

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA

WILLIAN DOUGLAS BARRETO

Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários

Lorena

2013

WILLIAN DOUGLAS BARRETO

Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola de Engenharia de Lorena - Universidade de São Paulo como requisito parcial para conclusão da Graduação do curso de Engenharia Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dr^a Rita de Cássia Lacerda Brambilla Rodrigues.

Lorena

2013

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A
FONTE.

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
Serviço de Biblioteca
Escola de Engenharia de Lorena

Barreto, Willian Douglas

Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários/ Willian
Douglas Barreto/ Orientadora Rita de Cássia Lacerda Brambilla
Rodrigues.—Lorena, 2013.

48 p.

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão do
Curso de Graduação de Engenharia Bioquímica - Escola de Engenharia
de Lorena da Universidade de São Paulo.

1. Fármacos veterinários. 2. Fármacos veterinários (Pesquisa). 3.
Fármacos veterinários (Desenvolvimento). I. Rodrigues, Rita de Cássia
Lacerda Brambilla Rodrigues.

Dedicatória

Aos meus pais, Pedro e Márcia.

Esta vitória é nossa!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus.

Aos meus pais e a minha irmã, pelo amor incondicional, carinho e confiança.

Ao Fabiano, companheiro, amigo e conselheiro.

À Profa. Dr^a Rita, que prontamente se dispôs a me orientar durante o desenvolvimento deste trabalho, mostrando-se receptiva e colaborando efetivamente para sua conclusão satisfatória. Obrigado pela confiança depositada em mim.

Aos meus queridos amigos, minha segunda família.

A todos os professores, que, ao longo da graduação, compartilharam seus conhecimentos, me ensinando e fornecendo meios para o meu crescimento profissional e intelectual.

À Escola de Engenharia de Lorena, por ter sido, durante esses anos, não apenas um lugar de aprendizado, mas uma extensão do meu lar.

RESUMO

BARRETO, W. D. **Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários**. 2013. 48 f. Trabalho de conclusão de curso – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2013.

O processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos é complexo, longo e de alto custo. As indústrias de saúde animal e as de saúde humana apresentam muitas diferenças, porém ambas possuem presença global e visam obter lucro em um ambiente empresarial competitivo e altamente regulamentado. O processo de desenvolvimento de um novo medicamento é mais demorado para animais do que para humanos, devido às variadas e complexas formulações necessárias às diversas espécies. Trata-se de um mercado muito segregado. Os produtos agrupados por categoria farmacêutica (biológicos, fármacos e suplementos nutricionais), são destinados a diferentes segmentos animais (bovinos de carne, leite, suínos, aves, equinos, cães & gatos e outras espécies). Nestes segmentos os produtos são distribuídos a diferentes tipos de clientes divididos seguindo o grau de tecnificação da produção. No caso, do desenvolvimento de formulações injetáveis para os animais é mais complicado do que para humanos, principalmente pela tolerância no local da aplicação, onde para animais de companhia as preocupações estão voltadas para a dor e o inchaço. No gado, as injeções podem também ter impacto na saúde humana, segurança alimentar e qualidade da carne e do leite. Por razões econômicas, a maioria dos injetáveis desenvolvidos para a veterinária, são produtos multiuso, o que torna o seu desenvolvimento ainda mais complicado. Neste trabalho foram discutidas as etapas do processo de desenvolvimento de um novo medicamento veterinário, baseado em informações da legislação que regulamenta as pesquisas em território nacional. Tratou-se também das exigências que devem ser cumpridas para que um novo produto (nacional ou importado) tenha seu registro aceito pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) e possa ser comercializado no Brasil. A saúde animal continua sendo uma área crescente para a formulação e pesquisa de administração de fármacos e contribui com a saúde humana, pois fornece modelos animais para pesquisa de novas tecnologias de administração de drogas. A legislação brasileira, imposta e fiscalizada pelo Mapa, mostra-se eficiente e abrangente, contemplando todos os caracteres técnicos envolvidos no processo de desenvolvimento de um fármaco veterinário. Ela permite a criação de novos produtos que não só representem inovações para o mercado, mas que valorizem a saúde e bem-estar dos animais aos quais se destinam e seus donos (ou consumidores de seus derivados).

Palavras-chave: pesquisa e desenvolvimento, medicamentos veterinários e desenvolvimento de novos produtos.

ABSTRACT

BARRETO, W. D. **Processo de desenvolvimento de fármacos veterinários**. 2013. 48 f. Trabalho de conclusão de curso – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2013.

The process of research and drug development is complex, lengthy and costly. The industries of animal and human health have many differences, but both have global participation and they are intended to profit in a competitive highly regulated business environment. The new drug developing process for animals takes longer than for humans, due to the necessity of formulations more varied and complex used to the many different species. It is a market very segregated. The pharmaceutical products grouped by category (biological, pharmaceuticals and nutritional supplements), are aimed at different animals (beef cattle, dairy, swine, poultry, horses, dogs & cats and other species). In these segments the products are distributed to different kinds of customers, which are divided by the degree of production technification. The development of animals injectable formulations is more complex than for humans, especially because of application site tolerance, where in pet concerns are focused on the pain and swelling. In cattle, the injections may also have an impact on human health, food safety and meat and milk quality. Because of economic reasons, the expressive developing for injectable veterinary products are multipurpose, which makes their development even more complicated. In this work we discuss the process steps development of a new veterinary drug, based on information from the legislation that regulates research in the country. It was also evaluated the requirements needed to a new product (domestic or imported) be accepted by the *Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento* (Mapa) and it can be marketed in Brazil. In search of formulation and drug delivery, the animal health continuous in full development contributing to human health by providing animal models for testing new drug delivery technologies. The Brazilian legislation, which is imposed and enforced by Map, proves to be efficient and embracing by covering all the technical characters involved in the development of a veterinary drug. It allows not only the creation of new products representing innovations to the market but also the creation of products that valorize the animal health and their welfare for the animals and for their owners (or consumers of its derivatives).

Keywords: research and development, veterinary drugs and development of new products

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Estágios constituintes da cadeia farmacêutica	16
---	-----------

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
CAPA	Plano de ação para auditorias externas
CPV	Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários
CPV	Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DDA	Departamento de Defesa Animal
GQF	Gerenciamento de Qualificação de Fornecedores
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
Mkt	Marketing
OMS	Organização Mundial da Saúde
OQ	Departamento de Operações da Qualidade
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento ou Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento
P&D/A	Analítica
P&D/G	Galênica
P&D/ PC	Pesquisa Clínica
RA	Departamento de Assuntos Regulatórios
Sindan	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal
TS	Departamento de Serviços Técnicos
UR	Umidade Relativa

Sumário

CAPÍTULO I	11
INTRODUÇÃO	11
CAPÍTULO II	13
OBJETIVOS	13
CAPÍTULO III	14
DESENVOLVIMENTO	14
1. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS	14
2. A INDÚSTRIA VETERINÁRIA.....	16
3. O DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO MEDICAMENTO VETERINÁRIO	17
3.1. RESPONSABILIDADES – MOBILIZAÇÃO DE TODA A INDÚSTRIA	18
3.1.1 Departamento de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D).....	18
3.1.2 Unidade de Negócio/Marketing:.....	20
3.1.3 Departamento de Serviços Técnicos (TS)	20
3.1.4 Setor de Operações de Qualidade (OQ).....	21
3.1.5 Setor de Produção/ Manufatura	22
3.1.6 Setor de Compras/Fornecimento e Administração de Contratos.....	22
3.1.7 Departamento de Importação.....	23
3.1.8 Departamento Jurídico.....	23
3.1.9 Departamento Financeiro.....	23
3.1.10 Departamento de Logística	24
3.1.11 Departamento de Assuntos Regulatórios (RA).....	24
3.2. PROCESSO DE CRIAÇÃO E REGISTRO	25
3.2.1. Etapas do desenvolvimento de um novo produto	25
3.2.2. Legislação	29
CAPÍTULO IV	39
METODOLOGIA	39
CAPÍTULO V	40
CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
GLOSSÁRIO	46

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

Medicamentos veterinários possuem um importante papel na saúde e bem estar animal e na proteção da qualidade e segurança dos alimentos de origem animal. O eficiente desenvolvimento de novos fármacos seguros e efetivos, bem como a contínua disponibilidade de novos produtos no mercado, são essenciais para a manutenção da saúde animal e a produtividade dos rebanhos. Assim, o segmento de saúde animal é o responsável pela fabricação de produtos farmacêuticos veterinários, os quais estão divididos em cinco classes: parasiticidas, biológicos (vacinas), tratamento de infecções, aditivos alimentares e outros. Portanto, pode-se afirmar que a indústria veterinária é responsável pela manutenção da saúde de rebanhos ao redor do mundo todo, garantindo a produtividade dos animais, bem como a sanidade, qualidade e abundância dos alimentos por eles produzidos. Além disso, a indústria farmacêutica encarrega-se de fornecer produtos que tratem da saúde e bem-estar dos animais domésticos (de companhia, pertencentes ao setor dos pets, que se encontra em rápida expansão).

O Brasil possui um posicionamento consideravelmente expressivo como exportador de carne bovina para diversos países e, em virtude disso, tem-se os animais ruminantes como os mais relevantes no que diz respeito à venda de medicamentos veterinários no país, seguidos pelas aves e suínos. (BUSO, 1999). A eficácia nos tratamentos de doenças animais, principalmente os parasitas, representa um desafio para pecuária, acarretando em prejuízos, como no caso da bovinocultura, em que as perdas de ordem econômica causadas por ectoparasitas, só no Brasil, superam os dois bilhões de dólares ao ano (GRISI et al., 2002).

Os desafios enfrentados pelo setor de sanidade animal são muitos e, por isso, acredita-se que, em longo prazo, haverá uma tendência das economias do ramo veterinário serem fundamentadas na ciência, tecnologia e inovação (OECD, 2005). Nesse sentido, as empresas têm atribuído maior importância à área de pesquisa e desenvolvimento (P&D), que é fundamental para manutenção da competitividade comercial, atribuindo ao Departamento responsável por essa atividade status estratégico (KOTLER, 2000).

A indústria veterinária tem como base legal o Decreto-Lei 467, de 13.2.1969, o Decreto 1.662, de 6.10.1995, a Portaria Ministerial 301, de 19.4.1996, e a Instrução

Normativa/SDA 36, de 7.6.2002 e sua fiscalização, do comércio e do emprego de produtos de uso veterinário em território nacional é realizada pelo Ministério da Agricultura através do Serviço de Defesa Animal do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária. Todos os produtos de uso veterinário, nacionais ou importados, incluindo vacinas, devem ser devidamente registrados e aprovados pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) do Departamento de Defesa Animal (DDA) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa). Além disso, a ANVISA encarrega-se do controle e da fiscalização de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal.

Para que um produto obtenha autorização para ser comercializado, ele deve passar por um rigoroso processo baseado num conjunto de documentos, relatório técnico e comprovação de sua eficácia, qualidade e segurança. Neste trabalho discutiram-se as etapas envolvidas no desenvolvimento de um novo produto veterinário, desde a criação da ideia que servirá de base para sua criação, até a comercialização do medicamento finalizado e aprovado pelo Mapa.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

Geral: Demonstrar as etapas do processo de desenvolvimento de um novo medicamento de uso veterinário.

Específicos:

- Discutir as etapas envolvidas no desenvolvimento de um novo produto veterinário, desde a ideia que servirá de base para sua criação, até a comercialização do medicamento finalizado e aprovado pelo Mapa.
- Apresentar informações da legislação que regulamenta as pesquisas realizadas em território nacional, bem como as exigências a serem cumpridas para que um novo medicamento veterinário (nacional ou importado) tenha seu registro aceito pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa) e possa ser comercializado no Brasil.

CAPÍTULO III

DESENVOLVIMENTO

1. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

De acordo com o artigo 2º do Decreto 1.662/95, a definição de produto veterinário é a seguinte:

Entende-se por produto veterinário toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada, cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos, melhoradores de produção animal, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos produtos que, utilizados nos animais e/ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas. Compreendem-se ainda, nesta definição os produtos destinados à higiene e ao embelezamento dos animais.

Na indústria brasileira, encontramos os medicamentos veterinários divididos em duas categorias:

- Medicamento de referência: produto que traz para o mercado alguma inovação, estando devidamente registrado no órgão federal competente (Mapa) e comercializado no país. Além disso, ele deve ter sua eficácia comprovada cientificamente (testes químicos e clínicos) para fins de registro.
- Medicamento similar: é o medicamento que apresenta características comuns ao medicamento de referência, como princípio ativo, excipientes, posologia e indicação terapêutica, porém não possui sua bioequivalência – indicador da velocidade e a extensão da absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem – com o medicamento de referência comprovada.

Os produtos veterinários podem ser classificados de diversas outras maneiras:

- Com base na classe farmacêutica: biológicos, fármacos e suplementos nutricionais;
- Segmento de animais a que se direciona: grandes animais (equídeos, ruminantes, aves de produção e suínos) e pequenos animais (*pet* – caninos, felinos, aves ornamentais e roedores).

O Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (Sindan) divide o mercado de medicamentos veterinários em:

- **Biológicos:** produtos cujo princípio ativo é derivado de organismos vivos (ex: vacinas e soros);
- **Antimicrobianos:** destinam-se à eliminação de microrganismos parasitas por meio da inibição de crescimento. Quando são produzidos por microrganismos são denominados antibióticos e os que são gerados de forma sintética, recebem o nome de quimioterápicos;
- **Ectoparasiticidas:** empregados no tratamento ectoparasitoses (doenças causadas por parasitas externos como moscas, ácaros, pulgas e carrapatos);
- **Endectocidas:** substâncias que atacam os principais ectoparasitas e endoparasitas que afligem os animais;
- **Endoparasiticidas:** são utilizados no controle de parasitas internos (vermes);
- **Terapêuticos:** componentes químicos utilizados na prevenção e tratamento de doenças (ex: antiinflamatórios, analgésicos e hormônios);
- Tônicos e Fortificantes;
- **Desinfetantes:** empregados na higienização de instalações e equipamentos utilizados na criação de animais. Nesta classe também se encontram os antissépticos;
- **Dermatológicos:** substâncias utilizadas para tratamento de doenças de pele;
- **Outros:** aqui se encontram vários outros tipos de produtos, como suplementos alimentares e embelezadores.

Divididos entre essas categorias, os produtos veterinários atendem às necessidades de praticamente todos os grupos animais, sendo alguns mais específicos para dadas espécies (CAPANEMA ET AL, 2007).

2. A INDÚSTRIA VETERINÁRIA

Em termos, a cadeia farmacêutica animal muito se assemelha à farmacêutica humana, podendo ser representada por quatro elos, representados na Figura 1, conforme o conjunto de atividades e as competências tecnológicas envolvidas em cada um deles.

De acordo com Souza (2001), o setor veterinário possui função complementar ao setor de saúde humana, uma vez que a produção de medicamentos de uso em animais facilita a diluição dos elevados custos de P&D, bem como a diversificação de suas atividades e portfólio, acirrando a competitividade entre as empresas.



Figura 1 Estágios constituintes da cadeia farmacêutica

Fonte: Palmeira Filho e Pan, 2003

No primeiro estágio, encontram-se os países desenvolvidos, os quais possuem meios para desenvolvimento da cadeia completa, que vai desde as etapas de pesquisa química e isolamento de novas moléculas, até a comercialização do medicamento. Os países pertencentes ao segundo estágio são aqueles que possuem o setor de química fina de eficiência razoável, sendo capazes de produzir seus próprios insumos. O Estágio III se desenvolve em países com capacidade de formulação de medicamentos e domínio das atividades produtivas em nível moderado, mesmo que tais países importem quase que a totalidade das matérias-primas das quais necessitam. O quarto e último estágio não exige nenhuma capacitação produtiva, podendo ser realizado, até mesmo, em pequenos países, cujos setores manufatureiros são pouco desenvolvidos (ou até mesmo ausentes), restando às empresas a tarefa de comercializar os medicamentos, que são, geralmente, importados (OMOTE; SLUZZ, 2013).

Estados Unidos, Reino Unido e Alemanha são exemplos de países que dominam os dois primeiros estágios, representando verdadeiras potências do setor farmacêutico veterinário, apresentando um amadurecimento em relação aos demais no que diz respeito à investigação acadêmica e no aparelho regulatório estatal (FRENKEL, 2002). Países em desenvolvimento, como o Brasil, tem suas empresas atuando nos estágios III e IV, sejam elas multinacionais subsidiárias ou nacionais (BARRAGAT, 2001).

A indústria veterinária é composta, basicamente, por dois modelos de empresas: as de *grande porte* que, em geral, são multinacionais químico-farmacêuticas de atuação global, líderes no processo de inovação, que dividem o mercado regional com empresas nacionais de *pequeno porte*, conhecidas por seguirem as tendências em inovação ditadas pelas gigantes do setor. (OMOTE; SLUZZ, 2013).

Um aspecto particular dessa indústria é a existência de nichos abertos a empresas nacionais por causa das diferenças entre o padrão de distribuição das espécies e a ocorrência de problemas sanitários e nutricionais próprios de cada país. A ocupação destes por empresas locais pode se dar sem que haja confronto com as grandes empresas de atuação global (CAPANEMA ET AL, 2007).

3. O DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Os resultados apresentados a seguir referem-se ao material coletado de um procedimento interno de uma indústria veterinária multinacional no Brasil e é relacionado ao estudo do desenvolvimento de um novo medicamento veterinário. Os resultados apresentados foram abordados de forma qualitativa e entrevista que envolveu uma variedade de materiais empíricos liberados por esta empresa com a solicitação de não referencia-la. A utilidade deste material se refere, sem dúvida alguma, a constatação de sua aplicabilidade rotineira e efetiva nesta indústria no desenvolvimento de seus novos medicamentos veterinários.

3.1. RESPONSABILIDADES – MOBILIZAÇÃO DE TODA A INDÚSTRIA

Durante o desenvolvimento de um novo produto veterinário, desde a sua concepção até a sua aprovação para comercialização, ocorre à participação de vários Departamentos da empresa. Dentro do projeto, cada Departamento tem suas responsabilidades específicas, e em certos momentos, ocorre à colaboração entre estes Departamentos. A seguir será apresentada a composição dos Departamentos participantes do desenvolvimento de um novo medicamento veterinário, bem como os papéis desempenhados por eles durante este processo.

3.1.1 Departamento de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D)

Tendo em vista os desafios encontrados no setor de sanidade animal e visando suprir a necessidade de novos e mais eficazes medicamentos, a área de Pesquisa & Desenvolvimento mostra-se fundamental para a manutenção da competitividade comercial de uma empresa, assumindo atividades cujos status são tidos como estratégicos.

A atualização tecnológica da empresa é mantida através da pesquisa e desenvolvimento de novos produtos por meio de formulação e metodologias analíticas eficazes capazes de suportar os planos estratégicos da corporação. Este setor está dividido em três frentes: farmacotécnica ou Galênica (P&D/G), analítica (P&D/A) e Pesquisa Clínica (P&D/PC). Sendo assim, o Departamento de P&D é responsável pelo gerenciamento de todo o projeto para desenvolvimento de um novo produto, incluindo, mas não se limitando, as seguintes atribuições:

- Avaliar a viabilidade técnica de ideias e necessidades de novos produtos concebidas pelo marketing, instituições de pesquisa, consultorias e etc;
- Preparar, juntamente com o Departamento de Marketing (Mkt - Gerente de Produto), documento (Start Report) contendo informações relativas à análise da viabilidade do projeto. Tal documento deverá ser analisado e aprovado – quando definida a continuidade do projeto - pelo Gerente de P&D, Gerente de Produto,

Diretor de Assuntos Regulatórios, Diretor da Unidade de Negócios e finalmente pelo Diretor Presidente.

- Elaborar o orçamento dos projetos (*budget*) e controlar despesas e pagamentos para cada um dos projetos aprovados;
- Realizar estudos farmacotécnicos (ou estudos de viabilidade farmacotécnica) de modo a obter novas formulações adequadas e estáveis, bem como implementar melhorias na formulação de produtos existentes;
- Desenvolver e validar metodologias analíticas para controle de qualidade do produto desenvolvido;
- Realizar estudos de estabilidade de formulações experimentais e definitivas de produtos em desenvolvimento. Tais estudos devem estar de acordo com a legislação Brasileira vigente e, quando não aplicável, seguir guias reconhecidos internacionalmente;
- As especificações iniciais de Estabilidade, vida de prateleira (*Shelf-life*) dos novos produtos são de responsabilidade do Departamento de Pesquisa e desenvolvimento. Estas informações devem ser transferidas do P&D para operações comerciais.
- Elaborar, para os produtos em desenvolvimento, fichas de especificação de produto acabado e matérias-primas a serem utilizadas para a produção de Partidas Piloto;
- Elaborar juntamente com o Departamento de Serviços Técnicos (TS) toda a documentação contendo as instruções de fabricação em escala piloto e comercial do produto em desenvolvimento;
- Promover, juntamente com o Departamento de TS, a transferência de partidas experimentais de laboratório para escala industrial, com a produção de partidas-piloto que serão utilizadas nos estudos para registro junto ao MAPA;

- Realizar estudos clínicos (eficácia, inocuidade, resíduos, farmacocinética etc) tanto com formulações experimentais como com partidas-piloto para registro junto ao MAPA. Tais estudos devem estar de acordo com a legislação Brasileira vigente e, quando não aplicável, seguir guias reconhecidos internacionalmente;
- Fornecer toda documentação ao Departamento de Assuntos Regulatórios (RA) para elaboração do Relatório Técnico e Dossiê de Registro para submissão de registro junto ao MAPA.

Vale ressaltar que, embora a responsabilidade seja do Departamento de P&D, determinadas etapas dos itens mencionados acima podem ser realizadas internamente, bem como em prestadores de serviços devidamente qualificados.

3.1.2 Unidade de Negócio/Marketing:

O Departamento de Marketing (representado pelos Gerentes de Produto) é responsável por gerar novas ideias de produtos e/ou determinar as necessidades que podem se tornar projetos para desenvolvimento de um novo produto. Ao definir uma nova ideia e/ou necessidade, o Marketing será responsável por definir o posicionamento do produto no mercado em que atuará bem como determinar expectativa de vendas anuais, margem mínima desejada e volume a ser produzido. Tais informações estarão formalizadas no *Start Report*.

3.1.3 Departamento de Serviços Técnicos (TS)

O Departamento de TS (Departamento de Serviços Técnicos) tem a responsabilidade em fornecer todo suporte técnico ao Departamento de P&D durante todo o projeto. Dentre suas atribuições, o Departamento de TS tem a responsabilidade por:

- Avaliar a viabilidade técnica para produção do produto a ser desenvolvido em escala piloto e comercial;

- Avaliar tecnicamente as possíveis plantas de manufatura para produção dos produtos em desenvolvimento, tanto aquelas a serem terceirizadas como as pertencentes à própria empresa fabricante do produto e no restante dos países do mundo.
- Elaborar, juntamente com o Departamento de P&D, toda a documentação contendo as instruções de fabricação em escala piloto e comercial do produto em desenvolvimento;
- Promover, juntamente com o Departamento de P&D, a transferência de partidas experimentais de bancada para escala industrial, com a produção de partidas-piloto que serão utilizadas nos estudos para registro junto ao MAPA e devidas validações.

3.1.4 Setor de Operações de Qualidade (OQ)

O setor de Operações de Qualidade (OQ), através de seu setor de Gerenciamento da Qualificação de Fornecedores (GQF) tem como principal responsabilidade dentro do processo de desenvolvimento de um novo produto veterinário, a função realizar auditorias de qualidade em possíveis plantas de manufaturas que serão utilizadas para a produção deste produto, nos casos onde a produção será feita em plantas terceirizadas.

Dentro desta função, o Departamento de GQF deverá estabelecer os pontos de melhorias nas instalações e equipamentos auditados, definir o devido plano de ação (CAPA), bem como realizar o acompanhamento do cumprimento CAPA. Além da qualificação de terceiros para produção dos produtos, este setor também é responsável pela qualificação de fornecedores de matérias-primas e material de embalagem e seu devido cadastro no banco de dados.

O Departamento de OQ, através do Setor de Controle da Qualidade (CQ) poderá ser solicitado a fornecer suporte durante o desenvolvimento de metodologias analíticas para controle da qualidade (estabilidade) do produto em desenvolvimento bem como das matérias-primas a serem utilizadas. Também poderá ser solicitado a fornecer fichas de especificação de matérias primas e metodologias para controle de qualidade de produtos existentes que sejam similares ao produto em desenvolvimento ou até mesmo, a prestar suporte na elaboração dos documentos acima mencionados no momento da preparação de documentação para a produção de partidas Piloto.

3.1.5 Setor de Produção/ Manufatura

O setor de produção/manufatura terá participação no projeto se o produto em desenvolvimento for produzido em alguma das plantas de manufatura da corporação. Neste caso, o setor de manufatura atuará na elaboração, juntamente com o setor de Compras/Fornecimento, dos custos de produção para avaliação comercial (início do projeto) e na operação de produção dos lotes piloto para registro junto ao MAPA.

3.1.6 Setor de Compras/Fornecimento e Administração de Contratos

O setor de Compras/Fornecimento e Administração de Contratos é responsável por:

- Determinar os custos de produção de um novo produto seja este produzido internamente em uma das plantas de manufatura da empresa (realizando a cotação de matérias primas, materiais de embalagem e definindo o custo final juntamente com o setor de Produção/Manufatura e Financeiro da empresa) ou quando o produto será produzido em alguma planta terceirizada, neste caso, determinando tanto o custo dos materiais como selecionando o terceiro mais adequado e determinando com este os custos para produção.
- Administrar os contratos com plantas de produção terceirizadas;
- Realizar a cotação e compra de matérias-primas, materiais de embalagem e eventuais equipamentos necessários para a produção em escala experimental e piloto de um novo produto.

3.1.7 Departamento de Importação

Este Departamento atuará, em conjunto com o Departamento de Compras/Fornecimento e de Assuntos Regulatórios, coordenando os procedimentos para importação de matérias-primas, padrões analíticos e eventuais equipamentos importados.

3.1.8 Departamento Jurídico

Este Departamento será responsável por gerar e analisar todos os contratos envolvidos no processo de desenvolvimento de um novo produto, tais como: contratos de sigilo, contratos com plantas de produção terceirizadas, contratos com centros de pesquisa para realização de estudos clínicos (universidades, empresas privadas, pesquisadores autônomos e etc), contratos para transferência de conhecimento e tecnologia, contratos para compra de eventuais equipamentos, contratos para análises laboratoriais (resíduos, estabilidades etc), dentre outros. Este Departamento também é responsável por realizar pesquisas de marcas e patentes junto aos órgãos competentes.

3.1.9 Departamento Financeiro

O Departamento financeiro atuará no processo de desenvolvimento de um novo produto através de:

- Revisão e aprovação do *budget* anual;
- Efetivação/operacionalização dos pagamentos;
- Revisão e aprovação do custo do projeto.

3.1.10 Departamento de Logística

Este Departamento poderá estar envolvido no processo de desenvolvimento de um novo produto quando houver a necessidade de envio de amostras de partidas experimentais e/ou Piloto para centros de pesquisas (estudos clínicos) ou laboratórios analíticos (estudos de estabilidade).

3.1.11 Departamento de Assuntos Regulatórios (RA)

As seguintes responsabilidades competem ao Departamento de RA dentro do processo de desenvolvimento de um novo produto:

- Atualizar o Departamento de P&D sobre as legislações vigentes para que o mesmo direcione seus esforços de modo a atender de maneira plena as diretrizes estabelecidas pelo MAPA;
- Dar suporte ao Departamento de Importação, obtendo autorizações de importação pelo MAPA para importação de ingredientes ativos, padrões analíticos, Kits diagnósticos e eventuais materiais biológicos para desafio experimental (bactérias e vírus);
- Realizar o pedido de autorização para produção de partidas-piloto junto ao MAPA com, no mínimo, 45 dias de antecedência da data prevista para produção das mesmas. Em caso de alteração no cronograma da produção de partidas-piloto, o MAPA deverá ser informado com antecedência mínima de 15 (quinze) dias úteis do início da fabricação;
- Revisar, juntamente com o Departamento de P&D, todos os estudos clínicos e de estabilidade integrantes do Dossiê de Registro do novo produto;
- Responder, com o auxílio dos Departamentos envolvidos, a eventuais questionamentos feitos pelo MAPA à processos de registros de novos produtos.

3.2. PROCESSO DE CRIAÇÃO E REGISTRO

3.2.1. Etapas do desenvolvimento de um novo produto

O desenvolvimento de um novo produto (medicamento veterinário, para este trabalho) tem início na concepção de uma ideia proveniente de pesquisas feitas pelo Departamento de marketing da empresa, ou, até mesmo, instituições de pesquisas e consultorias – a fonte é variável, mas todas partem do princípio de que o produto a ser desenvolvido faz-se necessário no cotidiano da população e é aplicável, representando uma inovação dentro do setor ao qual ele se destina. É o Departamento de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) o responsável por avaliar a viabilidade técnica da ideia apresentada, julgando-a necessária ou não. Comprovando-se a viabilidade técnica do projeto, segue-se a criação do *Start Report* através da parceria entre P&D e Marketing, determinando-se também a viabilidade comercial do mesmo. Uma vez aprovada a continuidade do projeto, o documento é encaminhado para análise e aprovação por parte dos seguintes responsáveis: Gerente de P&D, Gerente de Produto, Diretor de Assuntos Regulatórios, Diretor da Unidade de Negócios e finalmente pelo Diretor Presidente.

Se novamente aprovado, o projeto entra na fase de estudos farmacotécnicos (miscibilidade, solubilidade, compatibilidade química e preparação de formulações preliminares – testes realizados pelo setor de Farmacotécnica ou P&D/G) e analíticos (pesquisa de técnicas de análise, desenvolvimento do método analítico, avaliação de concentração de ativos nas partidas preliminares – de responsabilidade do setor de Analítica ou P&D/A). Nesta etapa, o objetivo é determinar uma fórmula a ser empregada, por isso as análises citadas são necessárias.

É durante os testes em escala laboratorial que os primeiros problemas começam a surgir. Para a formulação do fármaco é necessário conhecimento das propriedades químicas e físicas dos ativos envolvidos, bem como as interações que eles podem vir a ter com os demais componentes da solução. Interações não desejadas implicam na queda do teor do(s) princípio(s) ativo(s), afetando diretamente a eficácia do medicamento. Por isso, é de suma importância que o responsável pela criação das formulações (farmacêutico) e sua equipe mantenham-se em constante processo de atualização acerca dos eventuais

fenômenos físico-químicos que possam surgir durante o processo de desenvolvimento do produto.

Após as avaliações mencionadas, as formulações são então preparadas e enviadas para os estudos de estabilidade. Três partidas de cada fórmula são acondicionadas em câmaras sob as seguintes condições de umidade relativa (UR):

- 40°C/75% UR e/ou 50°C/90% UR – Estabilidade Acelerada
- 30°C/65% UR – Estabilidade de Longa Duração

A continuidade do projeto depende da manutenção da estabilidade das formulações. Será com base nos resultados extraídos desta etapa que será definida a fórmula definitiva do produto, a qual será empregada nos procedimentos realizados em escala piloto. Como é praticamente impossível prever acuradamente o comportamento de uma formulação ao longo dos meses em que ela será submetida aos testes de estabilidade, é de praxe que paralelamente a este processo, novas formulações - para o mesmo medicamento - sejam concebidas, não apenas como medida de precaução caso aquelas que se encontram sob estudo de estabilidade apresentem resultados negativos, mas também com o objetivo de aumentar as possibilidades de resultados satisfatórios.

Muitas vezes uma empresa possui em seu portfólio produtos que contém princípios ativos em comum, ou de naturezas semelhantes, diferenciando-se por um ou outro componente adicional específico para a finalidade do medicamento. Devido a isso, mesmo que uma formulação apresente baixa estabilidade, ela torna-se útil no que tange ao teste de compatibilidade entre ativos e excipientes. A experiência obtida com determinada formulação pode servir quando empregada na elaboração das fórmulas seguintes, contribuindo positivamente para o desenvolvimento do projeto.

As fórmulas que se mostrarem estáveis nas três condições de estabilidade citadas serão separadas e enviadas para estudos clínicos preliminares de eficácia e segurança, conduzidos pelo setor de Pesquisa Clínica (P&D/PC).

Com resultados satisfatórios para as avaliações das partidas experimentais, a fórmula que apresentar os resultados mais adequados será selecionada. A seguir, terá início uma série de procedimentos visando o escalonamento da produção, para que se possam produzir três lotes pilotos consecutivos, no mesmo equipamento e sob as mesmas condições.

O volume de cada lote piloto a ser produzido deve corresponder a, no mínimo, 10% do volume previsto para o lote comercial (salvo casos específicos previstos na legislação).

Seguem-se as seguintes etapas, com envolvimento dos referidos Departamentos:

- Avaliação técnica e definição do local de produção: nesta etapa, as áreas TS e P&D, verificarão a viabilidade técnica do(s) local(s) de produção desejada(s);
- O Departamento de Compras/Fornecimento será responsável por identificar as possíveis plantas de produção próprias da empresa e/ou a serem terceirizadas para produção dos lotes-piloto e comerciais do produto em desenvolvimento, bem como cuidará dos termos contratuais e determinação dos custos para a produção;
- Avaliação de qualidade de plantas terceirizadas: para o caso de plantas terceirizadas ainda não aprovadas pela empresa desenvolvedora do produto, o setor de GQF realizará auditorias de qualidade visando avaliar se o cooperador apresenta os requisitos de qualidade de acordo com os padrões exigidos pela entidade requisitante do serviço. Caso o cooperador não apresente os requisitos necessários para produção do produto em questão, o cooperador poderá ser desqualificado ou poderá ter a chance de cumprir um plano de ação (CAPA) contemplando as devidas melhorias estruturais e de procedimentos identificadas.
Neste segundo caso, o setor de GQF fará o acompanhamento de sua implementação e reavaliação posterior do terceiro para continuidade do projeto. Vale ressaltar que, as auditorias de qualidade devem ser feitas antes que qualquer contrato de produção seja assinado com o cooperador;
- Autorização da entidade regulatória (MAPA) para produção de lotes-piloto: após definição do local e datas para produção das partidas-piloto, o Departamento de RA pedirá ao MAPA uma autorização para a produção dos lotes-piloto oficiais. Tal pedido deverá ocorrer com intervalo mínimo de 45 dias antes da data de produção planejada. Casos de alteração no cronograma da produção dos lotes-piloto devem ser informados ao MAPA com antecedência mínima de 15 (quinze) dias úteis do início da fabricação;

- Compra de matérias-primas: o setor de Compras/Fornecimento será responsável por comprar as matérias-primas e materiais de embalagem para a produção das partidas-piloto. Mesmo no caso de produção em plantas terceirizadas onde o cooperador é o responsável pela compra (contrato “*full service*”), o setor de Compras/Fornecimento se envolverá como facilitador e auxiliará o terceiro nas cotações e negociações com os fornecedores;
- Avaliação das metodologias analíticas (TS, OQ e P&D/A): os setores de TS, OQ juntamente com o P&D/A serão responsáveis por avaliar se as metodologias de análise desenvolvidas (tanto de matérias-primas como as do produto acabado) estão adequadas e de acordo com referências nacionais e internacionais.
- Validação das metodologias analíticas: antes dos lotes-piloto serem produzidos, a metodologia analítica deverá ser devidamente validada. Esta validação poderá ser feita internamente pelo setor de P&D/A ou em laboratórios terceirizados. A validação da metodologia deverá ser avaliada pelas áreas de TS e OQ. Em caso de produção em planta terceirizada, se o controle de qualidade do produto não for feito nesse mesmo laboratório, a co-validação das metodologias analíticas deverá ser realizada;
- Avaliação das metodologias analíticas, para controle de qualidade do produto acabado (TS, OQ e P&D/A).

Com as partidas-piloto deverão ser realizados os seguintes estudos sob responsabilidade do P&D:

- Estudos analíticos para definição do tempo de validade do produto (P&D/A);
- Estudos de similaridade entre as três partidas-piloto;
- Estabilidade acelerada (50°C/90% UR);
- Estabilidade acelerada (40°C/75% UR);
- Estabilidade de longa duração (30°C/65% UR);
- Estabilidade em tempo de uso (quando aplicável) ou misturada à ração ou água.

- Estudos clínicos para fins de registro com a(s) espécie(s)-alvo, tais como segurança, eficácia, resíduos, farmacocinética etc (P&D/PC).

Tais estudos realizados com as partidas-piloto serão fornecidos ao RA para a elaboração do Relatório Técnico e montagem do Dossiê de Registro para submissão do novo produto junto ao MAPA.

3.2.2. Legislação

A Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) fiscaliza a fabricação, o comércio e o uso de produtos veterinários, estabelecendo normas, regras e instruções que orientem produtores, veterinários e consumidores. Por meio desses instrumentos, é possível incentivar o uso correto e consciente de produtos de uso veterinário (legalizados) e também denúncias de comercialização de produtos irregulares.

O Decreto-lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969 dispõe sobre a fiscalização de produtos de uso veterinário, dos estabelecimentos que os fabriquem e dá outras providências. No Art. 1º, estabelece-se a obrigatoriedade da fiscalização da indústria, do comércio e do emprego de produtos de uso veterinário, em todo o território nacional, e, para tanto, adotam-se os seguintes conceitos:

I - Produto de uso veterinário: toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais;

II - Medicamento de referência de uso veterinário: medicamento veterinário inovador registrado no órgão federal competente e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente nesse órgão, por ocasião do registro;

III - Medicamento similar de uso veterinário: medicamento de uso veterinário que contém o mesmo princípio ativo do medicamento de referência de uso veterinário registrado no órgão federal competente, com a mesma concentração e forma farmacêutica, mas cujos excipientes podem ou não ser idênticos, devendo atender às mesmas especificações das farmacopeias autorizadas e aos padrões de qualidade pertinentes e sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

IV - Medicamento genérico de uso veterinário: medicamento que contém os mesmos princípios ativos do medicamento de referência de uso veterinário, com a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, podendo ser com este intercambiável, permitindo-se diferir apenas em características relativas ao tamanho, formato, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos do produto, geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada suas bioequivalência, eficácia e segurança por meio de estudos farmacêuticos, devendo sempre ser designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI);

V - Denominação Comum Brasileira - DCB: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal competente;

VI - Denominação Comum Internacional - DCI: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou, na sua falta, a denominação reconhecida pela comunidade científica internacional;

VII - biodisponibilidade: indica a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou a sua forma molecular terapeuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação;

VIII - bioequivalência: equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, e que tenham comparável biodisponibilidade quando estudados sob um mesmo desenho experimental, nas mesmas espécies animais;

IX - equivalência terapêutica: quando a administração, na mesma dose, de medicamentos veterinários terapeuticamente equivalentes gera efeitos iguais quanto à eficácia, à segurança e, no caso de animais de produção, ao período de carência, avaliados por meio de ensaios clínicos nas mesmas espécies animais.

Os artigos 2º e 3º tratam do cumprimento do Decreto-lei acima referido, garantindo a aplicabilidade dele para toda as entidades envolvidas na comercialização do produto veterinário (desde a sua produção, até a disposição para os consumidores finais), tanto para aqueles fabricados no Brasil, quanto para os que são importados e comercializados no país:

Art. 2º - A fiscalização de que trata o presente Decreto-Lei será exercida em todos os estabelecimentos privados e oficiais, cooperativas, sindicatos rurais ou entidades congêneres que fabriquem, fracionem, comerciem ou armazenem produtos de uso veterinário, estendendo-se essa fiscalização à manipulação, ao acondicionamento e à fase de utilização dos mesmos.

Art. 3º - Todos os produtos de uso veterinário, elaborados no País ou importados, e bem assim os estabelecimentos que os fabriquem ou fracionem, e ainda aqueles que comerciem ou armazenem produtos de natureza biológica e outros que necessitem de cuidados especiais, ficam obrigados ao registro no Ministério da Agricultura, para efeito de licenciamento.

O artigo 3º ainda impõe normas para comercialização de genéricos veterinários:

Art. 3ºA - Para fins de registro de medicamento genérico de uso veterinário no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, o interessado deverá comprovar, cumulativamente:

- I - bioequivalência em relação ao medicamento de referência de uso veterinário;
- II - equivalência terapêutica nas espécies animais a que se destina;
- III - taxa de excreção, determinação de resíduos e período de carência equivalentes aos do medicamento de referência de uso veterinário, quando destinados a animais de consumo e exigidos no regulamento deste Decreto-Lei.

Art. 3ºB - Os medicamentos de referência e similares de uso veterinário ostentarão também, obrigatoriamente, com o mesmo destaque e de forma legível, nas embalagens, nos rótulos, nas bulas, nos impressos, nos prospectos e nos materiais promocionais, a DCB ou, na sua falta, a DCI.

Parágrafo único. A DCB e a DCI deverão ser grafadas em letras ou em caracteres cujo tamanho não seja inferior a 2 (duas) vezes o tamanho das letras e caracteres do nome comercial ou da marca.

Art. 3ºC - O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento fará análise fiscal do medicamento genérico de uso veterinário, mediante coleta de amostras do produto na indústria e no comércio, para confirmação da bioequivalência.

E do artigo 6º ao 12º estabelecem-se as penalidades cabíveis ao não-cumprimento do Decreto-lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969:

Art. 6º - As infrações ao presente Decreto-Lei e respectiva regulamentação ficam sujeitas a penas de advertência, ou multas correspondentes ao valor de 1 (um) a 3 (três) vezes o maior salário- mínimo vigente no País, dobrados sucessivamente nas reincidências até 3 (três) vezes, sem prejuízo, quando for o caso, do cancelamento do registro do produto ou cassação do registro do estabelecimento, além das sanções penais cabíveis.

Art. 7º - Das multas e demais penalidades, aplicadas pelo órgão incumbido da execução deste Decreto-Lei, caberá pedido de reconsideração ao Diretor-Geral do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, dentro do prazo de 30 (trinta) dias e recurso dentro de igual período, subsequente, ao Senhor Ministro da Agricultura, ressalvado o recurso ao Poder Judiciário, se cabível.

Art. 8º - A responsabilidade técnica dos estabelecimentos a que se refere este Decreto-Lei caberá obrigatoriamente a veterinário, farmacêutico ou químico, conforme a natureza do produto, a critério do órgão incumbido de sua execução.

Art. 9º - É vedado a todo servidor em exercício no órgão fiscalizador, e ao seu consorte, empregarem sua atividade em estabelecimentos particulares que produzam, fracionem,

comerciem ou armazenem produtos de uso veterinário, ou manterem com os mesmos qualquer relação comercial, ainda que como acionistas, cotistas ou comanditários.

Art. 10 - Fica criada, no Ministério da Agricultura, subordinada ao Serviço de Defesa Sanitária Animal, do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, a Comissão de Biofarmácia Veterinária, que terá a sua organização e atribuições definidas na regulamentação do presente Decreto-Lei.

Art. 11 - Compete ao Ministério da Agricultura, através do Serviço de Defesa Sanitária Animal, do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, a execução do presente Decreto-Lei, bem como da respectiva regulamentação.

Art. 12 - O presente Decreto-Lei, que entrará em vigor na data da sua publicação, será regulamentado pelo Poder Executivo no prazo de 60 (sessenta) dias, ficando revogadas as disposições em contrário.

A Instrução Normativa Nº 15, de 09.09.05 apresenta o regulamento técnico para testes de estabilidade de produto farmacêutico de uso veterinário, o qual pode ser utilizado por empresas como referência para fins de registro de produtos no Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários:

Os testes de estabilidade são empregados com a finalidade de se definir o prazo de validade de um produto, de acordo com suas seguintes variáveis:

- Prazo de Validade Provisório (teste de estabilidade acelerado);
- Prazo de Validade Definitivo (teste de estabilidade de longa duração);
- Período de Utilização (teste de estabilidade de longa duração); e
- Estabilidade de Acompanhamento (teste de estabilidade de longa duração).

Teste de Estabilidade Acelerado

Para a concessão de prazo de validade provisório, deverá ser apresentado teste de estabilidade acelerada, conduzido em câmara climatizada a:

40°C ± 2°C/75 % ± 5% de UR (umidade relativa), por um período de 6 (seis) meses; ou
50°C ± 2°C/90 % ± 5% de UR, por um período de 3 (três) meses.

Ao final do período de estudo, ao produto que apresentar princípios ativos estáveis (degradação igual, ou inferior, a 5%) e demais parâmetros de qualidade dentro das especificações será concedido prazo de validade provisório de 24 meses, sendo que os produtos de degradação deverão ser identificados e quantificados quando apresentarem relevância terapêutica ou toxicológica.

Teste de Estabilidade de Longa Duração

Teste de estabilidade realizado, em câmara climatizada, na(s) condição(ões) crítica(s) de temperatura de armazenamento.

Para produtos cuja recomendação seja conservar à temperatura ambiente, o teste deverá ser conduzido, obrigatoriamente, a 30°C ± 2°C/65% ± 5% de UR. No caso de ingredientes/formas farmacêuticas sensíveis a temperaturas mais baixas, o estudo também deverá ser conduzido a 15°C ± 2°C/65% ± 5% de UR.

Deve-se salientar que as temperaturas empregadas nesta etapa variam de acordo com a região climática em que o produto será produzido e comercializado.

Para produtos cuja recomendação seja conservar sob refrigeração, conservar congelado e conservar abaixo de -18°C, o procedimento é análogo ao descrito para os produtos conservados à temperatura ambiente, com exceção das temperaturas críticas. Os produtos de degradação deverão ser identificados e quantificados quando apresentarem relevância terapêutica ou toxicológica.

Estabilidade de Acompanhamento

Para a realização dos testes de estabilidade de acompanhamento, a amostragem deve seguir os parâmetros descritos abaixo:

- Especialidade com produção igual ou superior a 15 lotes/ano: realizar o teste em pelo menos um lote por ano;
- Especialidade com produção inferior a 15 lotes/ano: realizar o teste em pelo menos 1 lote a cada 2 anos.

Estabilidade do Período de Utilização

O teste de estabilidade do período de utilização do produto farmacêutico deverá ser apresentado junto com a solicitação de registro, e deverá ser realizado nas condições críticas estabelecidas para a conservação/utilização, mimetizando as condições de uso, como segue:

- No caso de produtos que são administrados misturados à ração, o teste deverá ser feito nos perfis de ração indicados por categoria dentro de cada espécie;
- Para produto multidoso, deverá ser estabelecido o período máximo de utilização, após o início da administração;
- Para produto reconstituído, a estabilidade deverá ser estabelecida de forma a determinar o período máximo de utilização após reconstituição;
- Na determinação da estabilidade do produto ministrado dissolvido em água, deverá ser utilizada água potável clorada e não clorada.

Condições de Armazenamento

A estabilidade de um produto também é importante para se determinar a maneira mais indicada para armazenagem do mesmo, evitando que seus componentes sofram alterações, implicando na degradação de seus ativos e, conseqüentemente, perda de eficácia.

Depois de avaliada a estabilidade do produto, uma das seguintes recomendações deve ser indicada na embalagem primária e secundária:

- Conservar à temperatura ambiente (15°C a 30°C);
- Conservar sob refrigeração (2°C a 8°C);
- Conservar congelado (-5°C a -20°C);
- Conservar abaixo de -18°C.

Informações adicionais devem ser incluídas quando necessárias.

Frequência dos testes

Deverão ser realizados, no mínimo, todos os testes descritos em monografias específicas de cada produto. Alterações na frequência dos testes devem ser justificadas tecnicamente.

Teste de Estabilidade Acelerada

São realizados de acordo com dois intervalos específicos de tempo:

- Testes conduzidos por 6 meses: 0; 1; 2; 3 e 6 meses;
- Testes conduzidos por 3 meses: 0; 1; 2 e 3 meses.

Testes de Estabilidade de Longa Duração

É com base na estabilidade de longa duração que será determinado o prazo de validade definitivo de um produto. Para que o registro de um dado produto seja aprovado, o medicamento deve apresentar, no mínimo, ativos estáveis por dois anos, ou seja, prazo mínimo de validade de dois anos.

Os testes são conduzidos por um período de 24 meses, sendo que amostras são retiradas para análise nos meses 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24. Amostras devem ser colhidas anualmente, a partir do segundo ano, até encerramento do prazo de validade especificado para o produto.

Teste de Estabilidade de Acompanhamento

Deverá ser feita uma análise no tempo zero e após cada ano, até o prazo de validade declarado.

Teste de Estabilidade do Período de Utilização

A análise deverá contemplar o tempo zero e mais, no mínimo, 3 pontos equidistantes, de forma a contemplar todo o prazo de validade de utilização.

Relatório de Estabilidade

O teste de estabilidade deverá ser apresentado por meio do relatório de estabilidade, contendo no mínimo:

- Nome do Produto;
- Número dos lotes do produto;
- Tamanho dos lotes do produto;
- Condições de armazenamento;
- Tipo de material utilizado na embalagem primária;
- Nome do fabricante das substâncias ativas e número dos lotes;
- Descrição do plano de estudo de estabilidade adotado.

- Descrição dos métodos analíticos utilizados;
- Dados sobre a validação dos métodos analíticos utilizados (seletividade; especificidade; sensibilidade; limite de detecção;
- Limite de quantificação; linearidade, exatidão; precisão);
- Números de réplicas analisadas por período, com os respectivos desvios padrões;
- Número de amostras analisadas por lote;
- Resultados dos testes, apresentados com o auxílio de tabelas, gráficos e cromatogramas;
- Conclusão do estudo.

Ao término de todo o processo, o produto está apto para ser submetido à aprovação pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa). Caso o novo medicamento seja aprovado para comercialização, a empresa passa a fabricá-lo em larga escala, de acordo com as estimativas feitas no início do projeto, juntamente com o Departamento de marketing.

Eventualmente, um produto pode ter sua aprovação negada pelo Mapa. Caso isso ocorra, a empresa pode revisar todo o processo envolvendo o desenvolvimento do fármaco em questão, fazendo as alterações necessárias e recomendadas pelo órgão fiscalizador, para que possa fazer uma nova submissão do produto para aprovação.

CAPÍTULO IV

METODOLOGIA

Foi empregado o estudo exploratório-descritivo através de pesquisa bibliográfica, entrevista á uma indústria veterinária e da utilização de dados secundários oriundos de publicações e resultados de pesquisas específicas sobre o processo de desenvolvimento de fármacos veterinários.

CAPÍTULO V

CONCLUSÃO

De acordo com o que foi analisado no presente trabalho, conclui-se:

Para o desenvolvimento de um novo medicamento de uso veterinário é necessária mobilização total da indústria. O projeto é dependente da ação conjunta de vários Departamentos, cada qual responsável por uma, ou mais, etapas do processo. Destaca-se a importância dos Departamentos de Pesquisa & Desenvolvimento e Marketing, encarregados pela criação produto e elaboração dos estudos e do relatório responsáveis pela aprovação do projeto por parte do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA);

O Brasil é dotado de legislação abrangente e eficaz no que tange a área da medicina veterinária. Seu órgão regulador, o Mapa, fiscaliza e faz valer as leis impostas para a fabricação e comercialização de medicamentos veterinários dentro do país.

De modo geral, a indústria veterinária brasileira encontra-se amparada legalmente, através de leis que permitem a criação e comercialização de novos medicamentos capazes de atender às necessidades de todas as classes de animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIA-Associação Brasileira das Indústrias de Alimentos. - **O desenvolvimento do Brasil começa na Indústria da Alimentação.** Disponível em: <[http://abia.org.br/vst/O desenvolvimento do Brasil começa na Industria da Alimentacao.html](http://abia.org.br/vst/O_developmento_do_Brasil_comeca_na_Industria_da_Alimentacao.html)> Acesso em: 01 mai. 2013

ABITRIGO. **Sobre o trigo – Derivados.** Disponível em:< <http://www.abitrigo.com.br/>>. Acesso em 22 de out. 2013.

ABRAMILHO. **A dimensão do milho no mundo.** 2010. Disponível em: < <http://www.abramilho.org.br/noticias.php?cod=975> >. Acesso em 19 de out. 2013.

ALMEIDA, Francisco de AC et al. Avaliação da debilidade mecânica em sementes de milho. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, Campina Grande, v.11, n.2, p.217-221, 2007.

AMATO, G.W. *et al.* **Arroz parboilizado: tecnologia limpa, produto nobre.** Porto Alegre: Ricardo Lenz Editor, 2002. 240p

ARAÚJO, W. M. C.; PERETTI, A. P. R. Abrangência do requisito segurança em certificados de qualidade da cadeia produtiva de alimentos no Brasil In: **Gest. Prod.**, São Carlos, v. 17, n. 1, p. 35-49, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ISO/TS 22002-1:2012 Versão Corrigida 2:2013:** Programa de pré-requisitos na segurança de alimentos . Rio de Janeiro, 2013.

BERNARDI, Carolina Maria Gil. **Gestão da sanidade e qualidade tecnológica do trigo em pré e pós-colheita: um estudo de caso em sistema integrado de produção e armazenagem.** 2007. 151 f. Tese (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2007.

BRASIL. Resolução n. 275, de 21 de outubro de 2002. Aprova o “Regulamento técnico de procedimentos operacionais padronizados aplicados aos estabelecimentos produtores/industrializadores de alimentos”. **Diário Oficial da União**, Brasília, 2002.

BRASIL. Resolução RDC nº 263, de 22 de setembro de 2005, Aprova o "Regulamento Técnico Para Produtos De Cereais, Amidos, Farinhas E Farelos". **Diário Oficial da União**, Brasília, 2005.

CAPANEMA, L. X. DE L.; VELASCO, L. O. M DE.; SOUZA, J. O. B DE.; NOGUTI, M. B. **Panorama da indústria farmacêutica veterinária**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 25, mar. 2007. p. 157-174.

CARVALHO, Rosilane Aparecida de et al. Incidência de fungos toxigênicos e aflatoxinas em arroz. **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 34, n. 4, p. 946-952, jul./ago., 2010.

CRUZ, Adriano Gomes da; CENCI, Sérgio Agostinho; MAIA, Maria Cristina Antun. Pré-requisitos para implementação do sistema APPCC em uma linha de alface minimamente processada. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, Campinas, v. 26, n. 1, p. 104-109, 2006.

CUNHA, Gilberto R. Apresentação. **Embrapa Trigo**. 2009. Disponível em: <<http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Trigo/CultivodeTrigo>>. Acesso em 19 out. 2013.

CUSATO, Sueli. **Relação custo-benefício da implantação do sistema de Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle (APPCC) em laticínio do Estado de São Paulo**. 2007. 147 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

DIAS, Juliana. **ISO TS 22002-1 vigente**. 2012. Disponível em:<<http://foodsafetybrazil.com/iso-ts-22002-1-vigente/#ixzz2cGcVnG7Q>>. Acesso em 22 de out. 2013.

ELIAS, Moacir Cardoso et al. **Industrialização do arroz**. Ministério da Educação: Pelotas, 2005. Disponível em: <http://sinop.unemat.br/site/prof/foto_p_downloads/fot_1371industrializauo_do_arroz_pdf.pdf>. Acesso em: 19 out. 2013.

EMBRAPA. **Micotoxinas afetam cadeia produtiva de cereais**. 2012. Disponível em: <<http://comcienciaagro.blogspot.com.br/2012/12/micotoxinas-afetam-cadeia-produtiva-de.html>>. Acesso em 19 out. 2013.

EMBRAPA. **Sistema de produção de arroz de terras altas**. Editado por Marley Marico Utumi. 4. ed. Porto Velho: Embrapa Rondônia, 2008. 33 p

EMBRAPA.Importância econômica, agrícola e alimentar do arroz. **Embrapa Clima Temperado**. 2005. Disponível em: <<http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Arroz/ArrozIrigadoBrasil/cap01.htm>>. Acesso em 19 out. 2013.

FAO. Feeding the world. In: _____. Statistical Yearbook 2013: World food and agriculture. Rome: FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, 2013 Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/018/i3107e/i3107e03.pdf>>. Acesso em 19 out. 2013.

FÉLIX, Sónia Isabel André. **Revisão do sistema HACCP da plataforma de pescado fresco Auchan**. 2012. 127 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2012.

FERNANDES, M. S. **O sistema e a indústria agroalimentar no Brasil**. São Paulo: Associação Brasileira das Indústrias de Alimentos, 1993, 272 p

FIGUEIREDO, V. F.; COSTA NETO, P. L. O. Implantação do HACCP na indústria de alimentos In: **Gestão & Produção**, São Carlos, v.8, n.1, p.100-111, 2001.

FONSECA, Teresa Maria Rocha. **Implementação dos sistemas de segurança alimentar ISO 22000 e HACCP**. 2011. 113 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade de Aveiro, Aveiro, 2011

FUJII, Armando Kazuo. **Influência da parbolização de arroz no rendimento de grãos inteiros**. 1988. 180 f. Tese (Doutorado em Engenharia Agrícola) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1988.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- **Brasil terá nova colheita recorde de grãos em 2013, segundo IBGE**. Disponível em: <<http://www.infolatam.com.br/2013/04/10/brasil-tera-nova-colheita-recorde-de-graos-em-2013-segundo-ibge/>>Acesso em: 01 mai. 2013

IBGE. **Indicadores IBGE: Estatística da Produção Agrícola**. [S. l.]: IBGE, 2010. 68 p.

JASPER, Samir Paulo et al. Comparação econômica da produção de grãos secos e silagem de grãos úmidos de milho cultivado em sistema de plantio direto. **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 33, n. 5, p. 1385-1391, set./out., 2009.

LOPES, R. C. S. Q. **Diagnóstico da situação atual e das dificuldades de implantação de sistemas de garantia da segurança de alimentos em micro e pequenas empresas de polpas de frutas**. 2008. Dissertação – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2008.

MOLINA JUNIOR, Walter Francisco. Máquinas para processamento de cereais, [s.d.]. 25 slides.

NITZKE, J. A., ET al. Segurança alimentar – retorno às origens? In: **Braz. J. Food Technol.**, IV SSA, maio 2012, p. 2-10

OLIVEIRA, Walace Fernando da Silva. **Implantação de sistemas de gestão para garantia da segurança de alimentos: estudo de caso: linha de fabricação de file de peixe congelado**. 2008. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Soropédica, 2008.

OMOTE, Helio De Sena Gouvea; SLUSZZ, Thaisy. **Prospecção de mercado visando P&D para medicamentos veterinários para bovinocultura no Brasil**. 2013. Anais SIMTEC – ISSN: 2318-3403. Aracaju/SE – 25 a 27/09/ 2013. Vol. 1/n. 1/ p. 444-463.

OPAS - Organização Pan Americana da Saúde. **HACCP: Instrumento Essencial para a Inocuidade de Alimentos**. Buenos Aires, Argentina: OPAS/INPPAZ, 2001. 333p.

PAES, Maria Cristina Dias. Aspectos físicos, químicos e tecnológicos do grão de milho. **Embrapa Milho e Sorgo**, n. 75, p. 1-6. 2006. Disponível em: <http://ag20.cnptia.embrapa.br/Repositorio/fisquitectnolmilho_000fghw39ut02wyiv80draue_n1rteuta.pdf>. Acesso em 19 out. 2013.

PALMEIRA FILHO, P. L., PAN, S. S. K. Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 18, set. 2003. p. 3-22.

PAS – Programa Alimentos Seguros. Ações do PAS - Indústria e PAS-Mesa. **Principais**. Disponível em: <<http://www.pas.senai.br>>Acesso em: 21 abr. 2013.

PAULA, Samira Luana de; RAVAGNANI, Mauro Antonio da Silva Sá. Sistema APPCC (Análise de Perigos e Pontos Críticos de Controle) de acordo com a NBR ISO 22000. **Revista Tecnológica**, Maringá, v. 20, p. 97-104, 2012.

PHILLIP, S. T. **Nutrição e Técnica Dietética**. São Paulo: Ed. Manole, 2003.

RIBEIRO-FURTINI, L. L. & ABREU, L. R. de. Utilização de APPCC na indústria de alimentos In: **Ciênc. agrotec.**, Lavras, v. 30, n. 2, p. 358-363, mar./abr., 2006

SATO, O.; CICERO, S. M. Seleção de espigas e debulha das sementes de milho (*Zea mays* L.). Efeitos sobre a qualidade física e infestação por insetos. **Scientia Agricola**, Piracicaba, v. 49, n. 1, p. 93-101, 1992.

SILVA, Saulo Salaber Souza. **Logística aplicada à colheita mecanizada de cereais. 2004.** 167 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2004.

TENSER, C. M. R. **Importância Atribuída e Nível de Adoção das Ferramentas de Segurança dos Alimentos por Empresas de Alimentação do Distrito Federal.** 2006. Dissertação – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

TOLEDO, J. C. Gestão da qualidade na agroindústria, In: Batalha, M.O. (org), **Gestão Agroindustrial**, São Carlos: Ed. Atlas, 1997. Vol. 1, p.437-487.

VERIS. Processamento e Conservação de Alimentos de Origem Vegetal – Cereais. 2010. 19 slides.

VIEIRA, A. C. P. **Instituições e segurança dos alimentos: construindo uma nova institucionalidade.** 2009. Tese – Instituto de Economia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

WALTER, Enio ;MARCHEZAN, Melissa; AVILA, Luis Antonio de. Arroz: composição e características nutricionais. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 4, p.1184-1192, jul, 2008.

WANDERLEY JUNIOR, Marcus. Tecnologia de cereais. 2010. 21 slides.

ZIMMERMANN, Danielle da Silva Carneiro. **Estruturação do sistema de gestão da segurança de alimentos de uma indústria de panificação segundo a norma ISO 22000.** 2009. 129 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

GLOSSÁRIO

Para a compreensão deste trabalho, faz-se necessária a compreensão de alguns termos. Abaixo estão listadas as definições mais relevantes:

Dossiê de Registro: Conjunto de documentos submetidos para análise do MAPA para obtenção da licença do produto. O dossiê de registro é composto pelo relatório técnico e pelos relatórios completos dos estudos laboratoriais e clínicos realizados com o produto. Estes estudos são conduzidos de acordo com o que determinam as normas Brasileiras ou as referências internacionalmente reconhecidas e seus resultados confirmam e reforçam as informações técnicas apresentadas no relatório técnico do produto.

Excipiente: Substâncias que não possuem ação terapêutica, mas são necessárias para a fabricação, composição, armazenamento, etc. de preparações farmacêuticas ou nas formas de administração do medicamento. Abrangem os solventes, diluentes, e agentes para suspensão e emulsão. Também incluem antioxidantes, conservantes farmacêuticos, agentes corantes, aromatizantes, veículos, excipientes e bases para pomadas.

Estabilidade Acelerada: Estudos realizados em condições forçadas de armazenamento, em período relativamente curto de tempo, com o objetivo de se estimar o prazo de validade do produto nas condições preconizadas para o armazenamento. Neste estudo, são avaliadas as degradações químicas e/ou físicas do fármaco/produto farmacêutico.

Estabilidade de Longa Duração: Estudos realizados nas condições preconizadas de armazenamento/ utilização, em período de tempo igual ou superior ao estimado para o prazo de validade/utilização do produto. Neste tipo de estudo, são avaliadas as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico.

Estabilidade de Acompanhamento: Estudo de estabilidade de longa duração, realizado, periodicamente, para verificar se o produto farmacêutico continua apresentando características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas similares às apresentadas por ocasião do estabelecimento do seu prazo de validade

Estudos Clínicos: São estudos a serem realizados com partidas experimentais ou Piloto para avaliar a eficácia, a inocuidade/ segurança, resíduos, a farmacocinética e etc.

Estudo de compatibilidade química entre ativos e excipientes: Estudo das interações físico-químicas entre o ativo e os excipientes para seleção de excipientes adequados quimicamente compatíveis, diminuindo a probabilidade de produtos de degradação e impurezas.

Estudo de Estabilidade da Fórmula: Conjunto de testes projetados para obter informações de estabilidade de produtos quanto aos limites previamente especificados, visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de estocagem determinadas.

Estudo de Miscibilidade/Solubilidade entre ativos e excipientes: O estudo de miscibilidade verifica a propriedade de duas ou mais substâncias líquidas misturarem entre si com maior ou menor facilidade, formando uma ou mais fases. O estudo de solubilidade verifica a quantidade máxima que uma substância pode dissolver-se num líquido.

Estudo de Viabilidade Farmacotécnica: Pesquisa técnica farmacêutica executada no âmbito teórico e prático com o intuito de verificar se a ideia proposta para o novo produto pode ser reproduzida na forma farmacêutica proposta.

Fórmula Definitiva: Fórmula farmacêutica definida farmacotecnicamente e estável, pronta para produção de lote piloto.

Fórmula Pré-Definitiva: Fórmula farmacêutica definida farmacotecnicamente em bancada, pronta para estudo de estabilidade em escala laboratorial.

Partida ou Lote-Piloto: Partida representativa da partida comercial (industrial), produzida nas mesmas condições, equipamentos e instalações da partida comercial, com a finalidade de se avaliar a reprodutibilidade do processo e o atendimento às especificações farmacotécnicas. Segundo a legislação brasileira, para o processo de submissão de um novo produto, três partidas-piloto consecutivas e de tamanho mínimo equivalente a 10% do lote comercial (salvo casos específicos previstos na legislação) devem ser produzidas e

com as mesmas devem ser realizados os estudos oficiais de estabilidade, segurança, eficácia, resíduos, etc.

Período de Utilização: Período de tempo durante o qual uma preparação multidoso (recipiente único contendo mais de uma dose), reconstituída, administrada adicionada à ração ou dissolvida em água (solvente) pode ser utilizada mantendo sua estabilidade.

Princípio Ativo: Princípios Ativos são substâncias que se agregam aos vários veículos, com uma ou mais ações específicas. Os princípios ativos são classificados em função de vários aspectos, como: classe química, classe terapêutica, alvo molecular ou especificidade.

Relatório Técnico: Documento que contém todas as informações técnicas do produto, que faz parte do dossiê de registro apresentado ao MAPA para obtenção da licença do mesmo.

RFC (Request for Concurrency): documento utilizado para requisição de verba para despesas extraordinárias (ex. investimento) e/ou despesas não contempladas no orçamento (budget);

Start Report: documento contendo informações relativas à expectativa de vendas anuais, custos, NASP, margem mínima, volume necessário a ser produzido bem como uma análise de como o produto desejado se posicionará no mercado em que participará.

Zona Climática: De acordo com a prevalência anual das condições climáticas, o mundo está dividido em 4 zonas climáticas. Os estudos de estabilidade devem ser conduzidos observando-se os critérios estabelecidos para a zona climática para a qual o produto é destinado. O Brasil situa-se na zona climática IV (quente e úmida).