de caso da gestão de projetos de desenvolvimento de medicamentos**. 2016. 115 f. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/4104>. Acesso em: 08 maio 2023.

LUCIO, Cristina do Carmo. **Embalagens de medicamentos: diretrizes para o desenvolvimento**. 2013. 245 f. Tese (Doutorado em Design) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Arquitetura, Artes e Comunicação, Bauru, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/110872>. Acesso em: 24 maio 2023.

MARCHETTI, Raquel Cristina Henriques. **Histórico de mudanças de produto: uma inovação para os processos de alterações pós-registro de medicamentos**. 2015. 61 f. Monografia (Especialização) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/13450/7.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 09 abr. 2023.

MARCHETTI, Raquel Cristina Henriques. **Análise e gestão de mudanças de pós-registro de medicamentos**. 2017. 145 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/26195/raquel_cristina_henriques.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 08 abr. 2023.

MEDICALEXPO. **Moinho cônico BTS**. VirtualExpo Group, 2023a. Disponível em: <https://www.medicalexpo.com/pt/prod/lb-bohle-maschinen-und-verfahren-gmbh/product-115137-766590.html>. Acesso em: 03 jul. 2023.

MEDICALEXPO. **Granulador para a indústria farmacêutica**. VirtualExpo Group, 2023b. Disponível em: <https://www.medicalexpo.com/pt/prod/diosna-dierks-und-soehne/product-122454-871353.html>. Acesso em: 03 jul. 2023.

MEDICALEXPO. **Sistema de revestimento para a indústria farmacêutica**. VirtualExpo Group, 2023c. Disponível em: <https://www.medicalexpo.com/pt/prod/galbino-technology/product-305677-1045673.html>. Acesso em: 03 jul. 2023.

MORIN, Garrett; BRIENS, Lauren. **A Comparison of granules produced by high-shear and fluidized-bed granulation methods**. AAPS PharmSciTech, vol. 15, p. 1039-1048, 2014.

PEREIRA, Camila da Silva Rosolia. **A regulamentação de pós-registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e os impactos na indústria farmacêutica com a implantação da RDC N° 73/2016**. 2017. 59 f. Monografia (Especialização) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/23042>. Acesso em: 29 jun. 2023.

PRADO, Ana Raquel 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: 08 abr. 2023.

ROCHA, Tiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Uningá Review**, Paraná, v. 20, n. 2, p. 97-103, out./dez. 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1593>. Acesso em: 05 jun. 2023.

RODA, Celina Isabel Neto. **A inteligência artificial na descoberta de novos medicamentos**. 2022. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/57883>. Acesso em: 02 ago. 2023.

SAID, Dulcelina Mara Pereira. **Registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão**. 2004. 156 p. Dissertação (Pós-Graduação em Vigilância Sanitária) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/8431/159.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SANTOS, Emerson Costa; FERREIRA, Maria Alice. A indústria farmacêutica e a introdução de medicamentos genéricos no mercado brasileiro. **Nexus Econômicos**, v. 6, n. 2, p. 95-120, 2012. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/revnexeco/article/view/9250/6708>. Acesso em: 08 abr. 2023.

SILVA, Yorhana de Azevedo. **Comparação entre técnicas de granulação via úmida: leito fluidizado x alto cisalhamento**. 2019. 49 f. Monografia (Especialização) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos / Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/35032/yorhana_de_azevedo.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 24 maio 2023.

SINDUSFARMA. **Perfil da indústria farmacêutica e aspectos relevantes do setor.** São Paulo, 2022. Disponível em: https://sindusfarma.org.br/uploads/files/229d-gerson-almeida/Publicacoes_PPTs/PERFIL_IND_FARMACEUTICA_22_PORT.pdf. Acesso em: 03 jul. 2023.

VILLANOVA, Janaina. **Tecnologia farmacêutica: preparação de formas sólidas.** Belo Horizonte, 2008. Disponível em: <https://www.slideshare.net/janavilla/formas-farmacuticas-slidas-janaina-villanova>. Acesso em: 03 jul. 2023.

TELES, Jacqueline. **Conheça os sete remédios mais vendidos no Brasil.** Abcfarma, 2022. Disponível em: <https://site.abcfarma.org.br/conheca-os-sete-remedios-mais-vendidos-no-brasil/>. Acesso em: 03 jul. 2023.

W.F.A MÁQUINAS E EQUIPAMENTOS. **Misturador em V.** 2023a. Disponível em: <https://wfa.com.br/produtos/misturador-v-7>. Acesso em: 03 jul. 2023.

W.F.A MÁQUINAS E EQUIPAMENTOS. **Misturador de Bin.** 2023b. Disponível em: <https://wfa.com.br/produtos/misturador-de-bins>. Acesso em: 03 jul. 2023.

YENCHEN. **Rolo compactador.** Yenchen Machinery Co., Ltd., 2023. Disponível em: https://www.yenchen.com.tw/pt/product/roller_compactor-241.html. Acesso em: 03 jul. 2023.