

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO PROFISSIONALIZANTE EM GESTÃO
DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL:
DIFICULDADES E PERSPECTIVAS**

MARIA GORETTI MARTINS DE MELO

PORTO ALEGRE, 2005.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO PROFISSIONALIZANTE EM GESTÃO
DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**A PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS NO BRASIL:
DIFICULDADES E PERSPECTIVAS**

Dissertação apresentada por Maria Goretti
Martins de Melo para obtenção do GRAU
DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Profa. Dr. Teresa Dalla Costa

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Profissionalizante – Gestão da Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 25.02.2005 pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dr. Célia Machado Gervásio Chaves
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Isabela Heineck
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Geraldo Lucchese
Consultor Parlamentar da Câmara dos Deputados – Brasília, DF

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

M528p Melo, Maria Goretti Martins de
A Produção de medicamentos genéricos no Brasil: dificuldades e perspectivas / Maria Goretti Martins de Melo - Porto Alegre: UFRGS, 2005. – 128 p.: il., tab.

Dissertação (mestrado profissionalizante). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Medicamentos genéricos. 2. Regulamentação sanitária. 3. Indústria farmacêutica. I. Dalla Costa, Teresa Cristina Tavares. II. Título.

CDU: 615.1:66

Bibliotecária responsável:
Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB10/480

Dedico este trabalho ao fortalecimento
da Indústria Farmacêutica e Farmoquímica Nacional
e à melhoria nas condições de acesso
da população brasileira aos medicamentos.

Nenhum vento ajuda a quem não sabe a que porto veleja.

Montesquieu

*Este Curso de Mestrado foi financiado pelo
Ministério da Saúde – Brasil, a quem
agradeço.*

AGRADECIMENTOS

São vários os agradecimentos a serem feitos, de coração, aos meus familiares, a minha orientadora, aos meus colegas e aos verdadeiros amigos que contribuíram para que eu pudesse trilhar este caminho e alcançar o sucesso.

À minha filha, Marina, Nina, que me acompanhou nesta trajetória, entendendo os meus momentos de dificuldades e cooperando com a sua característica bondade e solidariedade.

Aos meus pais queridos, Sr. Raimundo e Dona Amélia, minhas referências como bravos guerreiros.

Aos meus irmãos, em especial Mônica, minha grande parceira e amiga nos momentos bons e difíceis vividos na Capital Federal e o seu companheiro, Edson Beú Luiz, sempre presentes e amigos nas minhas decisões.

A minha querida sobrinha, Emmanuelle, que dedicou com paciência e eficiência, seus conhecimentos da informática na consolidação deste trabalho.

À professora e orientadora, Dra Teresa Dalla Costa, que com a sua competência técnica e dedicação me permitiu alcançar mais esta vitória.

Ao meu amigo de sempre, Beto, Carlos Alberto Pereira Gomes, me provocando e instigando a alcançar novos vãos.

Ao amigo de sempre, Gê, Geraldo Lucchese, paciente e dedicado que com a sua característica competência e tranquilidade, dedicou várias de suas horas neste trabalho.

Ao meu grande e novo amigo, José Agenor Álvares da Silva, que me apoiou durante todo este percurso.

À minha amiga de sempre, Josi, Josineire Melo Sallum, solidária e generosa em todos os momentos vivenciados em Brasília.

Ao meu grande amigo Professor Francisco Acúrcio, que me incentivou e contribuiu na realização deste trabalho.

Ao meu grande amigo, Júlio César Martins Siqueira, agradeço pelo seu apoio e pelo conhecimento adquirido no campo da Vigilância Sanitária, grande parte decorrente das experiências vivenciadas na construção da Vigilância Sanitária do Estado de Minas Gerais.

À Daniela Conrado, aluna do mestrado acadêmico da Faculdade de Farmácia da UFRGS que auxiliou na consolidação dos dados deste trabalho, com presteza e boa vontade.

Aos meus amigos e colegas de trabalho da Assessoria de Descentralização das Ações em Vigilância Sanitária – ADAVS/ ANVISA, em especial, a Luiz Augusto de Araújo Marques, Lula.

Ao Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Dr. Cláudio Maierovitch que entendeu a importância deste trabalho e permitiu a minha participação neste mestrado.

A todos aqueles que tiveram paciência e boa vontade e contribuíram com este trabalho: Geraldo Fenerich, Arlete, Ruth Maria de Oliveira, Ana Cláudia (Claudinha), Lúcia Deleu e todos os colegas que me auxiliaram.

Aos colegas do mestrado que foram grandes parceiros nesta trajetória.

Aos professores da Faculdade de Farmácia da UFRGS, em especial, o nosso Coordenador, Professor Paulo Mayorga, que nos acompanhou como amigo e como coordenador.

A equipe do Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia da UFRGS, em especial, a Dejanira, Deja e Patrícia, que nos deram suporte durante todo este tempo.

A todas as Indústrias e Laboratórios Oficiais que atenderam ao meu convite participando desta pesquisa.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vii
SUMÁRIO	ix
LISTA DE TABELAS	xi
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
3. REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1. Boas Práticas de Fabricação (BPF).....	11
3.2. Registro de Medicamentos no Brasil.....	14
3.3. Mercado de Medicamentos Genéricos no Mundo.....	20
3.4. Bioequivalência e Equivalência Farmacêutica.....	23
3.5. Farmacopéias.....	28
3.6. Insumos Farmacêuticos.....	30
3.7. Laboratórios Oficiais de Saúde Pública.....	34
4. METODOLOGIA	37
4.1. Determinação da População.....	37
4.2. Coleta de Dados.....	37
4.2.1. Instrumentos de coleta de dados.....	37
4.2.2. Coleta de dados propriamente dita e aspectos éticos.....	41
4.3. Análise dos Dados.....	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1 Coleta de Dados.....	43
5.2. Caracterização das Empresas Participantes.....	44
5.3. Registro vs. Comercialização de Medicamentos Genéricos.....	50
5.4. Processo Produtivo.....	53
5.5. Importação/Exportação de Produtos.....	56

5.6. Insumos Farmacêuticos.....	58
5.7. Produção de Medicamentos.....	78
5.8. Desenvolvimento Farmacotécnico ou P&D.....	80
5.9. Controle de Qualidade.....	83
5.10. Estudos de Estabilidade.....	89
5.11. Exigências para o Registro de Medicamentos Genéricos.....	90
5.12. Estudos de Bioequivalência.....	97
5.13. Investimentos para Produção de Genéricos.....	100
5.14. Perspectivas para os Medicamentos Genéricos no Brasil.....	101
5.14.1. Melhoria da qualidade dos medicamentos após a implantação dos medicamentos genéricos.....	101
5.14.2. Motivos favoráveis à política de medicamentos genéricos.....	104
5.14.3. Motivos desfavoráveis à política de medicamentos genéricos.....	107
5.14.4. Possibilidade de produção de medicamentos genéricos pelos laboratórios oficiais.....	112
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
8. ANEXOS	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Substâncias Químicas de Referência desenvolvidos pela Farmacopéia Brasileira até novembro de 2004	31
Tabela 2	Padrões de Referência e os seus respectivos valores médios de venda pela Farmacopéia Americana.....	32
Tabela 3	Preço dos medicamentos anti-retrovirais pagos pelo Ministério da Saúde por unidade.....	36
Tabela 4	Linhas produtivas por empresa privada entrevistada e certificação em BPF..	48
Tabela 5	Linhas produtivas por laboratório oficial entrevistado e certificação em BPF..	49
Tabela 6	Medicamentos genéricos registrados e não-comercializados até setembro de 2003 por empresa farmacêutica privada	50
Tabela 7	Apresentações de medicamentos genéricos registrados e não comercializadas até setembro de 2003	51
Tabela 8	Porcentagem dos medicamentos genéricos registrados na ANVISA e comercializados em setembro de 2003.....	52
Tabela 9	Terceirização de processos produtivos pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais.....	53
Tabela 10	Etapas de produção terceirizadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais.....	54
Tabela 11	Principais motivos para a terceirização de etapas de produção por empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais.....	55
Tabela 12	Percentual de matérias-primas importadas utilizadas na produção de medicamentos por empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais.....	59
Tabela 13	Origem das matérias-primas utilizadas para a produção de medicamentos pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais	61
Tabela 14	Origem dos fármacos importados relatados por 12 empresas farmacêuticas privadas e 2 laboratórios oficiais	62

Tabela 15	Causas da reprovação de matérias-primas nos empresas privadas e laboratórios oficiais, por ordem de freqüência	72
Tabela 16	Opinião das empresas farmacêuticas privadas e os laboratórios oficiais quanto à eficácia do procedimento de comunicação à ANVISA quando há reprovação de insumos	75
Tabela 17	Posicionamento das empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais quanto à melhoria na qualidade dos insumos comercializados no Brasil devido à fiscalização nos fracionadores/distribuidores	76
Tabela 18	Freqüência de indicação das dificuldades encontradas pelas empresas privadas e os laboratórios oficiais na validação do processo produtivo	79
Tabela 19	Justificativas apresentadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais para não investir em laboratório de desenvolvimento farmacotécnico.....	82
Tabela 20	Farmacopéias utilizadas pelas empresas privadas e laboratórios oficiais para análises de matérias primas e produtos acabados.....	85
Tabela 21	Dificuldades apontadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais para a validação de metodologias analíticas.....	87
Tabela 22	Dificuldades apresentadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais para a produção de lotes-piloto necessários para o registro de medicamentos genéricos.....	91
Tabela 23	Justificativas apresentadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais para indicações de um maior número de fornecedores de fármacos no momento do registro de medicamento genérico	93
Tabela 24	Dificuldades documentais para registro de medicamentos genéricos relatadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais relativas ao fármaco	95
Tabela 25	Alterações realizadas pela empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais após a concessão do registro	96
Tabela 26	Tempo médio para realização dos estudos de bioequivalência de acordo com as empresas farmacêuticas privadas que já contrataram este ensaio no Brasil ou exterior	98
Tabela 27	Investimentos realizados pelas empresas farmacêuticas privadas para se adequar à legislação para produção de medicamentos genéricos	100

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo conhecer os fatores que desfavorecem a produção de medicamentos genéricos no Brasil a partir do posicionamento do setor privado produtor de medicamentos genéricos e dos laboratórios oficiais de saúde pública. Foram entrevistados 15 empresas farmacêuticas privadas e 4 laboratórios oficiais, utilizando um questionário estruturado, onde foram destacados os aspectos referentes às características do setor produtor, às exigências previstas nas regulamentações sanitárias para o registro e produção de medicamentos genéricos e o seu atendimento pelos produtores privados e oficiais. Conclui-se que, entre as dificuldades verificadas para a produção dos medicamentos genéricos no Brasil, destacam-se a forte dependência da importação de fármacos, que cria dificuldades para o controle de qualidade; a carência de investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) pelo setor, que se reflete na escassa experiência nacional na realização de ensaios clínicos; a dificuldade no cumprimento das boas práticas de fabricação, especialmente os processos de validação; e as questões relacionadas à outros aspectos da regulamentação sanitária, da ANVISA e órgãos estaduais de vigilância sanitária. O estudo revela a necessidade de atenção e investimentos por parte do Governo na qualificação da produção da rede de laboratórios oficiais. Ressalta-se que as diretrizes de política industrial e tecnológica estabelecidas pelo atual Governo para o setor farmacêutico, a partir de 2003, quando incrementadas e implantadas, poderão inicialmente minimizar e a longo prazo atender estas difíceis questões dessa área essencial e estratégica para o País.

Palavras Chaves: medicamentos genéricos, regulamentação sanitária, indústria farmacêutica

ABSTRACT

The Production of Generic Medicines in Brazil: Difficulties and Perspectives

The aim of this work was to identify the factors that disfavor the production of generic medicines in Brazil by interviewing the Brazilian pharmaceutical industries that produce generics and the official pharmaceutical laboratories of public health. Fifteen private pharmaceutical companies and 4 official laboratories were interviewed using a structured questionnaire. The questionnaire emphasized aspects such as the characteristics of the laboratory producing section, the demands foreseen in the sanitary regulations for the registration and production of generic medicines and the attendance to the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulations and guidelines. The results pointed out that, among the difficulties encountered for the production of generic medicines in Brazil stands out the country strong dependence on drugs importation, that creates difficulties for the quality control; the lack of investments in research and development (P&D) in the area, that is reflected in the scarce national experience in the accomplishment of clinical rehearsals; the difficulty in the execution of the good manufacturing practices, especially in the issues related to the processes validation; and the issues related to other aspects of the sanitary regulation from ANVISA and state organs of sanitary surveillance. The study reveals the need of attention and investments from the Government to qualify the production of the official laboratories network. It is pointed out that the guidelines of industrial and technological politics established by the current Government for the pharmaceutical section starting from 2003, when increased and implanted can initially minimize and a long term attend these difficulties which are essential and strategic for the Brazil.

Key-words: generic medicines, sanitary regulation, pharmaceutical industry

1. INTRODUÇÃO

A difícil questão do acesso da população brasileira aos medicamentos é ponto de pauta constante das discussões das reformas dos sistemas de saúde.

Segundo o Banco Mundial (IFC *apud* SANTOS, 2001)¹, somente um quinto da população brasileira é consumidora regular de medicamentos. Estudo realizado na rede hospitalar no Rio de Janeiro detectou que 50% das reinternações hospitalares ocorreram por interrupção do tratamento medicamentoso e, entre os pacientes, 80% dos que recebem alta não têm condições de comprar os medicamentos prescritos (LEITE e BIANCARELLI, 2003).

O medicamento consumido por essa população é proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS), que é abastecido pelas produções das empresas privadas e pelos laboratórios oficiais de saúde pública. Segundo relatório da Comissão Parlamentar de Inquérito (BRASIL, 2000a), comparando a demanda de atendimento por medicamentos para tratamento da hipertensão e diabetes com o número de casos não atendidos identifica-se que, cerca de 56% da demanda nacional não está contemplada. Segundo essa análise a incidência de hipertensão e diabetes na população brasileira é de pouco mais de 17 milhões de doentes, podendo-se inferir que cerca de 9,5 milhões de hipertensos e diabéticos não fazem uso dos medicamentos necessários, por não ter condição mínima para adquirí-los.

Ressalta-se, porém, que o controle dos gastos públicos, conjugado com a melhoria do acesso da população ao medicamento, é objetivo almejado por diversos países do mundo. Sobressai, nesse mesmo sentido, a regulação econômica dos

¹ International Financial Cooperation, 1996. Disponível em <<http://www.ifs.org>> *apud* SANTOS, S.C.M. *Busca da Equidade no Acesso aos Medicamentos no Brasil: Os Desafios Impostos pela Dinâmica da Competição "Extrapreço"*. 2001. 174 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública), Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

mercados farmacêuticos. É uma das estratégias utilizadas para diminuir os gastos públicos com os medicamentos. Ela pode ser classificada em duas categorias, segundo LIMA REGO (2000): a primeira refere-se à regulação da oferta e a segunda, da demanda. A regulação da demanda procura atuar influenciando o comportamento dos médicos e pacientes e é considerada a mais eficaz e duradoura. Para a regulação dos medicamentos pela oferta, incorporam-se medidas que estabelecem controle de preços e controle de lucros, sendo este o mecanismo menos utilizado.

Para a regulação utilizando o controle da demanda, são aplicados mecanismos como: listas seletivas para financiamento, medicamentos passíveis de cobertura total ou parcial, sistemas de co-pagamento. Tais medidas podem influenciar a prescrição dos médicos e a promoção dos medicamentos genéricos (LIMA REGO, 2000).

Os medicamentos genéricos são utilizados em vários países do mundo como instrumento regulador do mercado e como alternativa para a melhoria do acesso da população aos medicamentos, influenciando tanto a oferta quanto a demanda. Como exemplo importante dessa política, pode-se citar a experiência da Alemanha onde a indústria de medicamentos inovadores reduziram o preço de seus produtos logo após a extinção da proteção patentária e os preços dos medicamentos genéricos instituíram-se como referência (BRASIL, 2000a).

O mercado de medicamento genérico na Alemanha corresponde a 35% das unidades vendidas, na Holanda, 40%, e no Canadá, 25%. Nos Estados Unidos, em 1986, cerca de 23% das prescrições eram feitas por denominação genérica ou permitiam a substituição por medicamento genérico. Em 1991, esse percentual chegava a 35%, e em 2000, 50% das prescrições eram feitas pelo nome genérico (BRASIL, 2000a).

Enquanto em outros países, o término do período da proteção patentária de produtos farmacêuticos novos viabilizava o registro de medicamentos genéricos, no Brasil, o tema do nome genérico começou a ser discutido em 1993, com a publicação

do Decreto 793/93 (BRASIL, 1993), que determinava o uso da Denominação Comum Brasileira (DCB) nas embalagens dos medicamentos, numa proporção três vezes maior do que o nome de marca do produto².

O Decreto 793/93 também determinava a utilização da DCB nas prescrições dos medicamentos, em detrimento do nome de marca. Tais medidas visavam à padronização das denominações dos medicamentos, relegando ao segundo plano a identificação pelo nome de marca ou fantasia, homogeneizando o mercado e permitindo a prescrição e identificação pelos fármacos registrados.

Inúmeros fatores, no entanto, impossibilitaram o cumprimento do Decreto 793/93. Assim como, avalanches de medidas liminares foram desencadeadas na tentativa de fragilizar a sua legalidade e eficácia. A falta de sustentação política e o grande interesse econômico dos fabricantes de medicamentos de marca foram presumivelmente as causas de seu perecimento (BARROS, 2004).

A ameaça ocasionada pela entrada do medicamento genérico no mercado farmacêutico, para os fabricantes de medicamento de marca, foi fato também registrado em outros países. MURPHY (2001), por exemplo, relata o comportamento de algumas grandes companhias farmacêuticas, instaladas em diversos países, detentoras de medicamentos de marca, cujas patentes estão prestes a expirar. Na tentativa de se manterem mais tempo líderes de mercado, elas negociam com as empresas que solicitam o registro do genérico, o atraso na entrada do processo de registro no órgão regulador.

Feitas essas considerações, cabe ressaltar que o medicamento genérico voltou a ser lembrado e sua importância reforçada e discutida no Brasil com a publicação da

² No Brasil o reconhecimento das patentes farmacêuticas somente veio acontecer com a edição da Lei 9.729, de 14 de agosto de 1996, que entrou em vigor em 14 de maio de 1997. Anteriormente a esta data era possível registrar medicamento similar de qualquer produto novo, porque não se reconhecia patente de produtos e processos farmacêuticos.

Resolução 280/98 (BRASIL, 1998a) do Conselho Nacional de Saúde, que tinha como referência um Projeto de Lei³ que já tramitava na Câmara dos Deputados e propunha o medicamento genérico no País.

As diretrizes básicas para estabelecimento da Política de Medicamentos foram delineadas na Portaria 3.916/98 (BRASIL,1998b) sendo que a necessidade e a melhoria do acesso da população aos medicamentos foi o foco fundamental dessa política. Os órgãos e entidades do Ministério da Saúde envolvidos com essas questões ficaram responsáveis pela elaboração ou a readequação de seus planos, programas, projetos e atividades para atender às prioridades estabelecidas. As responsabilidades para implantação dessa política como a promoção da produção de medicamentos, incentivando os genéricos, para melhoria do acesso da população aos tratamentos medicamentosos, foi uma dessas prioridades estabelecida.

Estudos e negociações políticas com todos os envolvidos, em especial a indústria farmacêutica instalada no País, permitiram a sustentação e a viabilidade da implantação do medicamento genérico no Brasil, por meio da Lei 9.787/99 (BRASIL,1999a), regulamentada pelo Decreto 3.181/99 (BRASIL,1999b). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) definiu os critérios para o seu registro, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada RDC 391/99 (BRASIL,1999c). Esta sofreu diversas alterações com publicações subseqüentes. Atualmente, as exigências para o registro desses medicamentos encontram-se na Resolução Específica RE 135/03 (BRASIL, 2003a).

O medicamento genérico foi definido por meio da Lei 9.787/99 como *“medicamento similar a um produto de referência ou inovador que pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI (Denominação Comum Internacional)”*. Com essa definição, introduziu-se o conceito da

³ Projeto de Lei 2.022/91 do Deputado Eduardo Jorge (PT/SP).

intercambialidade, ou seja, a possibilidade de substituição do medicamento referência pelo medicamento genérico. A intercambialidade exige a semelhança de qualidade, segurança e eficácia entre os medicamentos objeto de troca, pressupostos essenciais para o estabelecimento da competição entre produtos farmacêuticos.

Um componente fundamental para a operacionalização da intercambialidade diz respeito à prescrição médica, que define a concordância ou não em relação à troca do medicamento genérico por inovador e vice-versa e a dispensação, efetivada somente pelo profissional farmacêutico.

Para avaliar as dificuldades no cumprimento dos requisitos estabelecidos pela lei 9.787/99 em termos de produção e registro de medicamento genéricos no Brasil, há que se considerar a complexidade do processo produtivo de medicamentos.

Historicamente, o Brasil vivenciou situações que comprometeram o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional. Entre as causas a serem apontadas, destacam-se de acordo com BERMUDEZ (1995): a) as diversas políticas econômicas implantadas no País que levaram à estagnação da produção industrial retraindo os investimentos pelo setor, ocasionando redução do desenvolvimento técnico e um ajuste microeconômico defensivo das grandes empresas, particularmente de capital privado; b) a falta de uma política setorial por parte do Governo visando proteger a indústria nacional da competição estrangeira, somada à fragilidade das empresas locais, que dificilmente poderiam acompanhar as inovações tecnológicas introduzidas no mercado; c) a desnacionalização da indústria farmacêutica e as medidas de estímulo à entrada de capital estrangeiro, que caracterizaram a política econômica executada na década de 50, enfraquecendo o poder de competição das empresas nacionais.

Segundo a Comissão Econômica para América Latina e Caribe (CEPAL), a indústria farmacêutica pode ser classificada em 4 estágios de desenvolvimento. O primeiro e segundo estágios referem-se a pesquisa e desenvolvimento (P&D); o terceiro, à produção das diversas formas farmacêuticas e apresentações e o quarto

estágio refere-se ao marketing e comercialização (PALMEIRA FILHO e PAN *apud* CAPANEMA e PALMEIRA FILHO, 2004)⁴. A indústria farmacêutica brasileira situa-se no terceiro e quarto estágios.

De acordo com GADELHA e colaboradores (2003), as empresas do setor farmacêutico no Brasil gastaram, em 1998, 0,53% de seu faturamento em atividades de P&D, enquanto a média de todas as empresas, de todos os setores foi de 1,33% no mesmo ano. Isso demonstra a reduzida inserção delas em atividades tecnológicas de magnitude mais expressiva, quando deveriam ter, como característica, o intensivo investimento em P&D.

A dependência da importação de fármacos pelo Brasil é outra característica do mercado produtor de medicamentos. Cerca de 80% dos fármacos consumidos são de origem estrangeira (BRASIL, 2000a). Esse fato influenciou as empresas nacionais fabricantes de medicamentos e os laboratórios oficiais a optarem pelo caminho da industrialização de medicamentos, cópias dos já existentes, denominados medicamentos similares.

Como afirmaram (CHAVES *et al.*, 2003) se, por um lado, o domínio de todas as etapas da cadeia sintética de determinado fármaco pode ser um processo que demanda tempo e alto investimento financeiro, por outro, pode facilitar a apropriação de tecnologia, maior competitividade no cenário global e, conseqüentemente, maior sobrevida para as empresas. O conhecimento e a produção de cada etapa sintética asseguram ao fabricante do fármaco maior volume de informação sobre o mesmo, em propriedades como grau de pureza, tipos e percentuais de contaminantes, entre outras. Esse conhecimento qualifica o produto, tornando-o competitivo o suficiente para entrar nos mercados mais exigentes e de maior rentabilidade.

⁴ PALMEIRA FILHO, P.L, PAN, S.S.K. Cadeia Farmacêutica no Brasil: Objetivos, critérios e setores prioritários. Rio de Janeiro: BNDES setorial, n. 18, p. 3-22, 2003 *apud* CAPANEMA, L.X.L e PALMEIRA FILHO, P.L. A Cadeia Farmacêutica e a Política Industrial: Uma proposta de inserção do BNDES. Rio de Janeiro: BNDES Setorial, n.19, p. 23-48, 2004.

A adoção da política de genéricos colocou em pauta a discussão da produção nacional de fármacos. Longe de modificar estruturalmente a cadeia produtiva nacional de medicamentos, os genéricos, que também constituem “cópias” de medicamentos já existentes, não demandam investimentos em novas tecnologias. No entanto, para a sua implementação no País, foi necessária a definição de regulamentações para estabelecer os critérios para o seu registro. Entre eles destacam-se, os ensaios de bioequivalência, realizado *in vivo* e os de equivalência farmacêutica, realizados *in vitro*. *Esses ensaios* comprovam, respectivamente, a biodisponibilidade e a disponibilidade do princípio ativo do genérico em relação ao medicamento de referência, conferindo-lhe a prerrogativa da intercambialidade.

As dificuldades para o cumprimento de tais requisitos podem explicar, em parte, a escassa procura pelo registro de medicamentos genéricos pelas empresas farmacêuticas nacionais e pelos laboratórios oficiais de saúde pública, na fase inicial de sua implantação, conforme pode ser observado nas publicações dos registros emitidos pela ANVISA no período de dezembro de 1999 a maio de 2000. Somam-se a isso, o número, inicialmente reduzido, de centros habilitados para realização de estudos de bioequivalência no Brasil e a exigência da certificação de boas práticas para os processos produtivos das empresas fabricantes de genéricos.

Esses fatores, em tese, poderiam ser considerados os principais obstáculos para o registro de medicamentos genéricos. Entretanto, não há informações sistematizadas sobre as reais dificuldades que as empresas fabricantes de genéricos enfrentam no Brasil. Além desse questionamento básico, pode-se agregar outros, tais como: seriam essas dificuldades iguais para os diferentes tipos de empresas produtoras: nacionais, oficiais e multinacionais? Quais são as conseqüências decorrentes dessas dificuldades para o mercado de medicamentos genéricos?

Diante do contexto aqui apresentado, este trabalho visa analisar os fatores que dificultam a produção e registro de medicamentos genéricos no Brasil e apontar as perspectivas vislumbradas pelos fabricantes para esse tipo de produto.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral identificar os fatores que desfavorecem a maior produção local de medicamentos genéricos pelas empresas brasileiras privadas e estatais e apontar as alternativas propostas por estas empresas para esse tipo de medicamento.

Seus objetivos específicos são:

- selecionar as empresas privadas produtoras locais de medicamentos genéricos para a realização do estudos, através de pesquisa no banco de dados da ANVISA;
- entrevistar as empresas privadas e os laboratórios oficiais selecionados por meio de questionário estruturado;
- avaliar os resultados do levantamento de dados e classificar os fatores impeditivos para a produção local de medicamentos genéricos de acordo com sua natureza tecnológica, econômica e política;
- discutir alternativas para minimizar as dificuldades identificadas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Boas Práticas de Fabricação (BPF)

Conforme relata ROSSI (1999), um dos requisitos para o êxito de uma política de genéricos é uma sólida base de garantia da qualidade dos medicamentos. Deste modo, para avaliar as dificuldades na produção dos medicamentos genéricos, faz-se necessário discutir as exigências sanitárias previstas para a sua fabricação, conforme recomendações das Boas Práticas de Fabricação (BPF), que são normas utilizadas pelo órgão regulador para guiar o processo de produção de medicamentos, juntamente com a inspeção sanitária, que é o instrumento que permite averiguar e avaliar a qualidade dos processos produtivos dos medicamentos e concluir sobre os mesmos.

As inspeções nas empresas fabricantes de medicamentos foram incrementadas em 1992, por iniciativa de alguns Estados, que vivenciavam, naquela época, a epidemia do cólera. A população necessitava usar, com maior frequência, as soluções parenterais de grande volume e os antibióticos. Portanto havia necessidade premente de controlar a qualidade desses produtos.

Nessa época, no entanto, já existia regulamentação estabelecendo critérios básicos para a fabricação de medicamentos, como a Lei 6.360/76 (BRASIL, 1976). Novas exigências surgiram em 1995, com a publicação da Portaria 16/95 (BRASIL, 1995), harmonizada com os Países do Mercosul. Paralelamente, o Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância Sanitária procedeu à capacitação técnica dos inspetores das Vigilâncias Sanitárias Estaduais para a realização dessas inspeções. Desencadeou-se, assim, o processo de inspeções no parque produtor de medicamentos no Brasil.

Em 2001 foi estabelecida a RDC 134/01 (BRASIL, 2001a), que incorporou as recomendações da OMS de 1992. Atualmente, os critérios técnicos exigidos para a produção de medicamentos estão previstos na RDC 210/03 (BRASIL, 2003b).

AS BPF são componentes da garantia da qualidade e asseguram a produção de medicamentos de forma consistente e com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro. O cumprimento das BPF está direcionado, primeiramente, à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados pela realização de ensaios nos produtos terminados.

A RDC 210/03 (BRASIL, 2003b) é composta de três partes:

1. Primeira Parte - Gerenciamento da Qualidade na Fabricação de Medicamentos, sintetiza os conceitos gerais de garantia da qualidade, incluindo conceitos de higiene, validação, auto-inspeção, pessoal, instalações, equipamentos, materiais e documentação.
2. Segunda Parte - Boas Práticas na Produção e no Controle de Qualidade, serve como guia das ações a serem tomadas separadamente pelas pessoas responsáveis pela produção e pelo controle de qualidade na implementação dos princípios gerais de garantia da qualidade.
3. Terceira Parte - Diretrizes Suplementares para a Fabricação de Medicamentos, refere-se a medicamentos estéreis, produtos biológicos e validação de processos.

Assim sendo, para atender as especificações das BPF, os produtores de medicamentos devem se preocupar com todas as etapas da produção, desde instalações físicas que permitam a obtenção de processos bem dimensionados, evitando-se refluxos e possibilidade de contaminações cruzadas, até as especificações para as matérias-primas utilizadas na produção, a qual passa pela qualificação dos

fornecedores de insumos. Em síntese, formulações bem definidas e compatíveis, sob o ponto de vista físico-químico e farmacológico, advindas de desenvolvimento farmacotécnico cuidadoso, validação dos processos produtivos comprovando reprodutibilidade dos lotes fabricados, métodos analíticos específicos e desenvolvidos para a análise dos produtos e materiais utilizados no processo são requisitos indispensáveis.

O Anexo III da RDC 210/03 (BRASIL, 2003b) apresenta o roteiro de inspeção dos medicamentos, no qual consta um total de 1402 itens a serem verificados no processo de inspeção. Os itens são classificados de acordo com o risco potencial inerente à qualidade e à segurança do produto e a segurança do trabalhador em sua interação com os produtos durante a fabricação. Esses itens recebem as seguintes classificações: informativos (INF), quando apenas prestam informações sobre áreas e processos; recomendáveis (R) quando podem interferir em grau crítico na qualidade do produto e na segurança do trabalhador; necessários (N) quando são mais críticos que os recomendáveis e, no caso de uma reincidência, tornam-se imprescindíveis; e imprescindível (I) que é o mais crítico de todos. O descumprimento desse item acarreta intervenção pela autoridade sanitária na empresa, com a interdição parcial ou total do fabricante de medicamentos objeto da inspeção.

Como se vê, a garantia da qualidade é o pilar de sustentação das Boas Práticas de Fabricação. As BPF estabelecem um sistema que permeia todas as etapas do processo produtivo, de forma que os medicamentos, resultantes desse processo, estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

O instrumento utilizado para comprovar que todas as alterações relativas à formulação, processos e equipamentos ainda originam produtos uniformes e dentro dos padrões de qualidade exigidos é a validação. Para tal, são exigidos investimentos na capacitação de pessoal, aquisição de novas áreas e equipamentos, entre outros fatores.

Em resumo, a inspeção sanitária avalia o cumprimento das BPF pelos produtores de medicamentos e é realizada pelas Vigilâncias Sanitárias Estaduais ou municipais nos locais onde estão instaladas as plantas produtoras e, complementarmente, pela ANVISA. Posteriormente é publicado o Certificado de Boas Práticas de Fabricação, pela ANVISA.

O certificado de BPF é um documento legal emitido pela autoridade sanitária atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos pré-estabelecidos. Portanto, representa o atendimento dos requisitos previstos para o processo de produção de medicamentos, estabelecidos na legislação (BRASIL, 2003b). Esse certificado é exigido pelos órgãos públicos nos processos licitatórios, devendo ser apresentado pelas empresas concorrentes. Para o comércio de medicamentos nacional e internacional ele também é exigido, pelas empresas que estão adquirindo o medicamento.

3.2. Registro de Medicamentos no Brasil

O registro de medicamento é a autorização para a comercialização do medicamento emitida pelo órgão regulador federal do Ministério da Saúde, ANVISA, após avaliação do cumprimento de todas as exigências previstas na Lei 6.360/76 (BRASIL, 1976), regulamentada pelo Decreto 79.094/77 (BRASIL, 1997) e em legislações complementares.

Essas legislações estabelecem que todos os medicamentos, inclusive os importados, não poderão ser industrializados, expostos à venda ou entregues ao consumo antes de registrados na ANVISA. A comprovação científica e analítica da segurança e eficácia, identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade do medicamento deverão ser atestadas quando o registro é autorizado.

Para a autorização do registro, os medicamentos são classificados em medicamentos novos, similares, genéricos e específicos. Os medicamentos novos conforme, RDC 136/03 (BRASIL, 2003c), são aqueles que possuem uma molécula nova ou uma substância conhecida para uma nova aplicação ou que apresente uma vantagem terapêutica. São, ainda, considerados novos os que apresentam melhoramento de formulação ou forma farmacêutica, sob o ponto de vista farmacêutico ou terapêutico. Nesse caso, há necessidade da apresentação de toda a comprovação científica que demonstre a segurança e eficácia do produto. Entre essas informações, estão os ensaios clínicos farmacológicos e toxicológicos.

Os medicamentos específicos foram estabelecidos pela RDC 132/03 (BRASIL, 2003d). Incluem-se, nessa categoria, as soluções parenterais de grande e pequeno volume, os opoterápicos, os medicamentos à base de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos, os fitoterápicos isentos de registro e os preparados homeopáticos.

A Resolução Normativa 4/78 (BRASIL, 1978), da Câmara Técnica de Medicamentos, definia medicamentos similares como os que continham as mesmas substâncias ativas e possuíam indicação e posologia semelhantes a outros produtos registrados anteriormente para uso no País. O fato de o Brasil reconhecer as patentes farmacêuticas somente a partir de 1996 (Lei 9.729/96) permitiu o registro de medicamentos similares de qualquer produto novo, mesmo que o inovador não estivesse registrado no País. Nesse caso medicamentos similares, para serem registrados, tinham que apresentar apenas um resumo do ensaio clínico realizado no produto original. Assim, só com a publicação da nova regulamentação para medicamentos similares, RDC 133/03 (BRASIL, 2003e), é que se passou a exigir o ensaio de biodisponibilidade relativa, além de outros quesitos referentes à estabilidade do produto e do processo produtivo.

Para o registro de medicamentos genéricos, foram estabelecidas duas modalidades: o registro convencional, que pode ser aplicado a produtos fabricados no

País e produtos importados, e o registro especial (*Fast Track*), usado somente para os produtos importados.

O registro especial foi uma alternativa criada pelo Governo Federal para ampliar a oferta de medicamentos genéricos registrados, considerando-se a escassa procura pelo registro dos genéricos por parte dos fabricantes instalados no Brasil, no início deste processo.

Segundo GARATTINI e TEDIOSI (2000), no início da implantação dos medicamentos genéricos em outros países também foram adotadas medidas dessa natureza para aumentar o número de registros. Na Europa, a diretiva europeia 65/66/EEC estabelece que, na aprovação para o mercado, o medicamento deve passar por experimentos físico-químicos, toxicológicos, farmacológicos e estudos clínicos. Entretanto, procedimentos abreviados são utilizados, pois permitem a quebra de barreiras domésticas para entrada de genéricos no mercado.

Nos Estados Unidos, de acordo com FIUZA e LISBOA (2001), o ato Waxman-Hatch de 1984, ao mesmo tempo em que estendia o prazo de patente dos produtos inovadores removia barreiras à entrada de genéricos, ao simplificar os testes necessários para sua aprovação. Tal medida visava estimular a competição entre os medicamentos de marca e seus respectivos substitutos genéricos.

O registro convencional de medicamentos genéricos, estabelecido originalmente pela RDC 391/99 (BRASIL, 1999c), atualmente normatizado pela RE 135/03 (BRASIL, 2003a), define as medidas antecedentes ao registro, a documentação para o registro, os medicamentos que não serão aceitos como genéricos, as medidas pós-registro e os critérios para a prescrição e dispensação de medicamentos genéricos. Os requisitos exigidos para as provas de bioequivalência, equivalência farmacêutica e fabricação de lotes-piloto estão definidos em Guias específicos.⁵

⁵ Os requisitos específicos exigidos para o registro dos genéricos estão apresentados na seguinte legislação: RE 894/03, 29 de maio de 2003: Guia para protocolo e relatório de ensaio de bioequivalência; RE 896/03, 29 de maio de 2003: Guia para provas de Biodisponibilidade/Bioequivalência de

O registro especial, simplificado, exigia uma documentação sucinta, como, por exemplo, para a bioequivalência era solicitado apenas a comprovação da realização deste estudo, sem a necessidade de apresentar os resultados do mesmo. Este tipo de registro, com prazo legalmente definido para sua vigência, foi estabelecido pelo Decreto 3.675/00 (BRASIL, 2000b), posteriormente atualizado pelos Decretos 3.718/01 (BRASIL, 2001b), 3841/01 (BRASIL, 2001c) e 4024/02 (BRASIL, 2002a). Em sua última publicação, concessão desse tipo de registro restringiu-se apenas aos medicamentos genéricos inéditos quanto ao fármaco, forma farmacêutica e concentração. Entre os requisitos estabelecidos para obtenção do registro especial, havia necessidade da comprovação de que o medicamento, objeto da solicitação de registro, possuía registro em alguma das agências sanitárias consideradas de alta vigilância sanitária como o Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, o Health Canada no Canadá, Therapeutic Products Directorate ou The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ou em países da Europa como Bélgica, Dinamarca, Alemanha, Espanha, França, Irlanda, Itália, Holanda, Áustria, Finlândia, Suécia, Noruega, Reino Unido ou Portugal. A certificação de Boas Práticas de Fabricação das plantas produtivas e a comprovação da realização dos ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência, também faziam parte das exigências previstas no registro especial.

A validade desse registro era de um ano e, decorrido o prazo de oito meses, as empresas deveriam comprovar providências para a internalização da produção do medicamento em planta localizada no Brasil. Nessa situação, com a mudança do local de fabricação dos produtos, novos ensaios de bioequivalência deveriam ser realizados. Essa exigência pode ter desmotivado muitas empresas a adotarem o registro especial como alternativa. Empresas com filiais no Brasil, que possuem matrizes ou subsidiárias em outros países, optaram por essa modalidade de registro, como forma de disponibilizar rapidamente ao mercado os seus produtos.

O prazo de vigência do último decreto, que estabelecia o registro especial de genéricos, expirou em 23 de abril de 2003, pois a ANVISA considerou que esse instrumento já havia cumprido a sua finalidade, proporcionando a entrada no mercado de medicamentos considerados importantes do ponto de vista terapêutico. Em maio de 2004 existiam na ANVISA 955 medicamentos genéricos registrados utilizando registro convencional e 180 em fase de transição do registro especial para o convencional.

O cenário da produção de medicamentos por empresas multinacionais pode ser melhor analisada quando se entendem as características do setor farmacêutico mundial. De acordo com PINHEIRO (1999), a principal característica do setor farmacêutico é a formação de grandes mercados com a participação de reduzido número de empresas, o que caracteriza a concentração do setor. Desse modo, a indústria farmacêutica multinacional usa a estratégia de se associar em grandes grupos, visando maior potencial de mercado, para assegurar êxito comercial e busca de projetos de pesquisa e desenvolvimento mais ambiciosos. Como forma de otimizar os processos de produção e garantir o abastecimento de mercados mundiais, essas empresas definem, na geografia mundial, a produção de grupos de medicamentos em plantas de produção específicas. No registro de medicamentos genéricos importados no Brasil, essa situação pôde ser verificada. Medicamentos como os antibióticos penicilínicos e cefalosporínicos e os anti-neoplásicos, registrados por multinacionais como genéricos importados, são produzidos em plantas específicas, localizadas na Europa e nos EUA e distribuídos pela filial brasileira, que não está planejada para este perfil de produção no Brasil.

Além da regulamentação para o registro, medidas complementares foram adotadas e definidas pela ANVISA, durante o processo de implantação dos medicamentos genéricos. Para assegurar o preço competitivo do genérico no mercado farmacêutico, foi exigida a comprovação da correspondência de preço do genérico em relação ao medicamento de referência. Deste modo, a ANVISA e a indústria farmacêutica acordaram que o genérico deveria custar o equivalente a 40% do

medicamento de referência. Outras medidas para facilitar a identificação dos medicamentos genéricos no comércio farmacêutico também foram aplicadas.

Vale lembrar que, até a implementação do medicamento genérico em 1999, o mercado de medicamentos nacional era composto por grande número de medicamentos similares sem marca, comercializados pela DCB. Após a implantação dos genéricos, estes passaram a ser confundidos com os medicamentos genéricos no comércio farmacêutico varejista.

A exigência da inclusão de marcas para os medicamentos similares⁶ e a identificação dos medicamentos genéricos por meio de uma tarja amarela, inscrita em azul, da letra G⁷, juntamente com a inscrição “medicamento genérico” nas embalagens desses produtos foram medidas adotadas para permitir a fácil identificação desses medicamentos nas farmácias.

A implantação do medicamento genérico no Brasil oficializou a intercambialidade entre medicamentos de marca e genéricos, reforçou a impossibilidade da substituição do medicamento similar pelo medicamento de referência e gerou questionamentos quanto à eficácia e segurança do medicamento similar. Daí as perguntas, por que não substituir o medicamento similar pelo medicamento de referência? A qualidade do medicamento similar não foi comprovada no momento do registro pela ANVISA? Tais questões resultaram em debates em diversos fóruns, com a participação da ANVISA, de técnicos especializados na área e das empresas produtoras, acarretando a publicação de uma série de resoluções, em maio de 2003, regulamentando a produção e o registro dos medicamentos similares à semelhança dos medicamentos genéricos.

Com a necessidade de realização dos mesmos testes e ensaios exigidos para o registro de medicamentos genéricos e similares, as empresas produtoras de

⁶ A exigência do nome comercial para os similares sem marca foi definida pela RDC 92/00, 23 de outubro de 2000.

⁷ A RDC 47/01, 28 de março de 2001, tornou obrigatória a adoção, nas embalagens dos genéricos, da tarja amarela com a inscrição em azul da letra “G” e a citação “Medicamento Genérico”.

medicamentos passaram a avaliar qual seria a melhor alternativa mercadológica: transformar o medicamento similar em genéricos ou manter os similares no mercado e cumprir as novas exigências? O mesmo fato foi vivenciado pelos laboratórios oficiais. Também eles se viram no impasse: produzir genéricos é vantajoso ou continuar a produção de similares, cumprindo as novas exigências, tal como a biodisponibilidade relativa, é mais adequado?

3.3. Mercado de Medicamentos Genéricos no Mundo

Conforme relatam FIUZA e LISBOA (2001), os gastos públicos com medicamentos têm crescido a taxas elevadas nos países desenvolvidos. Os gastos a preços constantes com medicamentos nos países da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) cresceram 3,5% ao ano nos anos oitenta e 4,6% entre 1990 e 1996. Os preços dos medicamentos estão livres na maioria dos países da OCDE, mas mesmo nesses casos um controle indireto é exercido, com a definição de um sistema de preços de referência, caso da Alemanha, e os diversos critérios de inclusão de produtos nas listas de medicamentos passíveis de cobertura (LIMA REGO, 2000).

Conforme relata a mesma autora, a aprovação em 1984 pelo Congresso Americano do *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (conhecida como *Lei Waxman-Hatch*) influenciou a conformação do mercado de genéricos naquele País, porque permitiu a apresentação de ensaios de bioequivalência pelos produtores de genéricos, eliminou a proibição de substituição de medicamentos prescritos e aumentou a duração efetiva das patentes. Nos anos 90, com a expansão do mercado de genéricos em razão da atuação das seguradoras privadas, várias empresas farmacêuticas americanas produtoras de medicamentos de marca passaram a produzir genéricos e/ou adquiriram participação em produtores independentes.

O mercado total de genéricos nos Estados Unidos, de acordo com a PROGENÉRICOS (PROGENÉRICOS, 2004), corresponde a 10 bilhões de dólares. 42% das prescrições realizadas no país são de medicamentos genéricos. No Canadá, segundo a mesma fonte, o mercado de genéricos corresponde a 720 milhões de dólares e 37% das unidades de medicamentos vendidas no país. Segundo MENON (2001), por muitos anos o Canadá incentivou a competição no mercado de medicamentos com o uso de genéricos e a permissão da apresentação dos dados que comprovam a composição semelhante do genérico em relação ao produto patenteado, em vez da realização dos estudos de bioequivalência, o que agiliza o processo de registro. Deste modo, atualmente, o mercado de genéricos no Canadá se caracteriza por uma competição natural, havendo redução de preços a medida que são introduzidas novas empresas no mercado (AH *et al.*, 2003).

De acordo com GARATTINI e TEDIOSI (2000) os medicamentos genéricos têm menor inserção no mercado farmacêutico Francês. Alguns motivos para esta situação podem ser apontados: a França foi o primeiro país europeu a introduzir a extensão da patente nacional, a prescrição e a dispensação do genérico nesse país é dificultada porque os médicos normalmente não os prescrevem, além do que os farmacêuticos franceses têm melhor remuneração quando dispensam produtos com preços mais altos que os genéricos.

A publicação de lista positiva constando os princípios ativos e seus respectivos produtos de referência e genéricos correspondentes é uma medida adotada pela França para incrementar as vendas destes produtos. A exigência do estudo de bioequivalência para o medicamento genérico é facultativa caso o dossiê de produção for duplicação de um original e se as plantas de manufatura, os procedimentos e as entidades químicas utilizadas forem as mesmas do produto original. Além disso, é preciso que não exista qualquer diferença na biodisponibilidade que comprometa a eficácia terapêutica e provoque efeitos colaterais, nesse caso não há necessidade da realização de estudos de bioequivalência. Os genéricos representam 2% dos

medicamentos prescritos e 3% do volume em vendas neste País (GARATTINI e TEDIOSI, 2000).

Na Alemanha, segundo os mesmos autores, a exigência de bioequivalência não é requerida quando o medicamento genérico é cópia do original. Entretanto, o maior fabricante alemão de genéricos tem sempre produzido evidência de bioequivalência para a divulgação do produto no mercado. Diferentemente da França, na Alemanha os genéricos contemplam 39% de todos os medicamentos prescritos, num volume de 38% das vendas.

Na Itália, os genéricos contemplam 3% de todos os medicamentos prescritos. Os medicamentos genéricos não têm recebido muita atenção das autoridades italianas. Como consequência, o seu uso é muito limitado. O tempo médio para licenciamento de medicamentos na Itália é longo e a aprovação de genéricos não é uma exceção. Esse fato acrescenta mais uma barreira para o desenvolvimento do mercado de genéricos nesse país (GARATTINI e TEDIOSI, 2000).

A Inglaterra foi o primeiro país a desenvolver os genéricos na Europa. Os genéricos são classificados como sem marca e com marca, sendo a maioria com marca. O genérico é considerado sem marca quando sua formulação é similar à do produto de referência, sendo identificado simplesmente pelo nome genérico. Para os genéricos sem marca não é requerida bioequivalência, desde que sejam mantidos os mesmos princípios ativos e processos produtivos. Os genéricos de marca recebem um nome específico, ou da companhia ou nome fantasia. Embora este também tenha o mesmo fármaco, pode ter alterações de dose, indicação terapêutica ou adjuvantes em relação ao referência, nesses casos devem ser submetidos a estudos de bioequivalência. O sucesso desses medicamentos na Inglaterra é explicado, em grande parte, pelo investimento das universidades britânicas em ensinar e incentivar os estudantes de medicina a prescrever pelo fármaco, e não por nomes de marca. Além do mais diferentemente do continente europeu, nesse país existe uma farmácia para

um farmacêutico. Diante desse quadro, na Inglaterra, os genéricos contemplam 22% de todos os medicamentos prescritos e 40% em vendas (GARATTINI e TEDIOSI, 2000).

Na Espanha, segundo BASTIDA e MOSSIALOS (2000), os genéricos representam 0,5% do mercado farmacêutico. Esse fato é atribuído ao baixo preço dos medicamentos de marca, à falta de tradição no uso do nome genérico pelos médicos e à falta de incentivo para os farmacêuticos substituírem os medicamentos referência pelos genéricos.

Na América Latina os genéricos estão efetivamente implantados no Brasil. De acordo com dados da Gerência de Regulação de Mercado da ANVISA, o número de unidades vendidas em 2001 foi de 6,4 milhões e, em julho de 2003, alcançou 13,4 milhões. Os fármacos registrados como genéricos contemplam as classes terapêuticas estabelecidas na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2002 (BRASIL, 2002b), exceto os medicamentos para o tratamento das grandes endemias como chagas, hanseníase, malária e tuberculose, que não estão registrados como genéricos e são produzidos pelos laboratórios oficiais de saúde pública que abastecem a rede pública de saúde (OPAS, 2003).

Na Argentina, a política implantada para o medicamento genérico está voltada para a promoção da prescrição pelo nome genérico, que objetiva promover a concorrência por preço e melhorar a qualidade na prescrição. Os ensaios de bioequivalência estão sendo exigidos inicialmente para fármacos considerados de alto risco sanitário (OPAS, 2003).

3.4. Bioequivalência e Equivalência Farmacêutica

Segundo VIDAL e GUIDART (1998), para que um determinado princípio ativo exerça ação terapêutica adequada, a formulação do medicamento que o contém deve liberá-lo de forma que alcance uma concentração eficaz em seu lugar de ação durante

um determinado período de tempo. O processo de liberação do fármaco da forma farmacêutica deve ser o mais constante possível e não deverá haver variações significativas entre os lotes fabricados para que haja garantia da reprodutibilidade da resposta terapêutica. Este aspecto é especialmente importante no controle de qualidade dos lotes de fabricação e, mais especificamente, no caso de substituição terapêutica de especialidades.

Vários fatores podem influenciar no estudo da biodisponibilidade de medicamentos segundo VIDAL e colaboradores (1998), tais como:

1. Fatores relacionados com o princípio ativo;
2. Fatores relacionados com a forma farmacêutica: fatores de formulação e fatores tecnológicos.
3. Fatores relacionados com o indivíduo: fatores fisiológicos e fatores patológicos.

Os fatores relacionados com o princípio ativo são avaliados nos estudos de pré-formulação, sendo originados pelas propriedades físico-químicas, que podem influenciar o processo de absorção: tamanho da partícula, polimorfismo, coeficiente de partição, pka, solubilidade, velocidade de dissolução.

Os fatores de formulação e os fatores tecnológicos também podem exercer um papel importante na biodisponibilidade dos fármacos e seus estudos constituem a base da biofarmácia.

Entre os fatores relacionados ao indivíduo, que são susceptíveis de modificar a biodisponibilidade do fármaco, pode-se destacar: idade, sexo, peso corporal, temperatura, meio ambiente, tempo de administração, esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, gravidez, polimorfismo genético e fluxo sanguíneo.

As patologias mais relevantes a serem consideradas são as que afetam o trato gastrointestinal e as que afetam os sistemas que participam direta e indiretamente do processo de eliminação dos fármacos: enfermidades do trato gastrointestinal,

enfermidades cardiovasculares, enfermidades hepáticas, enfermidades renais e enfermidades pulmonares.

A biodisponibilidade relativa dos medicamentos genéricos em relação aos de marca é avaliada por meio do estudo de bioequivalência. A definição do desenho do estudo e do seu desenvolvimento considera os aspectos relacionados aos indivíduos, já os relativos ao princípio ativo e a formulação devem ser trabalhados pelos produtores dos medicamentos de forma a obter produtos biodisponíveis em relação ao medicamento de referência, permitindo a intercambialidade.

No Brasil, os estudos de bioequivalência foram adotados em 1999 pela RDC 391/99 (BRASIL, 1999c), que regulamentava o registro de medicamentos genéricos. Atualmente, a RDC 135/03 é que estabelece o Guia para provas de biodisponibilidade e bioequivalência, publicada na RE 397/04 (BRASIL, 2004).

Os critérios para a realização dos estudos de bioequivalência como a definição do número de voluntários utilizados no estudo e o trâmite do projeto de pesquisa também são esclarecidos nesse guia (BRASIL, 2004). O protocolo experimental e o termo de consentimento livre e esclarecido dos voluntários que participarão do ensaio devem ser submetidos ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) credenciado no Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde/MS e por ele aprovado. As diversas etapas também estão explicitadas nesse guia. São elas a etapa clínica, a etapa analítica e a etapa estatística. A etapa clínica trabalha na coleta de amostras biológicas, a etapa analítica com a análise das amostras biológicas. Cabe à etapa estatística a interpretação dos dados obtidos a partir das amostras biológicas.

Os ensaios de bioequivalência no Brasil são realizados nos Centros de Bioequivalência que devem estar habilitados pela ANVISA em Boas Práticas Clínicas e Boas Práticas de Laboratório. No período inicial de implantação dos medicamentos genéricos, em 1999, o Brasil contava com um número reduzido de centros de bioequivalência. Atualmente conta com um maior número de centros habilitados, porém

em quantidade menor do que os habilitados no exterior. Além disso, nem todos realizam todas as etapas do ensaio de bioequivalência.

Em consulta realizada no *site* ANVISA em dezembro de 2004, foi constatado que existem no Brasil 18 centros habilitados: 13 estão localizados em São Paulo sendo que 8 deles realizam todas as etapas do ensaio de bioequivalência; 2 em Goiás sendo que 1 deles realiza todas as etapas do ensaio; 1 no Rio de Janeiro que realiza a etapa analítica e estatística; 2 no Ceará sendo que 1 deles realiza todas as etapas do ensaio e 1 em Pernambuco, que realiza todas as etapas.

Quanto aos centros habilitados no exterior, de acordo com as informações constantes no *site* da ANVISA em dezembro de 2004, haviam habilitados 22 centros: 1 na África do Sul que realiza todas as etapas; 1 na Austrália, que também realiza todas as etapas; 3 no Canadá, que realizam todas as etapas; 1 na Croácia, que realiza apenas a etapa clínica; 1 na Eslovênia, que realiza apenas as etapas analítica e estatística; 2 na Espanha, sendo que um deles faz as etapas clínica e estatística e o outro a etapa analítica; 9 na Índia, que realizam todas as etapas; 2 na República Tcheca, que realizam as etapas analítica e estatística e 2 na Itália, que realizam, respectivamente, a etapa analítica e estatística.

A incorporação de conhecimentos biofarmacêuticos promovida com a implantação dos medicamentos genérico no País, tanto pelo parque produtor de medicamentos como pelo órgão regulamentador e pelos centros de bioequivalência é marcante. Para melhorar as especificações e controles sobre os medicamentos genéricos a ANVISA publicou várias legislações complementares:

1. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI), RE 901/03 (BRASIL, 2003f). Estabelece critérios para os ensaios de dissolução, especificações relacionadas às características biofarmacêuticas como a solubilidade, permeabilidade, dissolução e farmacocinética dos fármacos e os métodos estatísticos para comparação dos

perfis de dissolução. Esse ensaio é também utilizado para garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e desempenho do medicamento após determinadas alterações;

2. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência, RE 897/03 (BRASIL, 2003g). Estabelece critérios para a isenção de estudos de bioequivalência considerando os aspectos relacionados às formas farmacêuticas, como por exemplo; os injetáveis que são 100% biodisponíveis; as soluções orais e outras como as cápsulas de liberação modificada, comprimidos de liberação modificada; (retardada ou prolongada) que têm a possibilidade de comprovarem a sua intercambialidade por meio de perfis de dissolução comparativos;
3. Guia para medidas pós-registro, RE 893/03 (BRASIL, 2003h). Considera as possibilidades de alterações posteriores ao registro e a necessidade da manutenção da intercambialidade. Entre as alterações previstas, estão as mudanças de formulações, mudança de fornecedores de insumos, mudança de locais de fabricação, entre outras.

Quanto ao ensaio de equivalência farmacêutica, é um ensaio físico-químico que também deve ser realizado entre o medicamento genérico e o medicamento de referência. Tem a finalidade de comparar a dissolução entre eles. Existem centros habilitados pela ANVISA para realização desses ensaios, entre eles, as próprias empresas produtoras dos medicamentos a serem registrados. Para habilitação desses laboratórios também são realizadas inspeções para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Laboratório, e para as empresas fabricantes, que também executam essa atividade, são exigidos laboratórios específicos para essa finalidade. Em consulta ao *site* da ANVISA, em dezembro de 2004 existiam habilitados 41 Centros de Equivalência Farmacêutica, entre privados e públicos: 1 na Bahia, 2 no Ceará, 4 em

Goiás, 2 em Minas Gerais, 1 no Paraná, 1 em Pernambuco, 9 no Rio de Janeiro, 3 no Rio Grande do Sul e 18 em São Paulo.

3.5. Farmacopéias

As metodologias analíticas adotadas pelos fabricantes de medicamentos para análise de seus produtos e insumos, a conseqüente demanda de padrões de referência e equipamentos para execução dos métodos adotados e a sua validação são aspectos que demandam investimento e capacitação técnica dos profissionais da indústria de medicamentos.

As farmacopéias são compêndios em que constam um conjunto de normas, especificações e monografias referentes às matérias-primas, formas farmacêuticas e correlatos, com limites e parâmetros estabelecidos que são utilizados pelos laboratórios analíticos e fabricantes de medicamentos e insumos para análise de seus produtos. Muitos fabricantes de medicamentos, conhecedores dos seus processos tecnológicos, desenvolvem as suas próprias metodologias e as aplicam na análise de suas matérias-primas e produtos acabados. Essas metodologias, após validadas, são incorporadas na Farmacopéia de seus países de origem, quando se trata de produtos inovadores.

A Farmacopéia Brasileira é o Código Oficial Farmacêutico do País. A elaboração das monografias é realizada pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira (CPRFB), composta por representantes das Universidades Públicas, Associação Brasileira de Farmacêuticos, Fundação Oswaldo Cruz, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Conselho Federal de Farmácia, Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica (FEBRAFARMA) e ALFOB. A nomeação dessa comissão é de responsabilidade da ANVISA.

A seleção das monografias a serem elaboradas dá prioridade aos medicamentos de interesse em saúde pública, inseridos na relação nacional de medicamentos

(RENAME). O processo de desenvolvimento das metodologias conta com a participação dos membros da Comissão Permanente e das Subcomissões que compõem a Farmacopéia Brasileira. As monografias são testadas pelos laboratórios das Faculdades de Farmácia das Universidades Públicas, antes da sua aprovação. A Farmacopéia Brasileira encontra-se na sua 4ª edição e incorpora, periodicamente, fascículos que abrangem novas monografias. Até o momento existem disponíveis 258 monografias, incluindo matérias – primas e produto acabado.

A utilização das farmacopéias, no Brasil, é regulamentada pela ANVISA⁸. Considerando que os produtos farmacêuticos comercializados no País podem ser provenientes de diversas origens, ocasionando a necessidade de alternativas metodológicas diversas, a ANVISA regulamentou o uso no Brasil das seguintes Farmacopéias, além da Brasileira: Alemã, Americana e seu Formulário Nacional, Britânica, Européia, Francesa, Mexicana e Japonesa.

A produção de substâncias químicas de referência (padrões de referência) também é atividade da Farmacopéia Brasileira, que atualmente conta com 45 padrões certificados, postos a disposição pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS).

A Tabela 1 apresenta as substâncias químicas de referência ou padrões de referências disponíveis no INCQS em novembro de 2004, de acordo com sua classe terapêutica.

Devido ao reduzido número de monografias e padrões disponíveis na Farmacopéia Brasileira, a grande fornecedora de metodologias e substâncias químicas de referência para os produtores de medicamentos e insumos e para os laboratórios analíticos no Brasil tem sido a Farmacopéia Americana. A diversidade de métodos propostos por essa Farmacopéia (THE UNITED, 2004), que já se encontra na sua 27ª

⁸ A resolução que regulamente a utilização de Farmacopéias pelas empresas farmacêuticas é a RDC 79/03, 11 de abril de 2003.

edição, levam os produtores a priorizá-la. Ao adotar a metodologia da Farmacopéia Americana, indiretamente, a empresa adquire, também, as suas substâncias químicas de referência e os equipamentos para o desenvolvimento do método proposto.

Comparando-se, porém, os padrões de referência comercializados pelo INCQS (em novembro de 2004) a trezentos e quarenta reais/400 mg, com os padrões adquiridos da Farmacopéia Americana, verifica-se que todos são muito mais dispendiosos quando adquiridos da Farmacopéia Americana, como pode ser observado nos exemplos apresentados na Tabela 2.

Conforme se verifica, há uma grande diferença entre o custo das substâncias químicas de referência oferecidas pela Farmacopéia Brasileira e os oferecidos pela Farmacopéia Americana, cuja variação gira entre 472% (amoxicilina) a 3.492% (ácido acetilsalicílico).

3.6. Insumos Farmacêuticos

Insumo farmacêutico, segundo o Decreto 79.094/77 (BRASIL, 1977) é a droga ou a matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada ao emprego em medicamentos.

A dependência externa de insumos farmacêuticos provenientes de diversas partes do mundo acarreta uma situação de completa vulnerabilidade para o País, na área de produção de medicamentos. A Política Nacional de Medicamentos,⁹ estabelecida em 1998, considerou a fragilidade da indústria farmoquímica nacional na definição de suas diretrizes e estabeleceu como prioridade para o setor o desenvolvimento de tecnologia de produção de fármacos, em especial, os constantes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e o estímulo a sua produção, de

⁹ Portaria GM/MS 3916/98, 30 de outubro de 1998.

forma a assegurar o fornecimento regular ao mercado interno e a consolidação e expansão do parque produtivo instalado no País.

Tabela 1. Substâncias Químicas de Referência desenvolvidas pela Farmacopéia Brasileira até novembro de 2004.

Classe Terapêutica	Padrão de Referência
Antibacterianos	Amoxicilina Ampicilina anidra Cefalexina Cefalotina sódica Norfloxacino Sulfametoxazol Tetraciclina (cloridrato) Trimetropima
Analgésicos não opioides e antitérmicos	Ácido acetilsalicílico Paracetamol
Antiprotozoários e Anti-helmínticos	Albendazol Mebendazol Metronidazol Tiabendazol
Anestésicos	Bupivacaína (cloridrato) Lidocaína (cloridrato) Lidocaína
Antieméticos	Metoclopramida (cloridrato) Clorpropamida
Anti-hipertensivos	Atenolol Captopril Enalapril (maleato) Glibenclamida Propranolol (cloridrato)
Antifúngicos	Cetoconazol
Antiepilético	Carbamazepina
Antiulcerosos	Cimetidina Cimetidina (cloridrato) Ranitidina (cloridrato)
Anti-retrovirais	Aciclovir Zidovudina
Antiasmáticos e Broncodilatadores	Salbutamol (sulfato)
Antianginosos	Amiodarona (cloridrato) Diltiazem (cloridrato)
Diuréticos	Furosemida Hidroclorotiazida

Tabela 2. Padrões de Referência e o seus respectivos valores médios de venda pela Farmacopéia Americana*

Substâncias Químicas de Referência Padrões de Referência Primários USP/DI	Preço de venda (R\$)
Ácido Acetilsalicílico (200 mg)	972,36
Amoxicilina (200 mg)	972,36
Bacitracina Zinco (200 mg)	972,36
Captopril Dissulfeto (100 mg)	3.303,74
Diclofenaco (100 mg)	3.053,19
Fluoxetina HCL (200 mg)	972,36
Sulfato de Neomicina (200 mg)	771,39

*Levantamento realizado no mercado nacional nos fornecedores de substâncias químicas de referência (padrões de referência) em novembro de 2004.

Com relação aos insumos, a Comissão Parlamentar de Inquérito instituída em 1999 (BRASIL, 2000a), destinada a investigar os reajustes de preços e a falsificação de medicamentos, materiais hospitalares e insumos, destacou os insumos como “a difícil questão” a ser resolvida e salientou a liberalidade para a importação e a falta de controle sanitário como os principais pontos de estrangulamento da política de medicamentos em especial, os genéricos. Ressaltou, ainda, a necessidade de investimentos em pesquisa e desenvolvimento e a necessidade de providências urgentes, por parte da ANVISA, em termos de controle sanitário dos insumos farmacológicos.

A redução do forte grau de dependência no desenvolvimento e produção de fármacos também foi tema de discussão do Conselho Nacional de Saúde. Em 2001, foi elaborado o documento intitulado “*Diretrizes e Estratégias para a Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Setor Farmacêutico*” que discutiu e propôs um plano diretor para a pesquisa e desenvolvimento tecnológico do setor (BRASIL, 2001d).

O governo atual, preocupado com essa questão, estabeleceu como prioridade a produção dos farmoquímicos e caracterizou essa classe de produtos como a causadora de significativo déficit na balança comercial do País. O Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior, através do Banco Nacional de Desenvolvimento Social (BNDS) definiu as *Diretrizes da Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior* (BRASIL, 2003i) como ações de investimento mais intenso, e traçou estratégias que visam estimular a indústria nacional, farmoquímica e de medicamentos, coordenada com a política de saúde e de regulação.

Segundo a mesma fonte, a importação dos 1.028 fármacos mais importantes no mercado brasileiro praticamente dobrou, indo de 535 milhões de dólares para 1,095 bilhões de dólares entre 1990 e 2000. Essas importações não se justificam em relação à renovação do arsenal terapêutico para a fabricação de medicamentos de última geração, porque das importações de fármacos em 1998, 83% tinham patentes originais anteriores a 1977, sendo 47% anteriores a 1962.

Associada à preocupação com a produção dos insumos, figura a preocupação constante com os mecanismos de controle de qualidade que permitam avaliar a satisfatoriedade dos insumos importados utilizados na produção de medicamentos no País em função da diversidade de sua origem. Esse controle é necessário para a garantia da eficácia dos medicamentos produzidos no Brasil.

Nessa medida, a legislação sanitária datada de 1976, Lei 6.360/76 (BRASIL, 1976), que dispõe sobre a vigilância sanitária dos insumos farmacêuticos e outros produtos, determina, em seu artigo 12, o registro dos insumos farmacêuticos, inclusive os importados, no órgão regulador. No entanto, tal determinação nunca foi praticada e medidas alternativas foram adotadas. A regulamentação de um Programa de Inspeções na Indústria Farmoquímica foi uma delas. Para o desenvolvimento dessa ação, foram realizados alguns programas de capacitação técnica para os inspetores que executariam esta atividade. Porém, a frequência dessas inspeções ficou comprometida ante outras demandas da Vigilância Sanitária.

Na tentativa de minimizar a situação, uma medida complementar foi adotada e novo regulamento foi publicado¹⁰ determinando que os estabelecimentos que tivessem atividades de manipulação, produção de medicamentos e insumos, comunicassem à ANVISA quando os insumos por eles utilizados ou fabricados, conforme resultados analíticos insatisfatórios fossem reprovados.

Posteriormente, em 2003, foram estabelecidas exigências sanitárias¹¹ para o processo de fracionamento e reembalagem de insumos, atividades executadas por estabelecimentos importadores/fracionadores, grandes fornecedores de insumos para a indústria nacional e oficial.

Em consulta realizada no *site* da ANVISA, em dezembro de 2004, haviam certificadas em Boas Práticas de Fabricação 20 empresas produtoras de insumos, sendo que apenas 5 delas e 1 distribuidor/fracionador estão instalados no Brasil. Entre as 14 empresas localizadas no exterior, 10 possuem a produção verticalizada na área de imunobiológicos, produzindo o insumo e fabricando o medicamento.

3.7. Laboratórios Oficiais de Saúde Pública

A indústria farmacêutica brasileira conta com uma particularidade que são os laboratórios farmacêuticos públicos, oficiais, como integrantes do Sistema Único de Saúde. As atribuições desses laboratórios estão inseridas no art. 200 da Constituição Federal de 1998 e, complementarmente na Lei Orgânica da Saúde¹². A sua competência está voltada ao controle e à fiscalização dos procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e à participação na produção de medicamentos,

¹⁰ RDC 58/00, 21 de junho de 2000. Determina às farmácias de manipulação, indústrias farmacêuticas, importadoras, fracionadoras, embaladoras, reembaladoras, armazenadoras e distribuidoras de drogas e insumos farmacêuticos a comunicação à ANVISA das especificações dos insumos reprovados, baseados em resultados de ensaios analíticos.

¹¹ RDC 35/03, 15 de maio de 2003. Determina a todos os estabelecimentos distribuidores e fracionadores de insumos farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico de boas práticas de fabricação e fracionamento de insumos farmacêuticos (Anexo I).

¹² Lei 8080/90, 19 de setembro de 1990, Capítulo I, Art. 6º.

equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos, bem como o incremento, em sua área de atuação do desenvolvimento científico e tecnológico.

A produção oficial de medicamentos visa atender ao Ministério da Saúde em suas instâncias gestoras, contando com 18 laboratórios, distribuídos nas várias regiões do País, organizados em uma associação denominada Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais do Brasil (ALFOB).

As descontinuidades administrativas peculiares à gestão pública e a diversidade de suas estruturas administrativas são apontadas como as grandes dificuldades que interferem no atendimento dos objetivos dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais. Como exemplo, os laboratórios que possuem estrutura jurídica de direito público, como as autarquias e as fundações, estão limitados ao cumprimento da lei das licitações (BRASIL, 1994), o que implica dificuldades na contratação de pessoal técnico e capacitado, na aquisição de equipamentos, insumos e outros materiais. As conseqüências dessa situação são a precária agilidade de funcionamento e a dificuldade para novos investimentos e reestruturação de seus parques produtivos.

Os laboratórios oficiais têm um importante papel indutor e regulador de preços do mercado farmacêutico. A produção dos medicamentos destinados aos Programas Estratégicos do Governo é um exemplo que comprova esta sua importante finalidade. Conforme GADELHA e colaboradores (2003), a produção de medicamentos anti-retrovirais pelos laboratórios oficiais ilustram bem essa situação, como apresentado na Tabela 3.

A variação percentual entre o menor e o maior preço para os medicamentos anti-retrovirais, após inserção dos oficiais no mercado, conforme demonstra a Tabela 3, foi de 63% a 88%, representando uma economia significativa para o SUS. A capacidade dos laboratórios oficiais para o desenvolvimento e produção dos anti-retrovirais demonstra a sua potencialidade e vocação para a área da pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos.

Por outro lado, segundo Boletim da Associação Brasileira da Química Fina (BOLETIM ABIQUIF, 2003), a participação da ALFOB no mercado de medicamentos ainda é modesta. Segundo a ABIQUIF, os laboratórios da ALFOB produziram, em 2003, cerca de 128 milhões das unidades dispensadas e atenderam a cerca de 30% a 40% da demanda do SUS, sendo o restante fornecido pela indústria privada. A necessidade de modernização dos laboratórios e a autonomia na produção de insumos são os principais fatores apontados pela ALFOB que dificultam a produção oficial de medicamentos e interferem nos seus objetivos e no atendimento da política nacional de saúde (BOLETIM ALFOB, 2003).

Tabela 3. Preço dos medicamentos anti-retrovirais pagos pelo Ministério da Saúde por unidade*.

Medicamentos	1996 (U\$)	1997 (U\$)	1998 (U\$)	1999 (U\$)	2000 (U\$)	Varição entre maior e menor preço
Zidovudina (100 mg, comprimidos)	0,56	0,53	0,45	0,21	0,18	-68%
Zidovudina + Lamivudina (300 mg + 500mg, comprimidos)	NP	NP	3,38	2,01	0,72	-79%
Didanosina (150 mg, comprimidos)	1,85	1,39	1,02	0,76	0,51	-63%
Lamivudina (150 mg, comprimidos)	2,90	2,70	2,39	1,51	0,83	-71%
Estavudina (30 mg, comprimidos)	NP	1,75	1,03	0,46	0,21	-88%
Estavudina (40 mg, comprimidos)	NP	2,32	1,02	0,64	0,28	-88%

*Tabela reproduzida a partir do trabalho de GADELHA e colaboradores, 2003. Os dados apresentados foram fornecidos pelo Laboratório Oficial Far-Manguinhos (RJ) à Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde. NP = Não produzido.

4. METODOLOGIA

4.1. Determinação da População

Para realizar este estudo, foi efetuado um levantamento na base de dados dos registros dos medicamentos genéricos na ANVISA, no período de fevereiro de 2002 a abril de 2004. Esse levantamento foi organizado segundo os seguintes dados: nome do fármaco, apresentação, laboratório detentor do registro, medicamento de referência, concentração, forma farmacêutica, país de origem da fabricação do medicamento e tipo de registro, se convencional ou especial.

Com base nesse levantamento, foram identificadas todas as empresas produtoras de medicamentos genéricos no Brasil, contemplando um total de 28 empresas. Somaram-se a elas, os cinco laboratórios oficiais, entre os 18 existentes no País, que possuem maior capacidade produtiva, ou seja, os que produzem entre 600 milhões a 1 bilhão de unidades ano em comprimidos, frascos, bisnagas e outras unidades de dispensação, para coleta de dados objeto deste trabalho¹³.

4.2. Coleta de Dados

4.2.1. Instrumentos de coleta de dados

Os instrumentos de coleta de dados usados foram questionários elaborados a partir dos objetivos do estudo. Durante a testagem dos instrumentos, foram aplicados dois questionários, um em cada tipo de empresa, visando estruturar as questões de modo a facilitar sua compreensão e preenchimento. Como as empresas alvo do estudo

¹³ Comunicação pessoal do Farm. Carlos Alberto Pereira Gomes, Presidente da Fundação Ezequiel Dias e da Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil (ALFOB), à mestranda em jan. 2005.

apresentavam características distintas, dois questionários foram elaborados: um para aplicação nas empresas privada produtoras e detentoras de registro de genéricos no Brasil (Anexo I) e outro para os laboratórios oficiais (Anexo II).

Os questionários foram elaborados com dois tipos de abordagens (Anexos I e II), constando questões abertas e fechadas:

1. As questões fechadas foram inseridas considerando as exigências relativas ao processo produtivo, à qualificação dos insumos, ao controle de qualidade, aos estudos de estabilidade e a bioequivalência dos medicamentos genéricos (questões das séries 1 a 7);
2. As perguntas finais, abertas, visavam registrar a opinião das empresas quanto às dificuldades e perspectivas dos medicamentos genéricos no País (questões da série 8).

Para as empresas privadas o questionário foi subdividido em oito partes (Anexo I):

- Parte 1 – Identificação da Empresa: visava caracterizar a empresa produtora do medicamento genérico, suas linhas produtivas e informação sobre a existência de certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para essas linhas produtivas (questões da série 1);
- Parte 2 - Informações Gerais: constava de questões que dizem respeito à capacidade produtiva da empresa em relação aos medicamentos genéricos, bem como à necessidade de importação desses medicamentos na forma de produto terminado, a granel ou intermediário. Nesta parte procurou-se estabelecer a proporção entre os medicamentos genéricos registrados pela empresa junto a ANVISA e os realmente comercializados (questões da série 2);
- Parte 3 – Insumos: neste item as questões procuravam identificar a origem do insumo utilizado na produção do medicamento genérico, a qualidade de acordo com

a origem e as dificuldades mais freqüentes encontradas na sua qualificação. Também foi questionada a eficácia dos atuais instrumentos implantados pelo órgão regulador para a melhoria da qualidade dos insumos utilizados na produção de medicamentos no País (questões da série 3);

- Parte 4 - Produção: as possíveis dificuldades encontradas no processo produtivo dos medicamentos genéricos como a validação dos processos e a existência de laboratórios de desenvolvimento farmacotécnico para o escalonamento dos produtos a serem processados na escala industrial, foram abordados nesta etapa (questões da série 4);
- Parte 5 - Controle de Qualidade: foram elaboradas questões referentes à necessidade de terceirizações das análises de matérias-primas, embalagem e produto acabado, a capacidade da empresa desenvolver suas metodologias analíticas e as possíveis dificuldades em sua validação. Foram, ainda, abordadas nesta parte, as freqüências da utilização das metodologias da Farmacopéia Brasileira e de outras farmacopéias, bem como a origem dos padrões de referência utilizados (questões da série 5);
- Parte 6 - Estudo de Estabilidade: procurou-se identificar a existência de programas de estudo de estabilidade e a capacidade da empresa produtora de genérico em realizá-lo (questões da série 6);
- Parte 7 - Registro de Medicamentos Genéricos: as questões neste item visavam identificar as possíveis dificuldades encontradas em relação às exigências do registro desse medicamento, como a dificuldade na aquisição do medicamento de referência no mercado, a produção de lotes-piloto, a indicação do número de fornecedores/fabricantes dos fármacos e a documentação relativa a esses fornecedores, as alterações mais freqüentes realizadas pela empresa após o registro desses medicamentos, os ensaios de bioequivalência nos aspectos relativos

ao tempo para obtenção dos resultados e à necessidade de realização de novos ensaios (questões da série 7);

- Parte 8 - Dificuldades e Perspectivas: Nesta etapa foram elaboradas perguntas abertas relacionadas com as dificuldades e perspectivas da produção e comercialização dos medicamentos genéricos no Brasil, do ponto de vista dos fabricantes (questões da série 8).

O questionário elaborado para os laboratórios oficiais (Anexo II) obedeceu a mesma lógica do utilizado nos laboratórios privados, porém, considerando o perfil de produção desses laboratórios, que é dirigida para a rede pública de saúde, a aquisição de materiais por processos licitatórios, as novas exigências sanitárias para a produção e o registro dos medicamentos similares produzidos por essas empresas, as seguintes alterações foram realizadas:

- Parte 2 - Informações Gerais: foram excluídas as perguntas referentes aos genéricos da empresa que estavam em comercialização e as perguntas referentes à importação e exportação de medicamentos genéricos, uma vez que, até o momento da realização do questionário, nenhum laboratório oficial produzia medicamento genérico;
- Parte 7 - Registro de Medicamentos Genéricos: as questões foram alteradas considerando que os laboratórios em estudo não possuíam genéricos e sim, medicamentos similares. As questões relativas aos ensaios de bioequivalência foram substituídas por questões sobre ensaio de biodisponibilidade relativa, exigidas para o registro de similares (RDC 134/03, de 29 de maio de 2003);
- Parte 8 - Dificuldades e Perspectivas: as perguntas deste item foram direcionadas à possibilidade e interesse dos laboratórios oficiais em produzirem medicamentos genéricos.

4.2.2. Coleta de dados propriamente dita e aspectos éticos

A coleta de dados foi realizada, mediante o preenchimento dos questionários, pelas próprias empresas entrevistadas. Os questionários estruturados foram enviados pelo correio às 28 empresas privadas que produzem medicamentos genéricos no Brasil e aos cinco laboratórios oficiais de maior porte. Foram endereçados aos farmacêuticos responsáveis pela área regulatória, juntamente com uma carta de apresentação (Anexo III) assinada pela orientadora e pela mestrande e um Termo de Consentimento (Anexo IV).

A carta de apresentação esclarecia o projeto e o compromisso dos pesquisadores em não identificar as respostas das empresas participantes sendo os resultados utilizados exclusivamente na busca de melhor compreensão dos possíveis fatores que influenciam a produção dos medicamentos genéricos no Brasil. O Termo de Consentimento, que deveria ser assinado pelo representante da empresa e encaminhado juntamente com o questionário respondido, expressava o aceite em participar da pesquisa.

O prazo estabelecido para o encaminhamento das respostas foi de 30 dias a partir do recebimento do questionário. Após 10 e 20 dias do encaminhamento dos questionários, as empresas foram contatadas por telefone para checagem do recebimento do material enviado e para esclarecimentos de possíveis dúvidas no preenchimento, respectivamente. Algumas empresas preencheram o questionário à mão e outras solicitaram seu envio por e-mail, para preenchimento eletrônico, o que foi disponibilizado.

4.3. Análise dos Dados

Os dois questionários aplicados nos dois tipos de empresas foram avaliados separadamente, objetivando estabelecer comparações entre empresas privadas e oficiais.

Os dados coletados por meio de perguntas fechadas foram organizados em planilhas, com auxílio do programa Excel[®] 2000 (Microsoft). A avaliação estatística realizada nesse programa consistiu na determinação de frequência e média.

As respostas às questões abertas foram consolidadas pela técnica do discurso do sujeito coletivo (LEFÉVRE e LEFÉVRE, 2003). Consiste essa técnica na organização e tabulação de dados qualitativos. Com esse recurso metodológico, pretendeu-se dar maior clareza e expressão às manifestações das empresas quanto aos problemas e perspectivas dos genéricos no Brasil.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Coleta de Dados

Considerando os dados levantados junto à base de dados da ANVISA foi constatado que, até abril de 2004, 32,5% dos medicamentos genéricos registrados foram produzidos fora do País. Dos 67,5% dos genéricos produzidos localmente, verificou-se a participação de apenas um laboratório oficial.

Neste mesmo período, o cenário quanto ao registro de medicamentos genéricos era o seguinte: 1.124 medicamentos registrados, contendo 270 fármacos diferentes pertencentes a 57 classes terapêuticas, perfazendo um total de 4.448 apresentações. Desse total, apenas 1 medicamento foi registrado por laboratório oficial (dipirona gotas).

Segundo dados retirados do *site* da ANVISA em abril de 2004, dos 1.124 medicamentos registrados por 53 empresas farmacêuticas, apenas 889 eram comercializados (79%), o que representava 203 fármacos de 49 classes terapêuticas, num total de 1.689 apresentações.

Das 28 empresas privadas que produziam medicamentos genéricos no País em abril de 2004 e foram convidadas a participar da coleta de dados respondendo os questionários enviados pelo correio, 15 empresas responderam, representando um retorno de 53,6%. No caso dos laboratórios oficiais, o retorno foi de 80%, sendo que apenas 1 não respondeu o questionário enviado.

5.2. Caracterização das Empresas Participantes

As empresas privadas entrevistadas foram classificadas de acordo com o *fato gerador da taxa de fiscalização sanitária* (BRASIL, 2003j) que é definido conforme o porte da empresa. Todas as taxas de vigilância sanitária como o registro e a certificação de BPF têm o seu valor estabelecido em função do fato gerador. O faturamento anual bruto das empresas é que determina o seu enquadramento em grande, médio e pequeno porte, conforme definição apresentada a seguir.

1. Empresa de grande porte – Grupo I – empresa com faturamento anual bruto superior a R\$ 50.000.000,00 (cinquenta milhões de reais);
2. Empresa de grande porte – Grupo II – igual ou inferior a R\$ 50.000.000,00 (cinquenta milhões de reais) e superior a R\$20.000.000,00 (vinte milhões de reais);
3. Empresa de médio porte – Grupo III – faturamento anual bruto ou inferior a R\$ 20.000.000,00 (vinte milhões de reais) e superior a R\$ 6.000.000,00 (seis milhões de reais);
4. Empresa de médio porte – Grupo IV – faturamento igual a R\$ 6.000.000,00 (seis milhões de reais).

De acordo com esse critério, 73,3% das empresas entrevistadas são de grande porte grupo I, 20% são de grande porte grupo II e 6,6% de médio porte grupo III.

Quanto à origem do capital das empresas entrevistadas, 80% trabalha com capital exclusivamente nacional; sendo 20% de capital estrangeiro.

Quanto ao número de registros de medicamentos genéricos, as 15 empresas privadas juntas detinham 47,5% dos registros na ANVISA até abril de 2004. Cinco das

empresas entrevistadas (33,3%) detinham até 5 registros, seis empresas (40,0%) detinham entre 5 e 40 registros, duas das empresas (13,3%) detinham entre 40 e 70 registros e duas empresas (13,3%) detinham mais do que 100 registros cada.

As empresas privadas entrevistadas também foram caracterizadas quanto às linhas produtivas e à existência de certificação de Boas Práticas de Fabricação (BPF) nessas linhas, de acordo com as exigências estabelecidas na RDC 210/03 (BRASIL, 2003b). Esse cenário encontra-se demonstrado na Tabela 4. O mesmo procedimento foi adotado para os laboratórios oficiais e os resultados podem ser vistos na Tabela 5.

Conforme pode ser observado nos dados apresentados na Tabela 4, apenas 73,3% das empresas privadas entrevistadas informaram possuir certificação de BPF para todas as linhas de produção de medicamentos, incluindo genéricos. Considerando que 73,3% das empresas entrevistadas são de Grande Porte, do Grupo I, infere-se que teriam maiores condições e agilidade para atender às exigências das Boas Práticas de Fabricação. A empresa P, conforme mostra a tabela, não possui certificação para a linha de sólidos, injetáveis e produtos penicilânicos, apresentando, apenas, 62,5% de certificação de suas linhas produtivas. Já a empresa L não possui certificação para a produção de citostáticos e as empresas C e F, para substâncias psicoativas e outras. As possíveis explicações da ausência de certificação em todas as linhas produtivas podem ser: as empresas não estão produzindo genéricos nas linhas de produção não certificadas pelas BPF e/ou as empresas estão cumprindo cronograma de adequação estabelecido junto às Vigilâncias Sanitárias para obter certificação.

A certificação de BPF é condição para a emissão de registro do medicamento genérico e, para a obtenção desse registro as empresas passam pela avaliação de seus processos produtivos, conforme preconiza a RDC 210/03. Como comentado anteriormente, os requisitos exigidos por esse regulamento no que diz respeito às validações de processos, de metodologias, à qualificação dos insumos utilizados na produção dos medicamentos são de difícil cumprimento.

Em consulta ao *site* da ANVISA constatou-se que, em dezembro de 2004, havia 293 empresas certificadas em BPF, destas 103 (35,2%) estavam instaladas no Brasil e o restante, 188 (64,2%), em outros países. A certificação em BPF é emitida anualmente e o certificado tem validade de 12 meses. Deste modo, algumas empresas ainda possuem certificação dentro da validade. No entanto, considerando que existem 551 laboratórios instalados no Brasil (FEBRAFARMA, 2004) o número de empresas certificadas ainda é bastante reduzido.

A questão da certificação em BPF coloca em pauta a eficácia do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. As ações de vigilância sanitária são executadas de forma descentralizada conforme preconiza o SUS, como as inspeções nos produtores de medicamentos. As diferentes estruturas administrativas, a carência de recursos humanos nas esferas estaduais e municipais associada ao precário sistema de informação interligando as três esferas, são alguns dos motivos que comprometem o funcionamento do Sistema (LUCCHESI, 2001).

Voltando a atenção para os Laboratórios Oficiais, como mostra a Tabela 5, 4 deles responderam aos questionários. Observando-se as linhas produtivas desses laboratórios, verifica-se que o maior percentual de certificação é de 75,0%. O laboratório A informou que está com todas as suas linhas produtivas em processo de certificação, possui um cronograma de adequação de área física e de validação de processo de limpeza. Seu objetivo é requerer a certificação até o final de 2004, para as áreas de sólidos e semi-sólidos; já a área de líquidos passará por nova reestruturação. Os demais laboratórios não informaram sobre seus cronogramas de adequação.

Vale lembrar, que os laboratórios públicos são regidos pela lei de licitações, que dificulta e atrasa os diversos processos dessas instituições. A contratação de pessoal, por exemplo, depende de concursos públicos, a aquisição de equipamentos e insumos passa por processos licitatórios. Essa peculiaridade dos oficiais provoca morosidade no cumprimento das regulamentações sanitárias vigentes, entre elas, a obtenção de certificação de BPF.

Os Laboratórios Oficiais, no entanto, não produzem medicamentos genéricos, trabalhando exclusivamente com medicamentos similares. Neste contexto, deve-se ressaltar a importância das linhas produtivas e da complexidade dos processos para obtenção de medicamentos a base de talidomida, anti-retrovirais e imunossupressores, que são largamente utilizados pela rede pública de saúde, que é abastecida pelos mesmos.

5.3. Registro vs. Comercialização de Medicamentos Genéricos

A relação entre o número de medicamentos genéricos registrados por fármaco na ANVISA e os comercializados foi avaliado nessa pesquisa. Considerou-se para essa análise, o registro por medicamentos e apresentações até o período de setembro de 2003. O corte em setembro de 2003 foi estabelecido em função da disponibilidade de acesso ao banco de dados da ANVISA. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 6, e são relativos às 13 empresas privadas que responderam a essa pergunta. Esses dados foram conferidos com os registros da ANVISA para o mesmo período, sendo coincidentes.

Tabela 6. Medicamentos genéricos registrados por fármaco não-comercializados até setembro de 2003 por empresa farmacêutica privada.*

Empresa	Genéricos Registrados na ANVISA	Genéricos Não Comercializados	Percentual Não Comercializado
A	9	1	11,1
B	31	11	35,5
C	2	-	-
D	38	2	5,3
F	10	2	20,0
G	4	-	--
H	5	-	--
I	1	-	--
J	64	--	--
M	4	--	--
N	23	1	4,3
O	47	18	38,3
P	13	-	--
TOTAL	251	35	13,9

*Foi considerado o número de fármacos registrados por empresa, independente de quantas apresentações estão registradas para cada fármaco.

Os resultados mostram que, em média, 13,9% dos medicamentos genéricos registrados não eram comercializados (4,3% a 38,3%).

A Tabela 7, a seguir, demonstra as diversas apresentações registradas e comercializadas no País até setembro de 2003.

Tabela 7. Apresentações de medicamentos genéricos registrados e não comercializados até setembro de 2003.

Empresa	Apresentações de genéricos registradas	Apresentações de genéricos não comercializados	Percentual não comercializado
A	9	1	11,1
B	71	39	54,9
C	7	2	28,6
D	119	60	50,4
F	30	21	70,0
G	13	--	--
H	6	-	--
I	4	--	--
J	363	195	53,7
M	4	--	--
N	63	28	44,4
O	129	96	74,4
P	24	6	25
TOTAL	842	448	53,2

Pode-se observar na Tabela 7 que a média de apresentações registradas na ANVISA e não comercializadas era de 53,2% (11,1 a 74,4 %) em setembro de 2003. Uma possível explicação para esse fato poderia ser a prática das empresas de registrar um variado número de apresentações e comercializá-las de acordo com o interesse mercadológico. O mercado das licitações públicas é um motivo que leva as empresas a

fazerem “reserva” de registro: maior número de alternativas posológicas aumenta as chances dessas empresas nas concorrências públicas, permitindo atender maior número de itens nas licitações.

Na tentativa de conferir essas informações, optou-se, nesse estudo, por perguntar diretamente às empresas privadas qual o percentual dos medicamentos genéricos comercializados em setembro de 2003 em relação aos registrados. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Percentagem dos medicamentos genéricos por fármaco registrados na ANVISA e comercializados em setembro de 2003.*

Genéricos Comercializados/Registrados	Número de Empresas
80-100%	11
60-80%	3
40-60%	1
20- 40%	--
< 20%	--
Total de empresas	15

*Foi considerado o número de fármacos registrados por empresa, independente de quantas apresentações estão registradas para cada fármaco.

Como se pode observar na Tabela 8, as 15 empresas responderam esse item. Dessas, 11 informaram estar com 80 a 100% dos seus genéricos comercializados. Outras 3 informaram que comercializam de 60 a 80% dos seus produtos registrados. As informações obtidas são coerentes com os dados apresentados na Tabela 6, mas não refletem a comercialização das apresentações registradas conforme mostra a Tabela 7.

Os resultados apresentados nas Tabelas 6, 7 e 8 indicam que é prática corrente o registro de medicamentos, especialmente em apresentações diversas, que não se destinam diretamente à comercialização. Apesar dos medicamentos registrados como

genéricos contemplarem praticamente todas as classes terapêuticas estabelecidas na RENAME 2002, a prática da não comercialização de todas as apresentações registradas e de alguns medicamentos, presumivelmente explica a ausência de alguns fármacos como genérico nas farmácias, para atendimento à população.

5.4. Processo Produtivo

Para avaliar a capacidade produtiva das empresas privadas e oficiais na fabricação dos medicamentos genéricos e dos medicamentos em geral, no caso dos oficiais, foi investigada a necessidade das empresas utilizarem a terceirização parcial ou total da produção de medicamentos. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Terceirização de processos produtivos pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais.

Terceirização da Produção	Empresa Privada		Laboratórios Oficiais	
	Número	%	Número	%
Sim	9	60	2	50
Não	6	40	2	50
Total	15	100	4	100

Percebe-se na Tabela 9 que a prática das terceirizações ocorre tanto entre os laboratórios privados quanto entre os oficiais. Isso demonstra que a maioria das empresas que detém o registro de medicamentos não realiza todas as etapas dos seus processos produtivos. Por isso, procurou-se identificar, na seqüência, quais seriam as etapas terceirizadas pelas empresas. Os resultados dessa avaliação estão apresentados na Tabela 10.

Constatou-se que 2 empresas privadas terceirizam todas as etapas de produção por se tratarem de empresas do mesmo grupo, com a finalidade de evitar duplicidade

de operações em áreas específicas como a produção de injetáveis, penicilinas e cefalosporínicos.

Tabela 10. Etapas de produção terceirizadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais.

Etapas Terceirizadas	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Todas as etapas	2	--
Mistura e homogeneização	1	2
Compactação	--	2
Granulação	--	2
Secagem	--	2
Encapsulamento	1	1
Compressão	--	2
Revestimento	--	2
Envase	--	2
Embalagem primária	2	2
Embalagem secundária	2	2
Rotulagem	--	1
Esterilização final de produtos	--	--
Outros itens	1	--

As 9 empresas privadas e os 2 laboratórios oficiais que praticam a terceirização apresentam os principais motivos para esta prática, conforme registrado na Tabela 11.

Os dois laboratórios oficiais que terceirizam etapas da produção apresentaram, como motivo para essa prática, a adequação de sua área física. Esse fato justifica a inexistência de certificação de BPF para algumas linhas produtivas demonstrada na Tabela 5. A terceirização ocorre nas etapas de produção de sólidos. Essa produção envolve processo complexo e composto por várias etapas intermediárias que exigem áreas e equipamentos específicos.

Tabela 11. Principais motivos para a terceirização de etapas de produção por empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais.

Motivos para Terceirização	Empresas Privadas*	Laboratórios Oficiais*
Transitório (mudança ou adequação de área física)	-	2 (100%)
Falta de equipamento com tecnologia específica	8 (88,9%)	-
Demanda maior que a capacidade produtiva	1 (11,1%)	-
Outros	4 (44,4%)	-

*Percentual calculado em relação às 9 empresas privadas e 2 laboratórios oficiais que declararam terceirizar etapas da produção (Tabela 10).

A falta de equipamentos com tecnologia específica foi o motivo de terceirização mais freqüente destacado pelas empresas privadas (88,9%). Elas utilizam instalações e equipamentos de terceiros para embalagem de produtos como, por exemplo, a blistagem primária de alumínio/alumínio, que exige equipamento especial. A demanda maior que a capacidade produtiva também foi apontada por uma empresa como motivo para terceirização. Entre os “outros motivos” apontados por essas empresas (Tabela 11), destaca-se a terceirização entre empresas do mesmo grupo para evitar duplicidade de operações e ausência de áreas produtivas mais complexas, que exigem maior controle, como as áreas de injetáveis, penicilinas e cefalosporinas.

No caso de produção de injetáveis, exigem-se áreas limpas, classificadas para o preparo e envase que ocorre em ambiente asséptico sem esterilização final ou com uma etapa de filtração esterilizante. Somado a este fatores, a produção de água para injetáveis, com especificações rigorosas de qualidade, resulta em investimentos elevados que devem ser feitos pelas empresas para obter certificação da linha produtiva. A mesma situação se reproduz na fabricação dos antibióticos altamente ativos, como as penicilinas e cefalosporinas, que requerem áreas exclusivas e separadas, com sistemas de insuflamento e exaustão de ar independentes daqueles

existentes para as demais áreas ou instalações. Nesse contexto, as empresas preferem não investir em linhas mais onerosas ou centralizar os investimentos em uma planta única, optando pela terceirização da produção desses itens.

Apesar da coerência das justificativas apresentadas pelas empresas, a terceirização de produção para a fabricação de medicamentos genéricos remete a questionamentos relativos à manutenção das especificações de equivalência farmacêutica e bioequivalência, características essas essenciais desse medicamento: as empresas detentoras do registro dos medicamentos genéricos que terceirizam a produção preocupam-se com a manutenção dessas especificações? A vigilância sanitária tem monitorado essa situação?

5.5. Importação/Exportação de Produtos

Dando continuidade ao processo de avaliação da capacidade produtiva das empresas, foram elaboradas questões que pretendiam avaliar a necessidade de importação de medicamentos semi-elaborados ou acabados e também o potencial dessas empresas para exportação de produtos a granel, intermediários e acabados.

A análise dos dados demonstrou que a importação de produtos a granel¹⁴ é praticada por 3 empresas privadas, para 25 produtos em 49 apresentações. Esses produtos a granel são originários da Índia, Portugal, Slovênia, Islândia, Grécia, Jordânia, Inglaterra, Alemanha, Espanha, Estados Unidos, Holanda, Israel, Canadá, México e Argentina.

Constatou-se, também, que apenas um produto intermediário é importado por uma empresa privada, em uma apresentação, proveniente dos Estados Unidos. Três

¹⁴ Entende-se por produto a granel qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem; por produto intermediário, aquele parcialmente processado, que deve sofrer subseqüentes etapas de produção; e por produto terminado, aquele que tenha incluído rotulagem e embalagem final (BRASIL, 2003b).

produtos terminados são importados por duas empresas, em 3 apresentações, provenientes de Israel, Inglaterra e Estados Unidos.

Segundo levantamento de dados nos arquivos da ANVISA, até abril de 2004, 32,5% dos medicamentos genéricos registrados no Brasil eram importados. As empresas selecionadas para coleta de dados deste trabalho foram produtoras locais de genéricos. Portanto, elas não apresentam perfil de empresa importadora. Uma das empresas que importa um produto terminado esclareceu que adota essa prática “para avaliar o potencial de mercado do produto objeto da importação”. Pode-se perceber, portanto, a força do mercado como fator direcionador do processo de registro de medicamentos genéricos. Embora a ANVISA tenha definido as prioridades terapêuticas na fase inicial da implantação dos genéricos, através da publicação de listas de prioridades editadas no seu *site* em 1999 e 2000, o interesse das empresas em produzir e registrar os seus medicamentos é prioritariamente determinado pelo potencial de mercado.

Chama a atenção, também, a diversidade de países de origem dos produtos importados, em suas diferentes etapas de elaboração. Este universo deve ser muito maior se forem consideradas todas as empresas que registram genéricos no País e que não foram objeto deste trabalho. O que preocupa com relação a essa diversidade é a extensão do controle sanitário dos medicamentos genéricos comercializados no Brasil. Por exemplo:

- As diferentes matérias-primas empregadas em cada um desses países apresentam as especificações requeridas?
- Todos esses fornecedores obedecem aos requisitos de bioequivalência, conforme o registro feito pelo titular?
- A intercambialidade com o produto nacional de referência é mantida?

- Todos esses fornecedores são inspecionados e certificados pela ANVISA?

Com relação à exportação de produto terminado, apenas 1 das empresas de capital nacional, exporta produtos. Os destinos dessas exportações são: Argentina, Colômbia, Coréia do Sul, Emirados Árabes, Arábia, Malásia, México, Paraguai, Peru, Uruguai e Vietnã.

Com relação às questões propostas para os laboratórios oficiais, nesse item, a pergunta referiu-se à necessidade de adquirir produtos acabados de outros fabricantes nacionais. Dos quatro laboratórios que responderam ao questionário, 50,0% respondeu afirmativamente. Os motivos apresentados para tal prática foram: inexistência de área específica para a produção de certos produtos e falta de registro de alguns produtos. Além disso, um laboratório alegou a necessidade de complementar a disponibilidade de produtos para as Farmácias Populares mediante a compra de medicamentos produzidos por outras empresas, uma vez que os laboratórios oficiais têm responsabilidade com a assistência farmacêutica na rede pública.

5.6. Insumos Farmacêuticos

A análise dos dados acerca dos insumos evidenciou que a importação de matérias-primas é praticada pelas 15 empresas privadas entrevistadas. Foram consideradas matérias-primas importadas aquelas fabricadas fora do país, fornecidas tanto por distribuidores/fracionadores instalados no Brasil quanto por fabricantes externos. A maioria das empresas privadas (10 empresas) informou que também adquire as matérias-primas das distribuidoras/fracionadoras aqui instaladas. Todos os laboratórios oficiais adquirem matérias-primas importadas por meio de distribuidores e fracionadores instalados no País.

Os percentuais de matérias-primas importadas utilizadas na produção dos medicamentos estão apresentados na Tabela 12. Pode-se observar que 40,2% das

empresas privadas utilizam 80 a 100% de matérias-primas importadas na produção de seus medicamentos. Dos laboratórios oficiais, 3 (75%) informaram que 80 a 100% das matérias-primas utilizadas na produção de medicamentos são importadas e um deles informou que utiliza na faixa de 60 a 80% de matérias-primas importadas.

Tabela 12. Percentual de matérias-primas importadas, utilizadas na produção de medicamentos por empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais.

% de Matérias-Primas Importadas	Empresas Privadas (%)	Laboratórios Oficiais (%)
< 20%	1 (6,7)	--
20 - 40%	1 (6,7)	--
40 - 60%	3 (20,1)	--
60 - 80%	4 (26,8)	1 (25,0)
80-100%	6 (40,2)	3 (75,0)

Os países de origem das matérias-primas importadas indicados pelos laboratórios oficiais e empresas privadas podem ser observados na Tabela 13. Dos 350 itens listados, apenas 1 (0,29%) é produzido no País.

A consolidação das informações prestadas pelas 12 empresas privadas e 2 oficiais, que responderam à pergunta quanto à origem das matérias-primas utilizadas na produção de medicamentos revelou que os excipientes e fármacos utilizados para medicamentos em geral, não somente genéricos, são de procedências diversas. Pode-se observar, por exemplo, a aquisição de hormônios esteróides como o enantato de estradiol da Holanda, hemoderivados como a heparina sódica da China e matérias-primas para fitoterápicos, como extratos secos de *Passiflora incarnata* e *Valeriana officinalis* da Itália. Esses fármacos não são autorizados para o registro como genéricos no País, mas permitem ilustrar a diversidade de origens e tipos de matérias-primas importadas, inclusive, fitoterápicos, matéria-prima largamente obtida em território brasileiro.

A Tabela 13 informa a origem de fármacos importados para a produção de medicamentos pelas empresas entrevistadas. No entanto, as informações relativas aos adjuvantes, apresentadas por 2 empresas privadas, revelam a importação de substâncias como cloreto de benzalcônio da Dinamarca, corantes diversos (laca amarelo FD e C nº 6, corante vermelho bordeaux) do México, nipagin e nipazol do Japão, sorbitol e dextrose da Alemanha e França, essência cítrica de maçã dos EUA. A importação desses adjuvantes demonstra a fragilidade da indústria de química fina no Brasil quanto ao domínio de tecnologia de produção de substâncias tão comuns e de uso tão tradicional na indústria farmacêutica.

Na Tabela 14 estão apresentados os fármacos importados pelas 12 empresas privadas e 2 laboratórios oficiais que responderam a essa questão. Os dados foram organizados por classes terapêuticas, quanto à origem dos fornecedores.

Tabela 13. Origem das matérias-primas utilizadas para a produção de medicamentos pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais*.

País de Origem	Número de Fármacos Importados
Índia	90
Itália	57
Alemanha	49
China	43
Espanha	18
Holanda	14
Israel	11
Suíça	10
EUA	8
Brasil (fracionador/distribuidor)	7
Taiwan	6
Chipre	5
França	5
Coréia	4
Dinamarca	4
México	4
Porto Rico	3
Cingapura	2
Reino Unido	2
Uruguai	2
Austrália	1
Brasil (fabricante)	1
Japão	1
Hungria	1
Malásia	1
Noruega	1
Total: 26 países	350 itens

*Os insumos apresentados referem-se apenas aos fármacos. Os adjuvantes importados pelas empresas não foram considerados pois apenas 2 empresas privadas das 15 entrevistadas e nenhum dos laboratórios oficiais responderam a questão referente a esse tema.

Os dados apresentados na Tabela 14 comprovam o fornecimento de fármacos da maioria das classes terapêuticas existentes, provenientes de vários países. Como se vê o mesmo fármaco é adquirido de pelo menos cinco países diferentes, como é o caso do ácido acetilsalicílico proveniente da Alemanha, China, Espanha, Índia e Itália; a ampicilina da Alemanha, Holanda, Índia, Itália e México; a bacitracina, da Alemanha, Espanha, Índia, Noruega e Suíça e o aciclovir, vindo da Alemanha, Chipre, Índia, Itália e Taiwan. Por outro lado, hormônios e análogos são adquiridos, principalmente, da Holanda. A Índia fornece a maior variedade de fármacos, contemplando a maioria das classes terapêuticas listadas.

A ampla diversidade da origem e a variedade de matérias-primas, como podem ser observadas nas Tabelas 13 e 14 retratam a grande dependência externa do Brasil na área de produção de medicamentos. Sabe-se que participam desse mercado os agentes denominados *brokers*. Eles adquirem as matérias-primas de origem diversas, fracionam-nas e as revendem no mercado internacional sem garantir a rastreabilidade e a qualidade das mesmas. A participação desses fornecedores, nesse negócio, no entanto, não foi possível identificar nos dados apresentados na Tabela 13.

O tema “matérias-primas” continua sendo uma *difícil questão* como bem definiu o Relatório da CPI de 2000 (BRASIL, 2000a). Assim, em vista da dependência brasileira do mercado externo, as empresas nacionais e oficiais vivem em situação de alerta constante e de insegurança quanto à qualidade dos insumos adquiridos para a produção de seus medicamentos, situação que leva os fabricantes de medicamentos a adotarem elevado grau de exigência quanto à qualificação dos insumos.

A análise dos dados deste trabalho mostrou que essa situação não se alterou significativamente em relação ao relatado em 2000 (BRASIL, 2000a). Com efeito, entre as empresas e laboratórios oficiais que responderam ao questionário, 80,0% das matérias-primas adquiridas por eles são de origem externa, em sua maioria fármacos mais antigos, já largamente conhecidos e utilizados pelos laboratórios fabricantes de medicamentos.

Dados que corroboram estes resultados podem ser encontrados no Boletim da ABIQUIF de 2003 (BOLETIM ABIQUIF, 2003), no qual há uma lista dos farmoquímicos da RENAME, composta de 315 itens. Destes, apenas 79 (25,1%) são produzidos no Brasil, confirmando novamente a excessiva dependência externa brasileira nesse setor.

Das matérias-primas adquiridas pelas empresas, muitas são rejeitadas por falta de qualidade. Para conhecer as causas mais comuns de reprovação de matérias-primas, em especial para a produção de formas farmacêuticas sólidas, foram questionadas as empresas entrevistadas. Os resultados estão apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Causas da reprovação de matérias-primas nas empresas privadas e laboratórios oficiais, por ordem de frequência.

Motivos da Reprovação Empresas Privadas	Motivo da Reprovação Laboratórios Oficiais
Teor	Granulometria
Granulometria	Aspecto
Impureza e contaminação microbiológica	Densidade
Aspecto	pH
Solubilidade	Teor
pH	Solubilidade
Inexistência de laudo do fornecedor	Impureza
Densidade	Contaminação microbiológica
	Inexistência de laudo do fornecedor

Para a organização dos dados da Tabela 15, os laboratórios listaram, por ordem de importância (1 a 10), as causas de rejeição de matérias-primas. O somatório dos escores de cada causa foi utilizado como índice para sua classificação, de tal modo que os menores índices representam as causas mais frequentes. Assim, os dados

apresentados na Tabela 15, em ordem decrescente (motivos mais freqüentes para menos freqüentes) demonstram diferenças entre as empresas privadas e oficiais.

Entende-se que esses dados são decorrentes de resultados de análises advindas de um processo inicial de qualificação dos fornecedores, pois o teor, especificação básica e elementar, aparece como item de maior freqüência de reprovação para as empresas privadas.

As outras causas mais freqüentes são a granulometria, que é uma especificação determinada pela empresa produtora do medicamento para atender às suas necessidades de formulação e processo de produção; as impurezas e a contaminação microbológica aparecem em seguida como terceira causa mais freqüente. A presença de impurezas pode ocasionar, entre outros efeitos, produtos de degradação, instabilidade da formulação e efeitos tóxicos indesejáveis. A solubilidade, o pH e a densidade são especificações importantes que interferem na compatibilidade do fármaco com os excipientes da formulação sendo fatores determinantes para a biodisponibilidade do princípio ativo nos meios biológicos.

Para os laboratórios oficiais, a ordem de motivos é diferente mas os dados apresentados confirmam a mesma situação.

A análise das informações constantes na Tabela 15 reforça a necessidade da implantação de controles rigorosos para avaliar a qualidade dos insumos adquiridos para a produção de medicamentos no País. A preocupação é ainda maior para os laboratórios oficiais que adquirem suas matérias-primas por processos licitatórios e certamente terão maiores chances em obter insumos de qualidade comprometida. No boletim informativo 2 da ALFOB (2003), a Fundação Ezequiel Dias (FUNED) apresenta dados alarmantes que ilustram essa realidade. Dos 446 lotes recebidos em 2000, 8,9% foram rejeitados. Em 2002, o índice de rejeição cresceu para 20,8% e, até junho de 2003, esse índice já alcançava 19,5% dos lotes recebidos.

Os resultados obtidos indicam que a qualificação de fornecedores nessa área é uma prioridade inquestionável nos processos de produção de medicamentos. As 15 empresas privadas e os 4 laboratórios oficiais entrevistados relataram possuir programa de qualificação de seus fornecedores e indicaram as dificuldades em desenvolver e implementar esse programa em decorrência das peculiaridades do mercado.

Com efeito, a maior dificuldade apontada pelas empresas privadas para a qualificação dos fornecedores diz respeito à mudança de fornecedor devido à disponibilidade das matérias-primas no mercado. Em seguida, vem a mudança de fornecedor devido ao prazo de entrega dos insumos. Em terceiro lugar, citaram a qualidade das matérias-primas, seguida da mudança pelo fornecedor da especificação requerida, necessidade de equipamentos muito específicos para desenvolver as metodologias analíticas, além das dificuldades na obtenção de metodologias para análise.

Para os laboratórios oficiais, a maior dificuldade para qualificação das matérias-primas é o processo de aquisição, por licitação, seguido da necessidade freqüente de mudança de fornecedor em virtude da variação de preços das matérias-primas e da necessidade freqüente de mudança de fornecedor ante a disponibilidade do insumo no mercado. Em quarto lugar, aparece o prazo de entrega. Em seguida, apontaram: mudança de especificação pelo fornecedor, a qualidade do insumo fornecido, a dificuldade de obtenção de metodologias para análise e, finalmente, a necessidade de equipamentos muito específicos para desenvolver as metodologias analíticas.

A dificuldade relativa à disponibilidade da matéria-prima no mercado é preocupação comum dos laboratórios oficiais e empresas privadas confirmando, novamente, a forte dependência externa do Brasil nesse setor.

Como medida alternativa para auxiliar o monitoramento da qualidade das matérias-primas utilizadas na produção de medicamentos, a ANVISA estabeleceu norma (BRASIL, 2000c) que determina a comunicação da reprovação de matérias-

primas, bem como as medidas que devem ser adotadas pelas empresas na ocorrência de reprovação de fármacos e excipientes utilizados em seus processos produtivos ou de manipulação. Quando consultados sobre o cumprimento da referida norma, 13 (86,7%) empresas privadas relataram cumpri-la, uma (6,7%) relatou que não cumpre e outra (6,7%) empresa não respondeu. Todos os laboratórios oficiais relataram que cumprem a norma.

A comunicação é efetuada pela maior parte das empresas privadas e por todos os laboratórios oficiais que responderam o questionário. No entanto, não parece contribuir para a melhoria da qualidade dos insumos utilizados na produção dos medicamentos, conforme relatado pelas empresas (Tabela 16).

Tabela 16. Opinião das empresas farmacêuticas privadas e dos laboratórios oficiais quanto à eficácia do procedimento de comunicação à ANVISA quando há reprovação de insumos.

Procedimento	Empresas Privadas		Laboratórios Oficiais	
	Número	%	Número	%
Eficaz				
Sim	4	26,6	-	-
Não	8	53,3	4	100
Não se aplica*	1	6,6	-	-
Sem resposta	2	13,3	-	-
Total	15	100	4	100

*A empresa respondeu que nunca teve problema de reprovação de insumo.

Como mostra a Tabela 16, enquanto os laboratórios oficiais são unânimes em afirmar que não acreditam na eficácia da comunicação à ANVISA das rejeições de matérias-primas, 8 empresas privadas (53,3%) relataram o mesmo ponto de vista.

O motivo apresentado pelas empresas para justificar a eficácia desse procedimento foi de que *“de uma certa forma a reprovação assume um caráter mais sério e considerável pelo fabricante”*.

Os motivos para justificar a ineficácia da norma, no entanto, foram melhor explicados, conforme podem ser vistos em algumas respostas extraídas dos questionários:

- “Não se tem notado alterações nas rotinas de números de aprovações e rejeições”;
- “A ANVISA não fiscaliza os fabricantes/distribuidores dos produtos reprovados”;
- “Há reincidências. Não enxergamos por parte da ANVISA ações tomadas em relação aos fornecedores”;
- “O número de reprovações não tem diminuído, no último ano aumentou. Já recebemos o mesmo lote do insumo reprovado”;
- “Não notamos nenhuma alteração por interferência da ANVISA”.

Quando questionados sobre a expectativa de melhoria na qualidade dos insumos tendo em vista as inspeções nos fracionadores/distribuidores, de acordo com as exigências previstas em regulamento estabelecido pela ANVISA em 2003 (BRASIL, 2003k), a maioria das empresas privadas afirmou ainda não acreditar nessa melhoria, com o que concordaram dois laboratórios oficiais (Tabela 17).

Tabela 17. Posicionamento das empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais quanto à melhoria na qualidade dos insumos comercializados no Brasil devido à fiscalização nos fracionadores/distribuidores.

Melhora de Qualidade	Empresas Privadas		Laboratórios Oficiais	
	Número	%	Número	%
Sim	5	33,3	2	50
Não	7	46,6	2	50
Sem resposta	2	13,3	-	-
Não se aplica*	1	6,6	-	-
Total	15	100	4	100

*A empresa respondeu que nunca teve problema de reprovação de insumo.

Verifica-se, na Tabela 17 que 5 empresas privadas e 2 oficiais alegaram acreditar na melhoria da qualidade dos insumos, a partir das inspeções realizadas nos fracionadores e distribuidores, apresentando as seguintes justificativas:

- *“Pelas visitas técnicas estamos encontrando vários distribuidores preocupados com a qualidade, em alguns casos em adequação de suas instalações”;*
- *“Tem aumentado o grau de conscientização e profissionalismo dos fracionadores”;*
- *“Devido às adequações exigidas pela ANVISA”;*
- *“O rigor na legislação tem sido providencial para a melhoria da qualidade dos insumos que estão no País. Há uma cultura de qualidade em ascensão e isso é positivo”.*

As sete empresas privadas e as duas oficiais que não acreditam na eficácia de tal ação, apresentaram os seguintes argumentos:

- *“Não se tem notado alterações nas rotinas de números de aprovações e rejeições”;*
- *“Não tivemos conhecimento deste tipo de inspeção”;*
- *“Pelo menos por enquanto, pois os problemas ainda persistem”;*
- *“Esse resultado demora a aparecer. Mesmo assim temos visitado algumas empresas (embalagens) e o quadro é desesperador”;*
- *“A qualidade dos produtos no mercado não tem melhorado, também temos dúvidas de quantos distribuidores a ANVISA conseguiu inspecionar após a RDC”.*

A empresa que respondeu não se aplica, justificou sua resposta dizendo *“Não temos dados que nos permitam avaliar”.*

Conclui-se, do exposto, que a difícil questão do insumo merece atenção por parte das autoridades governamentais. Considerando que todas as empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais que responderam o questionário, mesmo as que não responderam este item, adquirem matérias-primas importadas de diversas

partes do mundo, conforme Tabela 13, a dependência do mercado externo é preocupante. Os inúmeros controles a serem incorporados para avaliar a qualidade das matérias-primas também oneram o processo produtivo e podem comprometer o custo dos medicamentos.

5.7. Produção de Medicamentos

O processo de produção de medicamentos incorpora procedimentos de validações como ferramenta para obtenção de lotes reprodutíveis que garantam performances semelhantes quanto a biodisponibilidade de seus princípios ativos. Para obtenção do registro, os produtores de medicamentos devem comprovar essa condição, que é verificada pela Vigilância Sanitária estadual ou municipal por meio de inspeções sanitárias.

O trabalho de validação requer o envolvimento de diversos setores da indústria farmacêutica como a pesquisa e desenvolvimento (setor farmacotécnico), a produção, a engenharia, a manutenção, a garantia e o controle da qualidade. Neste trabalho, alguns aspectos dos processos produtivos serão dimensionados e comentados, como equipamentos, os materiais diversos, os insumos e as áreas físicas.

As dificuldades vivenciadas pelos produtores de medicamentos na implantação e implementação das validações foram identificadas nesta pesquisa. Verificou-se que, entre as 15 empresas entrevistadas, dez (66,7%) afirmaram possuir todos os seus processos validados; uma das cinco (33,3%) não possui todos os processos validados e esclareceu que possui um cronograma de validação estabelecido juntamente com a Vigilância Sanitária. Os quatro laboratórios oficiais afirmaram não possuir todos os processos validados e um deles também esclareceu possuir um cronograma de validação estabelecido juntamente com a Vigilância Sanitária.

As dificuldades para validação do processo produtivo foram identificadas nos questionários como mostra a Tabela 18.

Tabela 18. Frequência de indicação das dificuldades apontadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais para validação do processo produtivo.

Dificuldades	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Mudança do local de fabricação	5	2
Aquisição de novos equipamentos	7	1
Mudanças na formulação dos produtos	6	2
Outros	6	3

Como se vê, a aquisição de novos equipamentos, seguida da mudança na formulação dos produtos aparece com maior frequência para as empresas privadas. Entre outros motivos citados para esta situação foram mencionados:

- *“A inexistência de normatização ou guia estipulando os critérios mínimos da validação”;*
- *“Dependendo do equipamento adquirido, o mesmo pode conter um princípio de funcionamento diferente ou diferente performance, havendo a necessidade de ajustes e/ou alterações no tipo de processo de fabricação até então utilizado”;*
- *“Falta de pessoal qualificado, procedimentos de validação são contínuos, necessitam de estrutura de pessoal qualificado, equipamentos de medição entre outros, o que requer altos investimentos”;*
- *“A maior dificuldade é conciliar tempo e programação de produção, que está vinculada diretamente à necessidade de mercado que é variável, bem como tempo e custo analítico”.*

Por outro lado, os laboratórios oficiais indicaram outras fontes de dificuldades:

- *“Disponibilidade de recursos financeiros”;*
- *“Equipamentos muito antigos”;*

- “Aquisição de materiais por licitação”;
- “Falta de pessoal qualificado”;
- “Dificuldade para executar o tratamento estatístico dos dados”.

Depreende-se dos resultados apresentados que as empresas privadas e os laboratórios oficiais enfrentam dificuldades de diversas naturezas para conduzir seus processos de validação, sobressaindo à necessidade da definição de parâmetros para alguns processos de validação, a falta de pessoal capacitado e a necessidade de conciliar o trabalho de validação sem interromper o processo produtivo. No caso dos laboratórios oficiais, além das dificuldades comuns apontadas, outras foram evidenciadas, peculiares e já abordadas neste trabalho, como os processos licitatórios e a escassez de recursos.

5.8. Desenvolvimento Farmacotécnico ou P&D

O desenvolvimento de um novo medicamento ocorre, inicialmente, com a definição da atividade terapêutica da molécula, por meio de ensaios *in vitro* e pré-clínicos em animais. Os estudos de pré-formulação constituem a etapa seguinte, na qual as propriedades químicas e físicas do fármaco são avaliadas. Os estudos subsequentes destinam-se ao desenvolvimento das características iniciais do produto e à obtenção da forma farmacêutica mais estável e eficaz. As formulações iniciais são utilizadas nos ensaios clínicos e as adaptações subsequentes, até a formulação final, são trabalhadas pela farmacotécnica, iniciando-se pela produção em escala-piloto e, posteriormente, a transposição delas para a escala industrial (ANSEL *et al.*, 2000).

No caso do medicamento genérico, como é cópia de produto já existente, o processo de desenvolvimento inicia-se na formulação do produto em escala-piloto, com adequações subsequentes, até se obter a formulação mais estável e eficaz. Considerando a variabilidade da origem dos insumos utilizados na formulação dos medicamentos, a farmacotécnica executada pelos produtores nacionais está voltada às

reformulações para cada troca de fornecedor e aos estudos de estabilidade dessas formulações.

Com relação às empresas objeto desta pesquisa, evidenciou-se que, das 15 empresas privadas entrevistadas, 11 (73,3%) informaram possuir laboratório farmacotécnico. Cabe ressaltar, no entanto, que 4 dessas 11 informaram que desenvolvem seus produtos na planta industrial sendo que 2, dessas 4, terceirizaram o desenvolvimento. Outra empresa informou usar a planta industrial para o desenvolvimento farmacotécnico. Algumas empresas relataram que, para o desenvolvimento em escala de bancada de algumas formas farmacêuticas, são utilizados laboratórios da assistência técnica de alguns fornecedores de matérias-primas que possuam equipamentos similares àqueles utilizados em algumas etapas.

A utilização dos laboratórios de fornecedores ou o uso da planta industrial para desenvolvimento de formulações é questionável. Os equipamentos dos fornecedores, por mais semelhantes que sejam aos do produtor, dificilmente reproduzem o processo industrial. Além disso, os equipamentos da planta industrial não permitem a obtenção de lotes que tenham comportamento de pilotos, com a possibilidade de adaptações para a transposição de escala.

Ademais, o desenvolvimento de produtos ou de mudanças nas formulações requer conhecimento especializado. A existência do profissional farmacêutico para desenvolver esse trabalho foi ponto de questionamento às empresas entrevistadas. Onze, das quinze empresas (73,3%), afirmaram possuir o profissional exclusivo para desenvolver essa atividade. Quanto à existência de equipamentos suficientes e similares aos da planta industrial para a fidedignidade dos processos futuros, nove empresas (60,0%) afirmaram possuir as condições adequadas. No entanto, os dados anteriormente apresentados indicam que 11 empresas desenvolvem seus produtos na planta industrial ou nos fornecedores de insumos. Supõe-se, então, que na planta industrial existam equipamentos para produção em escala-piloto.

Ainda com relação à existência de laboratório, os 4 laboratórios oficiais entrevistados informaram possuir laboratório de desenvolvimento farmacotécnico e profissionais farmacêuticos específicos para essa atividade. No aspecto relativo à existência de equipamentos suficientes e similares aos da planta fabril, apenas 1 (25%) afirmou possuir as condições adequadas enquanto os outros informaram que desenvolvem seus produtos na planta industrial.

Outra questão formulada às empresas refere-se às maiores dificuldades enfrentadas na estruturação dos laboratórios farmacotécnicos. Conforme pode ser evidenciado na Tabela 19, 6 das 15 empresas privadas e 3 dos 4 laboratórios oficiais apontaram como maior problema os altos investimentos necessários para a implantação do laboratório.

Tabela 19. Justificativas apresentadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais para não investirem em laboratório de desenvolvimento farmacotécnico.

Justificativas	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Custos muito elevados/alto investimento	6	3
Inexistência de equipamentos adequados	1	1
Outras	1	1

Algumas empresas privadas detalharam suas opiniões quanto à inexistência de laboratório de desenvolvimento farmacotécnico. Uma delas afirmou *“Atualmente não é necessário pois os pilotos são feitos nas instalações industriais”*.

Por outro lado, um laboratório oficial comentou que *“Estamos investindo de acordo com os recursos disponíveis, considerando que os mesmos são de custos elevados”*.

A afirmação do laboratório privado mostra a falta de entendimento quanto à importância e às funções de um laboratório farmacotécnico para a produção de medicamentos, enquanto a afirmação do laboratório oficial expressa a situação de escassez de recursos para investimentos. Este fato foi também constatado em outros itens do levantamento.

No conjunto, os resultados mostram a precariedade do setor de pesquisa e desenvolvimento farmacotécnico, essencial para o desenvolvimento e padronização dos produtos das empresas e dos laboratórios entrevistados. Diante desse quadro, cabe a pergunta: a falta de entendimento quanto à importância desses laboratórios, associada à cultura já instalada no setor produtor de medicamentos em fabricar cópias já existentes, seriam as possíveis causas de tal comportamento?

5.9. Controle de Qualidade

O controle de qualidade foi outro tema abordado nesta pesquisa. Nesse sentido, solicitou-se às empresas e laboratórios oficiais que se manifestassem acerca da necessidade de terceirização dos serviços de controle de qualidade para análise de insumos e produtos acabados. Verificou-se que apenas 4 das empresas privadas (26,7%) praticavam a terceirização de ensaios de controle de qualidade. Nenhum dos laboratórios oficiais entrevistados relatou contratar serviços de terceiros para essas atividades.

Os ensaios contratados pelas empresas privadas são ensaios bem específicos, como a determinação de pirogênio em animais, que é um controle biológico. Para a sua realização, há a necessidade de instalações específicas como o biotério para manutenção dos coelhos utilizados no ensaio. Sabe-se que a qualidade dos resultados desses experimentos é influenciada por vários fatores, como o cuidado com a procedência dos animais, a qualificação dos fornecedores, dos instrumentos e a calibração de equipamentos bem como a habilidade no manuseio dos animais. A

complexidade desse ensaio biológico, bem como os controles necessários à manutenção do biotério, demandam investimentos e pessoal qualificado que nem sempre se justificam dada a escala de produção de algumas empresas.

A identificação de polimorfismos nas matérias-primas utilizadas na produção dos medicamentos foi também um dos testes específicos relatados como sendo geralmente terceirizado pelas empresas. Os métodos utilizados para a sua execução, como a microscopia eletrônica, calorimetria diferencial de varredura (DSC/DTA), espectroscopia no infravermelho, difração de raio-X e microscopia eletrônica de varredura, dependem de equipamentos caros e sofisticados, além de pessoal capacitado para operá-los. Esse investimento, muitas vezes, não compensa diante do número reduzido de análises que a empresa precisa realizar, levando-a, portanto, à terceirização. A importância da identificação de polimorfos relaciona-se à estabilidade do produto e à solubilidade do fármaco, podendo causar impacto direto no perfil de dissolução e na biodisponibilidade.

Finalmente, entre os ensaios terceirizados, as empresas citaram o ensaio limite para chumbo, que também depende de equipamento específico para a sua realização.

Quanto às análises de controle de qualidade dos insumos utilizados para a produção de medicamentos, produtos intermediários, a granel e terminados, estes devem ser realizadas por meio de métodos analíticos validados e equipamentos calibrados para garantir a qualidade e segurança dos resultados obtidos, as especificações estabelecidas em legislação¹⁵. Para isso, os produtores se servem das farmacopéias ou elaboram seus próprios métodos.

¹⁵ A RE 899/03, 29 de maio de 2003, traz o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos e define termos como: *Precisão*: concordância dos resultados de medições sucessivas de um mesmo mensurado (amostra) sob as mesmas condições de medição (condições de repetibilidade); *Exatidão*: grau de concordância entre o resultado de uma medição e um valor verdadeiro do mensurado; *Linearidade*: habilidade de obter resultados de teste que sejam diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de determinada faixa (*range*); *Intervalo*: faixa ou amplitude de um método analítico em que a exatidão, precisão e linearidade dos resultados com o método em estudo tenham sido demonstradas e normalmente derivada dos estudos de linearidade; *Especificidade/Seletividade*: é a habilidade de avaliar inequivocamente um analito na presença de impurezas, produtos de degradação e componentes da fórmula; *Limite de quantificação*: estabelece através da análise de soluções contendo concentrações decrescentes do fármaco, até o menor nível determinável com precisão e exatidão aceitáveis; *Limite de detecção*: é a quantidade mais baixa do analito em uma amostra, que pode ser

A Tabela 20 apresenta as farmacopéias mais utilizadas pelos produtores de medicamentos para realização dos testes de controle de qualidade.

Os dois grupos entrevistados relataram que a farmacopéia mais utilizada para análise de matérias-primas e produtos acabados é a Farmacopéia Americana. Para as empresas privadas, a Farmacopéia Britânica e Européia vêm em segundo lugar, seguida da Brasileira. A Nórdica e a Japonesa aparecem como menos utilizadas. Já os laboratórios oficiais optam pelas metodologias da Farmacopéia Britânica e Americana para analisar os insumos e, para o produto acabado, preferem a Americana e a Brasileira, diferentemente dos privados.

Tabela 20. Farmacopéias utilizadas pelas empresas privadas e laboratórios oficiais para análises de matérias-primas e produtos acabados.

Farmacopéias	Empresas Privadas		Laboratórios Oficiais	
	Matérias-Primas	Produto Acabado	Matérias-Primas	Produto Acabado
Britânica	53,3%	53,3%	100%	50%
Européia	53,3%	40%	75%	50%
Nórdica	6,6%	6,6%		
Japonesa	6,6%	13,3%		
Americana	80%	73,3%	100%	100%
Brasileira	40%	53,3%	75%	100%

detectado mas não necessariamente quantificado; *Robustez*: é a capacidade do método manter-se insensível a pequenas, mas deliberadas mudanças, dá indicação de sua confiabilidade durante o uso normal; e *Reprodutibilidade*: grau de concordância entre os resultados das medições de um mesmo mensurando, efetuadas sob condições variadas de medição.

A necessidade da utilização de diversas farmacopéias possivelmente se justifica em decorrência da demanda de análises de produtos provenientes de diversos países. Deve-se considerar que esses produtos constam do elenco das empresas entrevistadas multinacionais que fabricam genéricos localmente, mas também importam produtos de suas matrizes.

Quanto à avaliação da aceitabilidade da Farmacopéia Brasileira pelos produtores, considerando-se o número reduzido de monografias que esta apresenta, verificou-se que 75,0% dos laboratórios oficiais afirmaram utilizá-la e 25,0% respondeu que a utilizam quando existe a metodologia necessária. Já nas empresas privadas, 20,0% afirmou utilizá-la e 66,6% utiliza-a quando existe a metodologia necessária.

A capacidade em elaborar suas próprias metodologias também foi verificada. Os resultados obtidos foram: 46,6% dos produtores privados afirmaram elaborá-las; sendo que 6,6% afirmaram não possuir metodologias próprias. Quanto aos oficiais, 75,0% afirmaram possuí-las para alguns produtos e 25,0% afirmaram o contrário.

A validação das metodologias foi confirmada por 93,3% dos produtores privados e 75,0% dos oficiais, sendo que 25,0% dos oficiais disseram que o processo de validação está em andamento. As dificuldades relatadas para a realização dessa etapa analítica, estão apresentadas na Tabela 21. Como cada empresa podia assinalar mais de um item de dificuldade, o somatório das colunas extrapolou o número de empresas que responderam ao questionário.

De acordo com o Guia de Validação de Métodos Analíticos, a validação¹⁴ tem como objetivo garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando confiabilidade dos resultados. Os ensaios realizados para a validação dos métodos analíticos incluem a precisão, a exatidão, a linearidade, o intervalo, a especificidade/seletividade, o limite de quantificação, o limite de detecção, a robustez e a reprodutibilidade. O passo inicial

para implantar a validação é a calibração dos equipamentos e materiais e o treinamento e a capacitação dos analistas.

Tabela 21. Dificuldades apontadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais para a validação de metodologias analíticas.

Dificuldades	Número de Empresas Privadas	Número de Laboratórios Oficiais
Padrões de referência	9	2
Referências bibliográficas	4	1
Tratamento estatístico	3	1
Equipamentos específicos para o teste	2	3
Pessoal capacitado	1	1
Outras	4	1
Nenhuma	3	-

Como mostra a Tabela 21, a maior dificuldade apresentada pelos produtores privados foram os padrões de referência. Em seguida apontaram as referências bibliográficas, o tratamento estatístico dos dados e outros motivos. Três empresas informaram não ter nenhuma dificuldade. Para os laboratórios oficiais, a maior dificuldade apontada foi a necessidade de equipamentos específicos para o teste, e, em seguida, os padrões de referência.

No item “outras dificuldades”, as empresas privadas apontaram ainda:

- “Desenvolvimento de métodos analíticos”;
- “Estabelecer os critérios de aceitação para testes que contém somente um valor mínimo disponível em literatura. Ex: impurezas e dissolução, aplicáveis para precisão e exatidão, parâmetros de validação”.

Uma empresa relatou a dificuldade na validação do processo de limpeza “para validação de limpeza, obtenção de recuperação do ativo quando aplicado a uma

superfície". Os laboratórios oficiais relataram também a *"falta de pessoal e equipamentos"*.

Outro item avaliado neste trabalho, em relação ao controle de qualidade, foi a utilização das metodologias analíticas para as quais é necessário o uso de equipamentos qualificados, especificados nos métodos e padrões de referência que contenham o fármaco ou excipiente a ser analisado. As especificações básicas dessas metodologias são relacionadas à identidade, grau de pureza e teor. As 15 empresas privadas afirmaram trabalhar com padrões primários e, dessas, 14 (93,3%) também trabalhavam com padrões secundários. Os 4 laboratórios oficiais trabalham com padrões primários e secundários. O processo de aquisição desses padrões é realizado pela maior parte das empresas privadas (93,3%) junto à Farmacopéia Americana. Duas empresas relataram adquirir, também, da matriz e de fabricantes de insumos. Os 4 laboratórios oficiais relataram que adquirem seus padrões da Farmacopéia Americana e do INCQS.

Com efeito, os resultados comprovam que a Farmacopéia Americana, por possuir um número muito diversificado de monografias, detém a maior parte do mercado de padrões de referências utilizados pelas empresas farmacêuticas brasileiras. Em suma, a Farmacopéia Americana estabelece a monografia e define os padrões e equipamentos que devem ser utilizados nas análises dos insumos e medicamentos.

Nos aspectos gerais de controle de qualidade aqui levantados, o conjunto dos resultados demonstra que as empresas têm investido nessa área demonstrando o desenvolvimento de metodologias próprias e a sua validação. As dificuldades comuns como a aquisição de padrões de referência, capacitação de pessoal para atividade tão específica, e aquisição de equipamentos para o desenvolvimento de seus métodos analíticos ainda carecem de investimentos.

5.10. Estudos de Estabilidade

Os estudos de estabilidade das formulações farmacêuticas passaram a ter maior importância nos Estados Unidos a partir de 1983, de acordo com LACHAMAN e colaboradores (2001) quando o FDA avaliou que 22,0% das violações em BPF envolviam problemas laboratoriais na realização dos testes de estabilidade: incapacidade para provar os prazos de validade do produto, número e métodos inadequados. No Brasil com a incorporação das BPF por meio da Portaria 16/95 (BRASIL, 1995), que desencadeou o processo de inspeção nas empresas produtoras de medicamentos, o estudo de estabilidade passou a ser avaliado como item necessário, que deve estar incorporado no sistema de garantia da qualidade da empresa ou do laboratório produtor de medicamentos.

A maioria dos métodos para estudo da estabilidade se fundamenta nos processos de degradação, que são reações químicas que consomem energia e podem ser aceleradas pelo aumento de temperatura. A velocidade de degradação é medida a temperaturas elevadas que são comparadas com a temperatura ambiente. As condições de temperatura e umidade definidas para a realização do estudo de estabilidade acompanham a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), que divide o mundo em 4 zonas climáticas. O Brasil está inserido na zona IV, correspondendo a seguintes condições de ambiente interno: 26,5 °C e 77% de umidade e de ambiente externo: 28,4 °C e 70% de umidade. Os requisitos estabelecidos para o teste de estabilidade estão definidos em resolução específica¹⁶ devendo ser executados nos produtos a serem registrados, quando ocorre mudança de material de embalagem ou alteração na formulação.

As empresas farmacêuticas devem desenvolver estudos de estabilidade acelerada, para a previsão do prazo de validade do medicamento, e, estudos de longa duração, para a confirmação do prazo. Para a realização dos estudos de estabilidade,

¹⁶ A RDC 398/04, de 12 de novembro de 2004, estabeleceu os requisitos para o teste de estabilidade de medicamentos no Brasil.

as empresas devem possuir pessoal qualificado, áreas próprias e equipamentos como câmaras climatizadas, com sistemas de registro das condições operacionais.

Todos os produtores oficiais e privados realizam os estudos de estabilidade para os produtos a serem registrados, repetindo os estudos quando ocorre mudança de embalagem ou de formulação.

Quanto à existência do sistema de acompanhamento do medicamento no mercado para verificar se são cumpridas as condições de armazenamento, e/ou se o produto manteve sua qualidade durante seu prazo de validade, 14 (93,3%) das 15 empresas privadas informaram que possuem o programa implantado. O único laboratório oficial que respondeu este item, no entanto, justificou que, como tem seus produtos distribuídos pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SUS) para os municípios do Estado, por meio da Assistência Farmacêutica, recebe as informações sobre o comportamento desses produtos através da supervisão feita pelos órgãos de Assistência Farmacêutica e da Vigilância Sanitária, não possuindo sistema de acompanhamento específico implantado.

5.11. Exigências para o Registro de Medicamentos Genéricos

A notificação para a produção de lotes em escala-piloto⁵ é uma das exigências previstas para o registro de medicamentos genéricos. Devem ser produzidos um número de 3 lotes, cada um deles com tamanho mínimo equivalente a 10% do lote industrial previsto ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado. Para os produtos cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0,99 mg por unidade posológica são exigidos lotes-piloto com quantitativos iguais aos lotes industriais.

A produção de pilotos tem a finalidade de avaliar a formulação em escala menor e possibilitar a previsão do seu comportamento no processo produtivo definitivo,

permitindo, assim, os ajustes necessários até se obter uma formulação mais estável e com boa biodisponibilidade do seu princípio ativo. Dessa forma é possível garantir a transposição mais adequada para a escala industrial.

As dificuldades para a produção dos lotes-piloto foram investigadas nas empresas entrevistadas e os resultados estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Dificuldades apresentadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais para a produção de lotes-piloto necessários para o registro de medicamentos genéricos*.

Dificuldades	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Nenhuma	4 (26,7%)	2 (50%)
Grande quantidade de insumo	6 (40%)	-
Custo elevado dos insumos	10 (66,7%)	-
Outros	2 (13,3%)	2 (50%)

*Esta pergunta apresentava possibilidade de escolha múltipla.

Como revelam os dados da Tabela 22, as empresas privadas alegaram que o custo elevado dos insumos é a maior dificuldade que enfrentam para preparação dos lotes-piloto. A grande quantidade de insumos utilizados nos lotes-piloto apareceu em seguida. No entanto, 4 empresas alegaram não enfrentar nenhuma dificuldade nesse sentido. Entre os outros motivos apresentados como fontes de dificuldades pode-se citar:

- *“Exigência de 3 lotes piloto com matérias-prima diferentes”;*
- *“Exigência de 3 lotes piloto para cada concentração do produto, mesmo para formas farmacêuticas cujo processo não seja crítico”.*

Com relação aos laboratórios oficiais, 50% deles afirmaram não enfrentar dificuldades em termos de produção de lotes-piloto e os outros 50%, relataram dificuldades diversas como *“a escolha de fornecedores/fabricantes de insumo por processo de licitação ou pregão”*. A dificuldade decorrente da variabilidade de

fornecedores, tanto de fármacos como de excipientes, tem procedência considerando que a entrada de um novo fornecedor remete ao desenvolvimento de nova formulação.

Cabe ressaltar, ainda, que os resultados dos relatórios dos ensaios de equivalência farmacêutica, bioequivalência e estabilidade acelerada também devem ser apresentados na documentação para o registro dos medicamentos genéricos. Assim sendo, para a realização da equivalência farmacêutica e da bioequivalência, o produtor deve adquirir, no mercado, a quantidade necessária do medicamento de referência do mesmo lote. Essa foi uma das dificuldades apontadas por 11 empresas privadas (73,3%) em relação ao registro de medicamentos.

Outras dificuldades para a obtenção de registros dos medicamentos foram apresentadas como a indicação de 3 fornecedores de fármacos no momento do registro. Nove das empresas privadas (60,0%) afirmaram que seria melhor se pudessem indicar um maior número de fornecedores de fármacos. Dois laboratórios oficiais, também afirmaram que deveria ser permitida a apresentação de maior número de fornecedores, justificando que a aquisição por processo licitatório dificulta a manutenção dos três fornecedores inicialmente indicados para a ANVISA. As justificativas apresentadas para a necessidade de indicação de um maior número de fornecedores estão apresentadas na Tabela 23.

A justificativa mais freqüente apresentada pelas empresas privadas foi a dificuldade em adquirir o insumo do mesmo fornecedor e a preocupação com o desabastecimento (Tabela 23). Em seguida vem o custo que, muitas vezes, inviabiliza a manutenção do mesmo fornecedor.

Com relação aos laboratórios oficiais (Tabela 23) as justificativas foram: dificuldades na manutenção dos fornecedores inicialmente indicados, o custo e a preocupação com o desabastecimento.

Tabela 23. Justificativas apresentadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais para indicações de maior número de fornecedores de fármacos no momento do registro de medicamento genérico.*

Justificativa	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Dificuldades em adquirir dos fornecedores inicialmente indicados	8 (53,3%)	1 (25%)
Custo	7 (46,7%)	1 (25%)
Mudança de especificação pela empresa farmacêutica	2 (13,3%)	-
Mudança de especificação pelo fornecedor	1 (6,7%)	-
Desabastecimento	8 (53,3%)	1 (25%)

* Esta pergunta apresentava possibilidade de escolha múltipla.

A troca de fornecedor do fármaco ou a nova inclusão de fornecedor, de acordo com a RDC 135/03 (BRASIL, 2003a) é classificada como medida pós-registro e implica na produção de novo lote-piloto, realização de novo estudo de equivalência farmacêutica e, algumas vezes, nova determinação de bioequivalência, caso não se comprove, por meio de ensaios de dissolução, que foram mantidas as especificações do medicamento e a sua equivalência farmacêutica. O cumprimento dessa exigência é muito difícil para as empresas pois a manutenção dos mesmos fornecedores inicialmente indicados é fato complicador pelos motivos já conhecidos e discutidos neste trabalho.

Outra questão que se investigou diz respeito à exigência referente às informações sobre os insumos no momento do registro. Neste item, 13 empresas privadas (93,3%) e 4 laboratórios oficiais (100%) manifestaram suas dificuldades com relação à exigência de informações que compõem o *Drug Master File*, conforme mostrado na Tabela 24.

A apresentação da rota de síntese foi apontada por 80% das empresas privadas como sendo um problema para o registro pois a obtenção dessa informação com o fornecedor do insumo é difícil (Tabela 24). A descrição das características das moléculas e as etapas sintéticas para sua obtenção fazem parte da rota de síntese e

são consideradas informações sigilosas pelos fabricantes de insumos, ocasionando resistência desses fornecedores em tornarem disponíveis esses documentos. A última regulamentação para os medicamentos genéricos, RDC 135/03 (BRASIL, 2003a) prevê a possibilidade de encaminhamento desse documento pelo fornecedor diretamente à ANVISA, medida essa que visa minimizar esse problema.

Para os laboratórios oficiais (Tabela 24), as informações sobre a quantificação e identificação dos limites dos principais contaminantes é a informação de mais difícil obtenção. Seguida dos solventes e polimorfos utilizados na síntese dos insumos, as especificações do fabricante e a validação dos métodos analíticos. Todas essas informações são fundamentais para subsidiar as análises a serem realizadas pelos produtores de medicamentos nas matérias-primas adquiridas, bem como para a obtenção de resultados fidedignos.

Cabe realçar que o conhecimento sobre contaminantes, os solventes utilizados na síntese e a característica das moléculas dos insumos quanto aos polimorfismos indicam ao fabricante do medicamento as possibilidades de impureza nas matérias-primas adquiridas. Além disso, esse conhecimento orienta os tipos de formulações a serem desenvolvidas. Estas informações fundamentalmente remetem ao estabelecimento de especificações que possam atender às necessidades farmacotécnicas dos produtores de medicamentos, auxiliando a qualificação dos fornecedores.

A avaliação das alterações nos produtos realizadas pelas empresas, após a concessão do registro, apresentadas na Tabela 25, tinha o objetivo de identificar as alterações mais freqüentes no pós-registro e os fatores que as motivaram.

Tabela 24. Dificuldades documentais para registro de medicamentos genéricos relatadas pelas empresas farmacêuticas privadas e pelos laboratórios oficiais relativas ao fármaco*.

Origem das Dificuldades	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Rota de síntese, com a descrição das moléculas e seus nomes químicos.	12 (80,0%)	2 (50,0%)
Descrição das especificações do fabricante.	1 (6,7%)	1 (25,0%)
Identificação e métodos analíticos utilizados pelo fabricante.	3 (20,0%)	2 (50,0%)
Quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco.	8 (53,6%)	4 (100%)
Relação dos solventes utilizados no processo, no caso de fármacos que apresentem quiralidade, proporção de estereoisômeros.	8 (53,6%)	3 (75,0%)
Informações e determinação dos prováveis polimorfos e a metodologia analítica usada para fármacos que apresentem polimorfismos.	9 (60,0%)	3 (75,0%)
Validação do método analítico no caso de fármacos não descritos em compêndios oficiais.	9 (60,0%)	3 (75,0%)
Especificação do fabricante do fármaco utilizado na produção do medicamento submetido ao estudo de bioequivalência farmacêutica.	3 (20,0%)	3 (75,0%)

*Esta pergunta apresentava possibilidade de escolha múltipla.

Tabela 25. Alterações realizadas pelas empresas farmacêuticas privadas e laboratórios oficiais após a concessão do registro*.

Alteração	Empresas Privadas	Laboratórios Oficiais
Alteração de rotulagem	9 (60,0%)	3 (75,0%)
Alteração do tamanho do lote	8 (53,3%)	1 (25,0%)
Alteração no processo de fabricação	7 (46,7%)	3 (75,0%)
Inclusão de fabricante de fármaco	7 (46,7%)	-
Alteração de equipamentos utilizados	5 (33,3%)	1 (25,0%)
Inclusão de nova apresentação comercial	4 (26,7%)	3 (75,0%)
Alteração do fabricante do fármaco	4 (26,7%)	-
Alteração no local de fabricação	3 (20,0%)	1 (25,0%)
Alteração por modificação do excipiente	3 (20,0%)	4 (100%)
Alteração do prazo de validade	2 (13,3%)	2 (50,0%)
Alteração do tamanho do lote	2 (13,3%)	-
Cancelamento de registro da apresentação do medicamento, a pedido	1 (6,7%)	2 (50,0%)
Alteração nos cuidados de conservação	1 (6,7%)	2 (50,0%)
Alteração na rota de síntese do fármaco	1 (6,7%)	-
Inclusão de nova concentração já aprovada no País	1 (6,7%)	-

* Esta pergunta apresentava possibilidade de escolha múltipla.

A alteração de rotulagem foi apontada por 60% das empresas privadas entrevistadas, provavelmente em consequência das sucessivas regulamentações emitidas pelo órgão regulador no período de implantação de novas categorias de medicamentos. A alteração do tamanho do lote vem em seguida (53,3%) indicando a

necessidade do aumento da capacidade produtiva das empresas. As alterações no processo de fabricação do medicamento e a inclusão de novo fabricante do fármaco foram indicadas por 46,7% das empresas farmacêuticas privadas. Isso reforça as discussões realizadas anteriormente sobre a necessidade das empresas trabalharem com mais alternativas de fornecedores considerando possibilidades de falhas no abastecimento e no custo de aquisição.

As alterações apresentadas pelos laboratórios oficiais também podem ser explicadas à semelhança dos laboratórios privados, uma vez que apenas a ordem de prioridade se diferencia (Tabela 25). As alterações mais freqüentemente assinaladas são: alteração por modificação de excipiente (100%), seguida pela alteração do acondicionamento, novo processo de fabricação, alteração de rotulagem e nova apresentação comercial. Todos esses itens foram indicados por 75% dos laboratórios que responderam ao questionário.

5.12. Estudos de Bioequivalência

O estudo de bioequivalência pode ser considerado, entre as exigências previstas para registro dos medicamentos genéricos, o maior obstáculo para as empresas. Historicamente, o Brasil produziu medicamentos similares e não se exigia comprovação da biodisponibilidade deles. Os centros especializados para a realização de ensaios clínicos farmacocinéticos e os profissionais, qualificados e treinados para conduzir tais estudos, eram poucos. A exigência de estudos de bioequivalência para o registro dos genéricos, estabelecida a partir da RDC 391/99 (BRASIL, 1999c), provocou a procura desses ensaios. Inicialmente, as empresas procuraram registrar produtos isentos de ensaios de bioequivalência, como as formas farmacêuticas injetáveis pela via endovenosa, que são dispensadas de estudos, pois são totalmente biodisponíveis.

A dificuldade para realização dos estudos de bioequivalência foi constatada na avaliação dos questionários das empresas farmacêuticas privadas. Com efeito, das 15

empresas entrevistadas, apenas 10 (66,7%) responderam que já haviam dado início a estudos de bioequivalência no Brasil.

O local de realização dos estudos também foi levantado nesta pesquisa, sendo que oito (80%) das empresas responderam que realizaram seus estudos no Brasil; duas (20%) responderam que possuem estudos dessa natureza também realizado na Índia; outras 2 (20%) responderam que fizeram-nos em outros países como Canadá, Croácia e Alemanha.

De modo geral, as empresas farmacêuticas alegaram haver demora na obtenção do resultado dos estudos de bioequivalência. O tempo, em média, para a realização desses estudos, independente do local onde eles foram contratados, foi indicado pelas empresas entrevistadas como registra a Tabela 26.

Tabela 26. Tempo médio para realização dos estudos de bioequivalência de acordo com as empresas farmacêuticas privadas que já contrataram este ensaio no Brasil ou exterior*.

Tempo Médio	Frequência (%)
3 a 4 meses	33,3
4 a 5 meses	33,3
5 a 6 meses	11,1
6 a 7 meses	22,2

*Apenas 9 das 10 empresas que já contrataram estudo de bioequivalência responderam esta pergunta.

Conforme pode ser constatado (Tabela 26), as empresas recebem o resultado dos estudos de bioequivalência num período médio que varia de 3 a 7 meses. Para avaliar o tempo gasto na realização desses estudos é necessário considerar as diversas fases que esta pesquisa envolve, a saber: a escolha do Centro para realizar o estudo, a aprovação do protocolo do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

instituição escolhida, a seleção dos voluntários que participarão do estudo e, finalmente, a execução das suas diversas etapas (clínica, analítica e estatística). Associado a esses fatores, soma-se a pouca tradição no País nessa atividade.

Oito das dez empresas que já contrataram estudos de bioequivalência relataram que apresentaram os resultados dos estudos à ANVISA. Duas dessas 8 empresas (25,0%) afirmaram que a ANVISA solicitou novo estudo para algum dos seus produtos, pois não concordara com os resultados apresentados. Os motivos para a solicitação de novos estudos, segundo as empresas, foram:

- *“Foi uma exigência absurda de realizar novo estudo com alimento”;*
- *“O centro de bioequivalência contratado fez vários erros graves na condução dos estudos e os mesmos foram reprovados pela ANVISA, mas na maioria não houve repetição do estudo, a empresa decidiu não investir no desenvolvimento de genéricos”.*

Em relação aos laboratórios oficiais, apenas um deles possui 1 genérico registrado que não dependeu de estudo de bioequivalência. Nesse grupo deu-se preferência para investigar sobre os ensaios de biodisponibilidade relativa, exigidos para o registro de similares. Dois laboratórios relataram já ter contratado esses ensaios com Centros localizados no Brasil. Um desses 2 laboratórios relatou que o tempo necessário para realização do estudo ficou na faixa de 5 a 6 meses. Segundo esse laboratório, o estudo fora apresentado à ANVISA e não foi aceito pois sua execução não atendia às normas estabelecidas pela legislação vigente.

Verificou-se, no conjunto dos dados apresentados, que a incorporação dos conceitos biofarmacêuticos e dos parâmetros para execução dos ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência, definidos nas diversas legislações publicadas a partir da implantação dos medicamentos genéricos no País, ainda está sendo absorvida pelos produtores de medicamentos, centros de bioequivalência e equivalência farmacêutica e pela ANVISA.

5.13. Investimentos para Produção de Genéricos

Considerando as exigências regulamentares para a produção e o registro dos medicamentos genéricos, esse estudo procurou saber das empresas quais investimentos necessitaram para atuar no setor de genéricos. Das 15 empresas produtoras entrevistadas, 14 (93,3%) responderam afirmativamente, isto é, que foram necessários investimentos. Na Tabela 27 estão identificados os investimentos realizados pelos produtores privados apresentados por ordem de frequência de citação.

Tabela 27. Investimentos realizados pelas empresas farmacêuticas privadas para se adequar à legislação para produção de medicamentos genéricos*

Áreas de Investimentos	Frequência (%)
Aquisição de equipamentos	11 (78,6%)
Área produtiva	10 (71,4%)
Controle de qualidade	10 (71,4%)
Capacitação dos técnicos	10 (71,4%)
Área física	9 (64,3%)
Importações: insumos, embalagens e tecnologia	5 (35,7%)

*Esta pergunta apresentava possibilidade de escolha múltipla; frequência em relação às 14 empresas que responderam ter feito investimentos.

Como se vê na Tabela 27, os investimentos realizados são de natureza diversa. A aquisição de equipamentos aparece como o principal, a área produtiva e controle de qualidade vêm em seguida demonstrando que a produção de genéricos demandou melhoria e aumento da capacidade produtiva. Também foi identificado o investimento em capacitação de pessoal reforçando o entendimento do medicamento genérico como indutor da incorporação dos conceitos de qualidade para o setor produtivo de medicamentos.

A demanda por investimentos para produção de genéricos conforme apresentado pelas empresas privadas, leva à suposição de que a mesma situação ocorre com os laboratórios oficiais. Tal suposição se concretizará desde que o segmento incorpore a produção de genéricos. No entanto, considerando-se a estrutura atual dos oficiais, infere-se que eles precisarão de maiores investimentos dos que os realizados pelas empresas privadas.

5.14. Perspectivas para os Medicamentos Genéricos no Brasil

Perseguindo os objetivos desta pesquisa, procurou-se, ao elaborar as questões finais do questionário, saber a opinião das empresas entrevistadas sobre a política de medicamentos genéricos implantada no País. Portanto, os resultados seguintes referem-se aos conteúdos das questões abertas propostas às empresas no item considerações finais dos questionários (item 8). Os resultados foram trabalhados de acordo com o discurso do sujeito coletivo (DSC). Deste modo, o DSC é inicialmente apresentado, onde se reuniu a opinião semelhante dos diversos entrevistados em um único discurso. Em seguida são apresentadas as transcrições das opiniões apresentadas nos questionários, citadas em itálico, que deram origem ao DSC.

5.14.1. Melhoria da qualidade dos medicamentos após a implantação dos medicamentos genéricos

Das 15 empresas privadas entrevistadas, 60% afirmou que acredita na melhoria da qualidade dos medicamentos após a implantação dos genéricos. Quanto aos laboratórios oficiais, 75% dos entrevistados também acreditam que melhorou a qualidade dos medicamentos em geral após a implantação dos genéricos no País.

A análise dos discursos daquelas empresas e dos laboratórios oficiais que acreditam na melhoria da qualidade do medicamento, após a implantação da política de

medicamentos genéricos revela que as exigências regulatórias e a incorporação de conceitos de qualidade nos processos produtivos são os motivos dessa melhora:

- *Aumentou o nível de exigência;*
- *Obrigou os fabricantes a reverem os conceitos dos medicamentos, métodos de produção, controle e garantia de qualidade;*
- *Devido às maiores exigências regulatórias, como por exemplo a exigência de comprovação de bioequivalência e equivalência farmacêutica, bem como o monitoramento do mercado constante, tem garantido, assim, uma maior qualidade aos medicamentos genéricos;*
- *A legislação de genéricos e a equipe na ANVISA forçou a melhoria do setor como um todo;*
- *Em virtude da legislação ser mais rigorosa, no sentido de exigir os testes e estudos, desde a matéria-prima até o produto acabado;*
- *Por ter através das regulamentações exigidas para o registro e comercialização dos medicamentos genéricos, estendidos aos medicamentos similares;*
- *Pelo rigor técnico exigido e pela fiscalização pós-registro.*

As exigências regulatórias para os genéricos e a sua extensão para os medicamentos similares, bem como a criação da ANVISA, influenciaram na melhoria do setor produtor de medicamentos como um todo. Os conceitos quanto à qualidade dos processos produtivos foram revistos pelos fabricantes que também foram obrigados a fazer novos investimentos:

- *Primeiro porque forçou as indústrias que queriam entrar no mercado de genéricos a aprenderem muito e a implementarem em suas rotinas validações de processos, limpeza e da análise além de criar critérios melhores na escolha de seus fornecedores de ativos. Com esse aprendizado, no geral, a qualidade de todos os medicamentos melhorou, mesmo porque a própria implantação da ANVISA e ações sanitárias decorrentes como a maior fiscalização exigiu a melhoria da qualidade geral. Paralelamente, passou a ser insustentável para a vigilância sanitária ter critérios mais rígidos no registro e fiscalização de*

genéricos do que para similares tanto assim que em junho de 2003 os critérios para registro de genéricos e similares tornaram-se muitíssimo próximos;

- *As empresas que foram obrigadas a fazer maiores investimentos. Devido às empresas ter como obrigação de apresentar estudos e o preço ser menor que o referência;*
- *Por ter através das regulamentações exigidas para o registro e comercialização dos medicamentos genéricos, estendidos aos medicamentos similares.*

Já as empresas que não acreditam na melhoria da qualidade dos medicamentos, após a implantação dos genéricos argumentaram que a inexistência de política estruturada para o controle da qualidade do genérico após o registro e a falta de programa de qualidade dirigido a todos os medicamentos, foram os fatores que motivaram o seu posicionamento:

- *Só se prova equivalência farmacêutica e bioequivalência uma vez, não existe política estruturada de fiscalização do genérico após aprovação do registro;*
- *O programa de qualidade deveria ser dirigido a todos os medicamentos.*

As empresas que acreditam que não houve melhora da qualidade dos medicamentos, pós-implantação dos genéricos, alegaram que a qualidade já era perseguida por elas antes da legislação dos genéricos:

- *Não, o nosso padrão de qualidade era e é muito bom. Já fazíamos estudos de bioequivalência de nossos produtos antes da lei;*
- *Os medicamentos da nossa empresa são fabricados com o mesmo rigor técnico dos similares.*

Quanto aos laboratórios oficiais, estes acreditam que, com as novas exigências regulamentares, se instaurou um processo de melhoria contínua de todas as etapas para a fabricação dos medicamentos:

- *Entendemos que, com a implantação dos genéricos, iniciou-se um processo de identificação dos procedimentos para melhoria contínua de todas as etapas para fabricação e , por conseqüência, da qualidade dos medicamentos produzidos;*

- *Sem dúvida alguma. Hoje se tem confiança na qualidade do medicamento que se adquire pelas inúmeras exigências impostas pela ANVISA, que se não cumpridas na sua totalidade já tiveram o mérito deste incremento de qualidade nos produtos. As BPF são prática bem mais comum nas empresas que antes da implementação desta política;*
- *Porque a legislação vigente exige uma série de documentos e testes que ajudam a confirmar a qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado.*

5.14.2. Motivos favoráveis à política de medicamentos genéricos

A análise dos discursos das empresas e laboratórios oficiais que acreditam na política de medicamentos genéricos demonstra que as campanhas de divulgação possibilitaram o conhecimento e a credibilidade da população em relação ao medicamento genérico:

- *Maior credibilidade do produto frente à população;*
- *Envolvimento das autoridades promovendo a divulgação dos mesmos. Intercambialidade com o referencial;*
- *Diminuição dos custos para aquisições de medicamentos por parcela da população que já consumia medicamentos, forçando a concorrência com os líderes de marca, inclusive em função do direito de intercambialidade.*

As empresas também afirmaram que o mercado provocou a concorrência entre os medicamentos favorecendo os genéricos. As exigências previstas para a fabricação dos medicamentos genéricos estabelecem requisitos de qualidade, que foram incorporados pelos fabricantes.

- *Maior rentabilidade em relação ao similar;*
- *Legislação ampla;*
- *Menor número de empresas capazes de atender as exigências para produção de genéricos;*
- *Maiores investimentos tecnológicos por parte das indústrias nacionais;*

- *Melhoria na qualidade dos medicamentos e aprimoramentos das indústrias quanto ao exercício de BPF, estendendo as exigências regulatórias também aos produtos similares;*
- *Preço que apresenta uma vantagem competitiva;*
- *Tendência do mercado brasileiro;*
- *Aperfeiçoamento técnico das empresas e órgãos envolvidos com os genéricos;*
- *Houve melhoria na qualidade do medicamento, já que obrigou as indústrias a investirem em instalações, pessoal e pesquisa;*
- *Oportunidade de crescimento para algumas indústrias nacionais, na primeira fase.*
- *Vantagens econômicas e qualidade assegurada;*
- *Opção mais barata ao medicamento de referência;*
- *Abertura de novos mercados;*
- *Melhorou a qualidade do parque industrial;*
- *Forçou as indústrias brasileiras a melhorarem a qualidade dos medicamentos produzidos.*

A necessidade de investimento em centros de pesquisa para a execução dos ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência que atestam a qualidade dos medicamentos genéricos gerou investimento em pesquisa e desenvolvimento e empregou mão-de-obra qualificada:

- *Aumento do número de empregos, principalmente para mão-de-obra qualificada/técnica e criação de oportunidade de mercado especializado, como por exemplo, os centros de bioequivalência e EQFAR;*
- *Qualidade com relação aos testes, que nivela na concorrência;*
- *Criação e investimento em laboratórios de bioequivalência na primeira fase;*
- *Criou condições para instalações de centros de Farmacologia Clínica.*

As empresas também argumentaram que o custo do medicamento genérico permitiu o maior acesso da população aos medicamentos:

- *Acesso a medicamentos mais baratos;*

- *Preços mais acessíveis;*
- *Redução do custo do tratamento por parte do usuário;*
- *Redução de preços em relação ao referência;*
- *Diminuição dos custos para aquisições de medicamentos por parcela da população que já consumia medicamentos, forçando a concorrência com os líderes de marca, inclusive em função do direito de intercambialidade.*

As empresas entendem que a nova regulamentação exigiu das mesmas e da ANVISA o aprimoramento de seus técnicos e de seus processos:

- *Política com um escopo técnico bastante completo;*
- *Responsabilidade da ANVISA por qualidade, eficácia dos produtos;*
- *Atualização da legislação brasileira que ficou equivalente a internacional;*
- *Definição de procedimentos para validação de todas as etapas para fabricação de medicamentos, inclusive quanto às matérias-primas;*
- *Melhoria na qualidade dos medicamentos;*
- *A garantia de eficácia pelo uso de testes in vivo e in vitro;*
- *Estão sendo identificados os pontos críticos nos processos de produção farmacêutica no País. A validação dos processos de fabricação. A qualificação dos fornecedores.*

A implantação dos medicamentos genéricos favoreceu a assistência farmacêutica e aumentou as opções do receituário médico:

- *Maior acesso ao medicamento com melhor assistência farmacêutica;*
- *Minimizar a substituição indevida de medicamentos nas farmácias;*
- *Aumentar as opções de receituário médico;*
- *Maior confiabilidade dos medicamentos por parte da população.*

5.14.3. Motivos desfavoráveis à política de medicamentos genéricos

O número reduzido de centros e o alto custo dos ensaios de bioequivalência, a falta de periodicidade na fiscalização desses centros e dos processos de produção dos medicamentos genéricos, são algumas das dificuldades para a implantação dos genéricos, segundo as empresas entrevistadas:

- *Falta de fiscalização dos centros de bioequivalência que fazem a parte clínica durante a realização do ensaio para evitar fraude;*
- *Falta de uma política estruturada de fiscalização da qualidade do medicamento genérico;*
- *Número reduzido de centros habilitados e capacitados para a realização de estudos;*
- *Alto custo dos ensaios de bioequivalência e equivalência farmacêutica;*
- *Não se tem o controle sistemático das produções de genéricos no país, ficando nas amostragens e inspeções temporais.*

Também contribuíram negativamente para a implantação dos genéricos, a rigidez da legislação e as suas diversas alterações, a falta de padronização dos técnicos na análise dos processos dos registros e a incoerência das regras em relação à realidade econômica do País, segundo as empresas entrevistadas:

- *Burocracia em excesso e falta de coerência nas análises por diferentes técnicos;*
- *Excesso de rigidez logo no início do processo o que dificultou e atrasou os lançamentos;*
- *Demora na obtenção do registro, principalmente quando o produto exige bioequivalência;*
- *Mudança de regras na ANVISA, impondo regras totalmente distintas da realidade econômica brasileira;*
- *Processo mais burocrático e demorado para obtenção do registro;*
- *Obrigatoriedade de iniciar com preço 35% menor que a referência para o primeiro genérico.*

A precária divulgação dos medicamentos genéricos para os profissionais de saúde e consumidores, a inexistência dos genéricos nas concorrências públicas e o custo elevado desses medicamentos são fatores que desfavorecem o acesso da população a esses medicamentos, segundo alguns entrevistados:

- *Marketing limitado de genéricos;*
- *Falta de marca para divulgação;*
- *Falta de divulgação do produto genérico para os profissionais e consumidores;*
- *Descrédito da classe médica quanto à qualidade do genérico;*
- *Falta de incentivo por parte do governo, quanto à divulgação dos genéricos e esclarecimentos quanto à qualidade e confiabilidade dos mesmos;*
- *Dificuldade do médico em receitar pelo princípio ativo;*
- *A classe menos favorecida não tem acesso nem aos genéricos;*
- *Nem todos os pontos de venda tem todos os genéricos;*
- *Mercantilismo de medicamentos (política de descontos entre farmácias e distribuidoras);*
- *O custo dos medicamentos no Brasil ainda é alto;*
- *Falta de subsídio ao acesso da população carente ao medicamento;*
- *Não se promoveu a melhora do acesso aos medicamentos pela parcela da população de baixa renda, bem como não faz parte dos medicamentos adquiridos pelos serviços públicos, uma vez que nos processos licitatórios (do próprio Ministério da Saúde), os privados apresentam propostas somente de similares.*

As entrevistas apontaram que a velocidade da implantação dos genéricos no Brasil e a descontinuidade da política pelo governo atual, a falta de coerência da política de genéricos com a assistência farmacêutica implantada no País, a falta de incentivos financeiros para os produtores nacionais que permitissem o investimento em tecnologia e equipamentos são fatores que dificultaram a manutenção e crescimento desses medicamentos no País:

- *Condicionamento do incentivo à política ao governo da situação;*
- *Falta de política sólida por parte do governo;*

- *Descontinuidade da política e falta de incentivo para a indústria nacional;*
- *Inexistência de linhas de créditos especiais e de total acesso para as empresas fabricantes especialmente nacionais;*
- *Ausência de incentivo fiscal por parte dos governos. (Municipal, Estadual e Federal);*
- *A velocidade como foi imposta dificultou o planejamento das empresas, principalmente nós do setor oficial;*
- *Para nós do setor oficial a dificuldade de se garantir altos investimentos na adequação das plantas pra esta nova política;*
- *Entendemos que não se tem uma política de medicamentos genéricos, mas sim, lançamentos de medicamentos submetidos a procedimentos definidos para serem classificados como genéricos, portanto, descolado da Política de Assistência Farmacêutica Nacional.*

As prerrogativas estabelecidas para a importação dos medicamentos genéricos, por exemplo, a criação do registro especial e a aceitação dos testes de bioequivalência realizados fora do País, desfavoreceram e fragilizaram a indústria nacional, segundo algumas empresas privadas entrevistadas:

- *Incentivo à importação de medicamentos (registro de medicamento especial);*
- *Aceitação dos testes realizados fora do País;*
- *Abertura de mercado para importação de genérico produzidos em outros países, favorecendo a estas empresas, sem nenhum investimento no Brasil e sendo mais competitiva que as nacionais;*
- *Entrada massiva de empresas estrangeiras, importadoras de medicamentos genéricos sem intenção de investimentos em produção local, que se aproveitaram desta oportunidade devido à abertura de mercado.*

Quando questionadas sobre as medidas que deveriam ser adotadas pelo Ministério da Saúde para fortalecer a produção de medicamentos genéricos no Brasil, as empresas responderam que a divulgação da qualidade e vantagens mercadológicas

dos genéricos oferecendo maior credibilidade à população e a exigência de aquisição dos genéricos nas concorrências públicas, deveriam ser implementadas:

- *Deveria ser adotada uma programação de incentivo através de propagandas que divulgassem os genéricos, ressaltando as qualidades e vantagens mercadológicas (preço mais baixo que o referência), passando assim, maior credibilidade e confiança à população, bem como um programa de divulgação de genéricos em locais afastados dos grandes centros e capitais(interior do País), onde o acesso a essas informações acaba sendo difícil e em muitos locais, nem se tem conhecimento sobre os genéricos;*
- *Divulgação em TV sobre os genéricos, quais os produtos já existentes, pois vemos que os grandes crescimentos de vendas continuam nos primeiros produtos aprovados e que foram divulgados. Como a disponibilidade aumentou, nem todos conhecem esta variedade. A campanha pelo ministério passa credibilidade e benefício para a população;*
- *Promover a utilização dos genéricos pela população via propaganda continuada;*
- *Nas concorrências públicas que só deveria ser permitida a compra de medicamentos de referência e genéricos. Os similares só poderiam participar de concorrência com a apresentação de bioequivalência.*

Algumas empresas privadas sugeriram em seus depoimentos que o governo deveria adotar medidas econômicas como o incentivo à produção local de genéricos incorporando facilidades, como a diminuição da alíquota de importação de insumos, material de embalagem e equipamentos e o aumento do imposto de importação para o produto acabado. Medidas que diminuíssem o custo dos ensaios de bioequivalência, com a participação das universidades para execução destes ensaios e a agilidade no processo de registro dos medicamentos genéricos também seriam importantes:

- *Agilizar todas as etapas referentes ao registro dos produtos para que as empresas não percam tempo aguardando para lançar seus produtos;*
- *Redução de alíquota de importação para matérias-primas e materiais de embalagem. Redução da alíquota de importação para equipamentos;*

- *Agilizar o processo para obtenção de registro; temos caso de demora de 1 ano entre o protocolo e a publicação no DOU;*
- *Financiamento dos testes de bioequivalência para empresas brasileiras;*
- *Aumento do imposto de importação de produtos acabados. Revisão das regras impostas pela ANVISA em especial aos prazos exigidos serem estendidos;*
- *Isentar de impostos os insumos. Prover as Universidades com verba para realizar os testes a baixo custo. Dar incentivos à indústria nacional para investimentos;*
- *Maior rapidez na análise dos processos, principalmente dos produtos que exigem estudos de bioequivalência. Facilitar a importação de substâncias ativas.*

Segundo uma empresa privada, o governo deveria adotar medidas que incentivassem o desenvolvimento de fármacos novos no País: *“Acredito que o governo deveria adotar medidas que incentivasse o crescimento do número de moléculas no mercado e o acesso a elas e não basicamente medidas que favoreçam a procedência”.*

A adoção de medidas junto aos fabricantes de matérias primas exigindo o cumprimento das exigências previstas para o setor, também foi indicada pelas empresas como medida necessária para fortalecer os genéricos: *“Cobrar direto dos fabricantes de matérias primas às exigências necessárias, para que eles possam nos atender conforme a resolução de genéricos; encontramos muita dificuldade nesse momento de definir os fabricantes fornecedores”.*

Quanto à importação de genéricos, as empresas privadas acreditam que a importação se justifica nos casos para os quais não existe tecnologia no mercado nacional, ou para testar o mercado de determinado produto. Mas, como os impostos para importação são baixos as empresas se interessam por essa alternativa. No entanto, esta não gera emprego nem desenvolvimento de tecnologia e impede o investimento em novas plantas fabris:

- *Como não existem impostos de importação (ou são muito baixos, quando existem), muitas empresas importam o produto acabado com custo menor do que fabricá-lo no Brasil;*

- *Tecnologia, equipamentos, fornecimento de matéria prima e credibilidade do produto nacional;*
- *A importação não gera emprego, desenvolvimento de tecnologia e nem investimento em novas plantas. Os maiores entraves são a regulamentação pela ANVISA e a falta de recursos para financiamento dos testes de bioequivalência;*
- *A bandeira dos genéricos deixou de ser prioridade para este governo, o que caracteriza o vínculo direto do incentivo ou esquecimento da política de genéricos no País ao governo da situação;*
- *O custo dos testes necessários é alto;*
- *Poucos centros para o teste de bioequivalência;*
- *Tempo de adequação do produto;*
- *Na maioria das vezes falta de instalação para um tipo de produto fora da especialidade da empresa;*
- *Não vemos empecilhos em produzir os medicamentos genéricos no Brasil, somente nos casos em que o Brasil não possui tecnologia e know-how para produção de certo genérico, a favor da importação.*

5.14.4. Possibilidade de produção de medicamentos genéricos pelos laboratórios oficiais

Os laboratórios oficiais acreditam que não poderão produzir genéricos nas condições atuais. A falta de política de governo voltada para esse setor e as condições atuais de seus parques fabris, que necessitam de investimentos, somadas aos entraves decorrentes da lei de licitações, das dificuldades na certificação de BPF e da qualificação das matérias-primas, impossibilitam essa aspiração, segundo os laboratórios entrevistados:

- *Não nas condições atuais, isto é, na vigência dos atuais termos da lei de licitações (8.666) ou da própria legislação de genéricos;*
- *Dificuldade de obtenção de certificação em BPF nas linhas de produção oficial.*
- *Qualidade da matéria-prima adquirida no Brasil;*

- *Na atual situação não, deveria haver uma reestruturação do seu parque industrial, maior alocação de verbas;*
- *Falta de uma política voltada para os laboratórios oficiais;*
- *Alto custo para obtenção de registro de genéricos.*

Quanto às medidas que deveriam ser adotadas para possibilitar a produção de genéricos pelos laboratórios oficiais, estes acreditam que, em primeiro lugar é preciso definir a política para o setor oficial de medicamentos:

- *Definir uma política sólida voltada para a produção de genéricos pelos laboratórios oficiais, alocação de verbas, contornar a lei de licitações nº 8.666/93;*
- *Estabelecimento de programa de produção anual para cada laboratório oficial;*
- *Definição de linha de produção de produtos para assistência farmacêutica distribuídos pelo Ministério da Saúde;*
- *Estimular a queda de preço dos medicamentos durante as compras por licitação do Ministério da Saúde;*
- *Estimular uma área de interlocução entre laboratórios oficiais e ANVISA;*
- *A questão é anterior, temos que definir se queremos ou não a manutenção da produção oficial;*
- *Com a regulamentação da produção de similares, um dos impedimentos é que produzir genéricos ou similares, pelos laboratórios oficiais, deixou de ter qualquer impacto na relação com os serviços do SUS. Para os laboratórios oficiais, a produção de genéricos tem uma limitação imposta pela 8.666, o que já não acontece com a produção de similares. Mas o entendimento das regulamentações da ANVISA, tanto para os genéricos como para os similares, pelos laboratórios oficiais, em especial quanto aos prazos, é crítico e necessita entendimento com a ANVISA e o Ministério da Saúde. São necessários investimentos significativos em obras, utilidades de suporte da produção (sistema de ar, água, vapor, etc), laboratórios de desenvolvimento farmacotécnico e de garantia de qualidade, e em equipamentos de produção, para permitir a implantação de todos os processos de validação, sem os quais*

ficam inviáveis as renovações de registros nos prazos determinados pelas RDCs em vigor;

- *Programa para promover maiores facilidades às empresas fabricantes de genéricos no País, como exemplo, reduzindo-se a alíquota para importação dos insumos e embalagens.*

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dificuldades constatadas na produção dos medicamentos genéricos no Brasil podem ser estendidas para a produção dos medicamentos de uma forma geral, tendo em vista que as questões comuns como o fornecimento e a qualidade das matérias-primas, a certificação de Boas Práticas de Fabricação, as exigências regulamentares, a busca de estruturação de um Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e as características da indústria farmacêutica nacional e oficial são evidenciadas na produção de todas as categorias de medicamentos.

As empresas privadas e os laboratórios oficiais apresentaram posicionamentos sobre os motivos que desfavorecem a produção de genéricos no País, destacando nos aspectos políticos, a velocidade na sua implantação, a falta de manutenção e incentivo pelo governo atual e a necessidade de articular a política de genéricos com a assistência farmacêutica implantada no Brasil. Esse último requisito foi apresentado apenas pelos laboratórios oficiais. A pouca divulgação dos medicamentos genéricos para os profissionais de saúde e consumidores foi destacada como outra dificuldade para estes medicamentos se fortalecerem no mercado.

Alguns fatores econômicos e regulatórios também foram apresentados, como a falta de incentivo financeiro para os produtores nacionais que permitem investimento em tecnologia e em equipamentos, a regulamentação do registro especial que facilitou a importação dos genéricos fabricados em outros países, a permissão da realização dos ensaios de bioequivalência fora do País, o número reduzido de centros desses ensaios no Brasil e o alto custo dos mesmos. A ausência dos medicamentos genéricos nas concorrências públicas e o seu custo elevado foram aspectos considerados desfavoráveis ao acesso da população aos genéricos.

A legislação sanitária também foi indicada como sendo fonte de dificuldade, em especial a sua rigidez e as diversas alterações regulatórias, associadas à falta de padronização dos técnicos na análise dos processos de registro. A periodicidade ainda pequena na fiscalização dos centros de bioequivalência e dos produtores de medicamentos foi outra deficiência constatada, que diz respeito ao Sistema de Vigilância Sanitária e que acarreta problemas para a produção de genéricos.

Por outro lado, 60% das empresas privadas e 75% dos laboratórios oficiais, acreditam que a implantação dos genéricos no País favoreceu a melhoria da qualidade dos medicamentos pela exigência da incorporação dos conceitos de qualidade à produção, pelos novos investimentos e pela melhoria da capacitação técnica dos profissionais ligados à área. No entanto, todas as empresas entrevistadas, privadas e oficiais, apontam dificuldades na produção de genéricos no País e destacam:

- A certificação em BPF,
- Validação dos processos produtivos,
- Necessidade de terceirização de alguns desses processos produtivos,
- Importação e aquisição de produtos acabados,
- Aquisição de insumos farmacêuticos,
- Exigências regulatórias.

Essas grandes dificuldades apontadas se desdobram em uma série de fatores que, somados, resultam em entraves para a implantação dos genéricos, tais como o desenvolvimento de processos de validações para todas as linhas produtivas, as constantes mudanças dos processos de fabricação, a necessidade de novos equipamentos e a constante formulação de novos produtos. Aliados a estes, a falta de

peçoal qualificado, o tempo necessariamente prolongado para desenvolver os processos, o custo analítico e o tratamento estatístico dos dados são fatores que retardam a obtenção das validações e, conseqüentemente, a obtenção da certificação de BPF. Os laboratórios oficiais demonstram mais claramente tal dificuldade, pois apenas um deles possui 75% das linhas produtivas certificadas. As empresas privadas, por sua vez, também indicam dificuldades, embora em menor dimensão: 73,3% delas possuem certificação para todas as linhas produtivas.

A terceirização de processos produtivos é apresentada como uma necessidade das empresas privadas e oficiais. Os processos mais específicos como a blistagem para embalagem de alumínio/alumínio, a produção de injetáveis, penicilínicos e cefalosporínicos e o aumento da capacidade produtiva, são os motivos mais freqüentemente indicados pelas empresas privadas como causas de terceirizações.

Para os laboratórios oficiais a terceirização da produção aparece como alternativa nos casos de mudança ou adequação de área física, comprovando o investimento desses laboratórios na busca de certificação em BPF.

Quanto à necessidade de aquisição ou importação de produtos acabados, as empresas privadas adotam essa alternativa para avaliar o potencial do mercado farmacêutico do medicamento em questão, antes de investir na sua produção. Dois laboratórios oficiais entrevistados adquirem produtos acabados para suprir o fornecimento das farmácias populares.

Outra grande dificuldade apresentada tanto pelas empresas privadas quanto pelos laboratórios oficiais foi a aquisição de insumos farmacêuticos de diversas origens e o monitoramento de sua qualidade. Essa situação acarreta problemas nos processos de qualificação dos fornecedores. Foi identificada a necessidade da ANVISA adotar ferramentas efetivas de controle para monitorar a qualidade das matérias-primas nos setores fabricante e distribuidor/importador de insumos no País.

As exigências definidas para o registro dos medicamentos genéricos foram consideradas de difícil cumprimento, como a produção de lotes-piloto, justificada pelo elevado custo dos insumos. A rede oficial alega que aquisição de insumos por processos licitatórios acarreta a demanda constante de novos desenvolvimentos de lotes-piloto. Outra dificuldade apresentada pelas empresas é a indicação de três fornecedores de insumos no momento do registro e a sua manutenção na produção de todos os lotes dos medicamentos fabricados. No caso de novas inclusões, há necessidade do desenvolvimento de novos lotes-piloto e estudos de estabilidade. Algumas vezes, é preciso, nova determinação de bioequivalência, caso não se comprove, por meio de ensaios de dissolução, que foram mantidas as especificações do medicamento e a sua equivalência farmacêutica.

A documentação que deve ser apresentada pelas empresas quanto aos insumos, entre elas a rota de síntese, foi apontada por 80% das empresas privadas como dificuldade para o registro de produtos genéricos. Para os laboratórios oficiais a informação sobre a quantificação e identificação dos limites dos principais contaminantes do processo de obtenção do insumo foi o maior complicador.

Ainda com relação às exigências documentais, foi destacada como dificuldade a apresentação dos relatórios dos ensaios de bioequivalência, devido a demora na emissão de seus resultados pelos Centros contratados.

Para analisar e avaliar as dificuldades apresentadas pelos produtores de medicamentos na fabricação dos genéricos é preciso considerar que a implantação desse medicamento no Brasil é recente, tendo apenas quatro anos. As novas exigências regulamentares para o seu registro trouxeram à cena as questões historicamente complexas referentes ao setor de medicamentos. A dependência externa quanto ao fornecimento de matérias-primas foi uma delas. Foi demonstrada a importação de fármacos antigos, com patentes originais anteriores a 1997, o que reforça o diagnóstico da estagnação do País na área de P&D e explica a sua inserção no terceiro e quarto estágios de desenvolvimento farmacêutico. A inexperiência na

realização dos ensaios clínicos também pode ser explicada neste contexto, considerando o número reduzido de desenvolvimento de novos produtos. Todos esses aspectos auxiliam a entender o reduzido número de centros de bioequivalência no País e a preocupação dos fabricantes de medicamentos em relação ao cumprimento das exigências do registro quanto aos aspectos documentais dos fornecedores de insumos. No entanto, as especificações de intercambialidade dos genéricos somente serão asseguradas se todos estes parâmetros forem bem controlados.

As regras previstas para o controle dos processos produtivos foram também apresentadas como dificuldades. No entanto, a incorporação das BPF não pode ser vista como novidade, pois, a partir de 1992 foi desencadeado o Programa Nacional de Inspeção nas Indústrias Farmacêuticas, onde o setor produtor de medicamentos foi diagnosticado neste aspecto e passou a ser cobrado quanto às essas exigências. Portanto, fica evidente a necessidade de um maior comprometimento das empresas e dos laboratórios oficiais na incorporação dos conceitos da qualidade para a produção de medicamentos. O investimento necessário para a aplicação de BPF deve ser considerado nas políticas de governo estabelecidas para o setor, em especial para os laboratórios oficiais que estão em defasagem neste processo em função da sua estruturação jurídica e administrativa. O fortalecimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, incorporando as esferas estaduais e municipais, é fator preponderante para a manutenção da periodicidade do processo de inspeção dos produtores de medicamentos e matérias-primas do País.

As regulamentações sanitárias para o setor de medicamentos passam por um processo de internacionalização e as normas da *International Conference on Harmonization* (ICH) são um exemplo que mostram os EUA, Europa e Japão unidos e especificando as regras internacionais. Essa situação demonstra o nível de exigência sanitária adotada pela comunidade internacional que muitas vezes funciona como barreira sanitária e sinaliza a necessidade do Brasil desenvolver e implantar políticas que favoreçam o fortalecimento do setor produtivo de medicamentos para torná-lo competitivo internacionalmente. O Brasil acompanha as harmonizações da Organização

Mundial de Saúde e estabelece suas regulamentações que, algumas vezes, provocam exclusões de estabelecimentos regulados pela Vigilância Sanitária em função da defasagem cíclica de ordem econômica, política e cultural que passa o setor nacional produtor de medicamentos.

As estratégias a serem perseguidas pelo Brasil para solucionar a médio e longo prazo questões como as discutidas neste estudo, foram estabelecidas em 2003 nas Diretrizes de Política Industrial Tecnológica e de Comércio Exterior (Brasil, 2003i). Elas propõem a conquista de novos mercados com o aumento da eficiência econômica, o desenvolvimento e a difusão de tecnologias com maior potencial de competição no comércio internacional, investimentos em inovações e desenvolvimento de novos produtos de usos diversificados. Para isso, foi discutida a necessidade da alocação de recursos públicos e privados para a Pesquisa e o Desenvolvimento (P&D) com integração das diversas áreas do saber das universidades, empresas públicas e privadas, fundamentais para o sucesso deste projeto.

Nesse mesmo sentido NASSIF em 2003 indica a possibilidade da consecução de políticas industriais estratégicas para que o País cresça sem capitular necessariamente a pressões fortemente protecionistas, eliminando medidas que impliquem em erros passados, sobretudo mecanismos que acarretem práticas exageradas de protecionismos ou mesmo fechamento da economia à concorrência internacional.

A criação em 2003 do Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, também faz parte das estratégias para operacionalizar as metas da política industrial do País, que definiu para o setor objetivos a serem atingidos até o ano de 2008, como o corte pela metade do déficit da balança comercial e o aumento do acesso da população aos medicamentos, o que significa o incremento da produção de medicamentos e fármacos no País (BOLETIM ABIQUIF, 2004).

A demanda de investimentos em P&D para o setor de medicamentos é pauta da agenda nacional, e as necessidades e peculiaridades internas do País devem ser consideradas. Conforme afirmou LUCCHESI¹⁷, em seminário proferido sobre o assunto, em 2004, a pesquisa e o desenvolvimento no Brasil devem explorar as vocações já existentes no País, o uso da flora e dos bancos genéticos, a medicina popular e ancestral, a melhoria do que já vem sendo produzido e o alcance de novos campos como a pesquisa genômica e a bioinformática.

A introdução do medicamento genérico no Brasil movimentou o mercado farmacêutico nacional estimulando a concorrência entre os produtores. A redução significativa de preço de alguns medicamentos de marca pôde ser constatada. No entanto, para a promoção da prescrição e do uso desse medicamento, várias estratégias necessitam ser adotadas. Países como os Estados Unidos e a Inglaterra, que possuem maior tradição no mercado de genéricos, investiram em medidas nesse sentido. O primeiro incrementou as prescrições de genéricos em função do seu menor preço pelas seguradoras de saúde. Já o segundo, adotou medidas de longo prazo, mais consistentes, como a formação acadêmica dos profissionais prescritores voltada à importância da prescrição médica. Soma-se a isso a característica do sistema de saúde desse país que favorece a assistência farmacêutica: as farmácias são de propriedade de farmacêuticos.

No Brasil, fatores como a conformação do mercado farmacêutico onde concorrem similares, genéricos e marca, a precária assistência farmacêutica oferecida à população, a cultura do profissional prescritor e as dificuldades encontradas na produção de medicamentos discutidas neste trabalho desfavorecem a consolidação dos medicamentos genéricos. Ainda não é possível mensurar o impacto da estratégia adotada recentemente pelo Ministério da Saúde – ANVISA que, em maio de 2003,

¹⁷ LUCCHESI, G. Seminário Qualidade e Vigilância Sanitária na Produção de Medicamentos. Escola de Saúde Pública de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2004.

tentou harmonizar o mercado com a padronização das exigências de registro entre similares e genéricos (BRASIL, 2003e).

A produção de medicamentos pelos laboratórios oficiais é primordial para a melhoria do acesso da população brasileira aos medicamentos. Apesar deste fato, esta continua comprometida. Para que esse setor possa incrementar a sua participação e contribuir efetivamente na melhoria do acesso aos medicamentos, há necessidade de definição clara da política do governo para o setor, que permita, no mínimo, solucionar entraves rotineiros decorrentes da Lei de Licitações e possibilitar investimentos na reestruturação de seus parques fabris.

7. REFERÊNCIAS

AH, A., GUH, D.P., WOOLCOTT, J. Lowering generic drug prices – Less regulation equals more competition. **Medical Care** v. 41, n. 1, p. 135-141, 2003.

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 11 dez. 2004.

BARROS, J.A.C. **Políticas Farmacêuticas: A Serviço dos Interesses da Saúde?** Brasília: UNESCO, 2004.

BASTIDA, J.L. e MOSSIALOS, E. Pharmaceutical expenditure in Spain: cost and control. **International Journal of Health Services** v. 30, n. 3, p. 597-616, 2000.

BERMUDEZ, J.A.Z **Indústria Farmacêutica, Estado e Sociedade**. São Paulo: Hucitec, 1995. 204 p.

BOLETIM ABIQUIF. Associação Brasileira de Química Fina: Um olhar sobre o mundo. Rio de Janeiro: ABIQUIF, n. 54, out/nov. 2003. 8 p.

BOLETIM ABIQUIF. Associação Brasileira de Química Fina: Um olhar sobre o mundo. Rio de Janeiro: ABIQUIF, n. 59, set/out. 2004. 8 p.

BOLETIM ALFOB. Associação dos Laboratórios Oficiais do Brasil. Brasília: ALFOB, n. 2, set. 2003. 8 p.

BRASIL. Lei 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] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 1976.

BRASIL. Decreto 79.094, de 05 de janeiro de 1977. Regulamenta a Lei 6.630, de 23 de setembro de 1976, que submete ao sistema de vigilância sanitária os medicamentos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 07 jan. 1977.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Câmara Técnica de Medicamentos. Resolução Normativa 4, de 20 de setembro de 1978. Define o medicamento “similar”. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 30 out. 1978.

BRASIL. Decreto 793, de 05 de abril de 1993. Altera os Decretos 79.094, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 05 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis 5.991, de 17 de janeiro de 1973 e 6.360, de 23 de setembro de 1976 e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 abr. 1993.

BRASIL. Lei 8.666, de 21 de junho de 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 jun. 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria 16, de 6 de março de 1995. Determina a todos os estabelecimentos produtores de medicamentos o cumprimento das diretrizes pelo “Guia de Boas Práticas de Fabricação aprovados na 28^a Assembléia Mundial de Saúde de março de 1975. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 09 mar. 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 280, de 07 de maio de 1998. Aprova as diretrizes da política de medicamentos genéricos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 97 mai. 1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 nov. 1998b.

BRASIL. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Estabelece as bases legais para a instituição do medicamento genérico no País. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 fev. 1999a.

BRASIL. Decreto 3.181, de 23 de setembro de 1999. Regulamenta a Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que dispõe sobre a Vigilância Sanitária, estabelece o Medicamento Genérico, dispõe sobre a utilização do nome genérico em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 nov. 1999b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 391, de 9 de agosto de 1999. Aprova o regulamento técnico para o registro de genérico. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 11 fev. 1999c.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Comissão Parlamentar de Inquérito Destinada a Investigar os Reajustes de Preços e a Falsificação de Medicamentos, Materiais Hospitalares e Insumos de Laboratórios. Relatório da CPI – Medicamentos. Brasília, DF: Centro de Documentação e Informação Coordenação de Publicações, 279 p, 2000a.

BRASIL. Decreto 3.675, de 28 de novembro de 2000. Dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos, de que trata o art. 4º da Lei

9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 nov. 2000b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. RDC 58, de 12 de julho de 2000. Determina, às farmácias com manipulação, indústrias farmacêuticas e farmacêuticas, importadoras, fracionadoras, embaladoras, reembaladoras, armazenadoras e distribuidoras de drogas e insumos farmacêuticos, a comunicação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária das especificações dos insumos reprovados, baseados em resultados de ensaios analíticos insatisfatórios, realizados pela própria empresa/estabelecimento ou terceiro contratado. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 28 jun. 2000c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. RDC 134, de 12 de julho de 2001. Determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das diretrizes estabelecidas neste regulamento em Boas Práticas de Fabricação. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 jul. 2001a.

BRASIL. Decreto 3.718, de 03 de janeiro de 2001. Dá nova redação a dispositivos do Anexo ao Decreto 3.675, de 28 de novembro de 2000, que dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos, de que trata o art. 4º da Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 04 jan. 2001b.

BRASIL. Decreto 3.841, de 11 de junho de 2001. Dá nova redação a dispositivo do Decreto 3.675, de 28 de novembro de 2000, que dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos, de que trata o art. 4º da Lei 9.787, de 01 de fevereiro de 1999. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 12 jun. 2001c.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Reunião ordinária do grupo de relatoria do seminário de debates e consensualização, 114., Diretrizes e Estratégias para a Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico do Setor Farmacêutico. Brasília, DF, 07 nov. 2001d.

BRASIL. Decreto 4.024, de 23 de abril de 2002. Dá nova redação ao art. 1º do Decreto 3675, de 28 de novembro de 2000, que dispõe sobre medidas especiais relacionadas com o registro de medicamentos genéricos, de que trata o art. 4º da Lei 9.787, de 01 de fevereiro de 1999. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 abr. 2002a.

BRASIL. Portaria 1.587, de 03 de setembro de 2002. Aprova a revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 05 set. 2002b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, RDC 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento Técnico para o registro de genéricos. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 ago. 2003a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 210, de 04 de agosto de 2003. Determina a todos aos estabelecimentos fabricantes de medicamentos o cumprimento das BPF de Medicamentos. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 14 ago. 2003b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre registro de medicamento novo. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 132, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro dos medicamentos específicos. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamentos similares. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 901, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidos orais de liberação imediata (FFSOLI). Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003f.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 897, de 29 de março de 2003. Determina o guia para isenção e substituição dos estudos de bioequivalência. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 893, de 29 de março de 2003. Determina o guia de medidas pós-registro. . Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 12 ago. 2003h.

BRASIL. Casa Civil da Presidência da República *et al.* Diretrizes de Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior. Brasília, DF, 26 nov. 2003i. Disponível em <<http://www.bndes.gov.br.htm>>. Acesso em: 16 dez. 2004. 59 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 23, de 06 de fevereiro de 2003. Dispõe sobre normas básicas de procedimentos administrativos voltados para a melhoria do atendimento e da arrecadação no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 07 fev. 2003j.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 35, de 5 de fevereiro de 2003. Determina todos os estabelecimentos Distribuidores e

Fracionadores de Insumos Farmacêuticos o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico de Boas Práticas de Distribuição e Fracionamento de Insumos Farmacêuticos. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 07 mar. 2003k.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 397, de 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Diário Oficial [da] Republica Federativa do Brasil, Brasília, DF, 16 nov. 2004.

CHAVES, J.G., GOMES, C.A.P., PEREIRA, L.A.M. Setor Farmacêutico. Necessidade da Saúde Pública e Oportunidade para o Desenvolvimento Econômico e Social do Brasil *In*: ACURCIO, F.A. (Org.) **Medicamentos e Assistência Farmacêutica**. Belo Horizonte: COOPEMED, 2003. p. 71-81.

FEBRAFARMA. Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica. **Registro e Legislação**. Disponível em <<http://www.febrafarma.com.br>>. Acesso em: 12 nov. 2004.

FIUZA, E.P.S. e LISBOA, M.B. **Bens Credenciais e Poder de Mercado: Um Estudo Econométrico da Indústria Farmacêutica Brasileira**. Rio de Janeiro: IPEA, 2001. Disponível em: <<http://www.ipea.gov.br/biblioteca>> Textos para Discussão. Acesso em: 12 nov. 2004.

GADELHA, C.A.G., QUENTAL, C., FIALHO, B.C. Saúde e Inovação: Uma Abordagem Sistêmica das Indústrias da Saúde. **Cadernos de Saúde Pública** v. 19, n. 1, p. 47-59, 2003.

GARATTINI, L. e TEDIOSI, F. A Comparative Analysis of Generics Markets in Five European Countries. **Health Policy** v. 51, p. 149-162, 2000.

HARDMAN, J.G. e LIMBIRD, L.E. (Ed.). **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 1998-1999. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

LACHMAN, L., LIBERMAN, H.A., KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 1-2, 2001.

LEFÉVRE, F. e LEFÉVRE, A.M.C. **Discurso do sujeito coletivo um novo enfoque em pesquisa qualitativa (desdobramentos)**. Caxias do Sul: EDUCS, 2003.

LEITE, F. e BIANCARELLI, A. Lançamento da Farmácia Popular Emperra. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 21.12.2003, Caderno Cotidiano, p. C1.

LIMA REGO, E. Políticas de Regulamentação do Mercado de Medicamentos: A Experiência Internacional. **Revista do BNDES** v. 7, n. 14, p. 367-400, 2000.

LUCCHESI, G. **Globalização e Regulação Sanitária. Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil.** 2001. 329 f. Tese (Doutorado e Saúde Pública). Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

MENON, D. Pharmaceutical Cost Control in Canada: Does it Work? **Health Affairs** v. 20, n. 3, p.92-103, 2001.

MURPHY, M. An Unethical Prescription for Generics? **Chemistry & Pharmaceutical Industry** v. 10, p. 30-301, 2001.

NASSIF, A. Uma Proposta de Política Industrial para o Brasil: Objetivos, Critérios e Setores Prioritários. **Revista do BNDES** v. 10, n. 20, p. 79-120, 2003.

OPAS. Organização Panamericana de Saúde. Seminário Internacional: **Perspectivas para o Fortalecimento dos Mercados de Medicamentos Similares e Genéricos em Países em Desenvolvimento**, 2003. Anais. Brasília: OPAS, 2003. Disponível em <<http://www.opas.org.br>>. Acesso em 20 nov. 2004.

PINHEIRO, E.S.A Indústria Farmacêutica Transnacional e o Mercado Brasileiro. *In*: BONFIM, J.R.A. e BERMUDEZ, J.A.Z. **Medicamentos e a Reforma do Setor Saúde.** São Paulo: Hucitec, 1999. p. 165-177.

PROGENÉRICOS - Associação dos Produtores de Medicamentos Genéricos. **História dos Medicamentos Genéricos nos EUA.** Disponível em <<http://www.progenérico.com.br>>. Acesso em: 30 nov. 2004.

ROSSI, F. Políticas de Genéricos en el Contexto de las Reformas del Sector Salud. *In*: BONFIM, J. R. A; BERMUDEZ, J.A.Z. **Medicamentos e a Reforma do Setor de Saúde.** São Paulo: Hucitec, 1999. p. 141-163.

SANTOS, S.C.M. **Busca da Equidade no Acesso aos Medicamentos no Brasil: Os Desafios Impostos pela Dinâmica da Competição “Extrapreço”.** Dissertação (Mestrado em Saúde Pública), 2001. 179 f. Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

THE UNITED States Pharmacopeia. 27. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2004.

VIDAL, R.O., BERROZPE, J.D. Biodisponibilidad. *In*: BERROZPE, J.D.; LANA, J.M., PLÁ DELFINA, J.M. **Biofarmacia y Farmacocinética: Biofarmacia.** v. 2. Madrid: Síntesis, 1998. Cap. 1, p.19-41.

VIDAL, R.O., GUITART, M.C.P. Ensayos de Bioequivalencia. BERROZPE, J.D.; LANA, J.M., PLÁ DELFINA, J.M. *In*: **Biofarmacia y Farmacocinética: Biofarmacia.** v. 2. Madrid: Síntesis, 1998. Cap. 3, p. 57-76.

8. ANEXOS

Anexo I – Questionário laboratórios farmacêuticos privados.

Anexo II – Questionário laboratórios farmacêuticos oficiais.

Anexo III – Carta de encaminhamento às empresas.

Anexo IV - Termo de Compromisso.

ANEXO III – CARTA ENCAMINHADA ÀS EMPRESAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica

Av. Ipiranga, 2752 – Porto Alegre – RS – 90610.000 – Brasil

Fone (051) 3316 54 18 Fax (051) 3316 54 37

Porto Alegre, 10 de maio de 2004.

Prezado Senhor,

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, através do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, está conduzindo o Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica. Um dos projetos de dissertação em andamento tem como tema “Produção dos Medicamentos Genéricos no Brasil: Dificuldades e Perspectivas”.

Para viabilizar o levantamento de dados deste projeto, está sendo enviado, para todas as indústrias farmacêuticas privadas que possuem medicamentos genéricos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), um questionário com perguntas referentes ao tema. Para os laboratórios oficiais, que não trabalham com genéricos, será utilizado um questionário específico.

Esta empresa está no elenco das que cumprem os critérios de inclusão para participar deste levantamento de dados. Caso concorde em participar, deverá responder o questionário, em anexo, do modo mais claro e objetivo possível, bem como assinar o termo de consentimento.

Suas respostas são absolutamente confidenciais e está garantido o sigilo total das informações obtidas. Essas informações serão utilizadas exclusivamente na busca de uma melhor compreensão dos possíveis fatores que influenciam a produção de medicamentos genéricos no Brasil. É importante esclarecer que os dados coletados através deste documento, somente serão apresentados de forma agregada, ou seja, sem a identificação de nenhuma empresa e de nenhum participante individualmente.

O questionário respondido e o termo de consentimento devidamente assinado poderão ser enviados para o endereço abaixo até o dia: 18-06-04.

Maria Goretti M. de Melo.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ADAVS- Assessoria de Descentralização de Ações em Vigilância Sanitária.

1º Subsolo. SEPN. Av.W 3 Norte. Q: 515. Bloco: B. Edifício Omega.

Brasília – DF.

CEP: 70.770.502

Agradecemos antecipadamente sua participação, fundamental para o sucesso deste projeto.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Teresa Dalla Costa
Orientadora

Maria Goretti M. de Mello
Mestranda

ANEXO IV – TERMO COMPROMISSO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica

Av. Ipiranga, 2752 – Porto Alegre – RS – 90610.000 – Brasil

Fone (051) 3316 54 18 Fax (051) 3316 54 37

TERMO DE CONSENTIMENTO

Porto Alegre, ____de _____ de 2004.

Esta indústria foi selecionada para participar de uma pesquisa sobre as dificuldades e perspectivas para a produção de medicamentos genéricos no Brasil, que está sendo desenvolvida pela mestrandia Maria Goretti M. de Melo, sob orientação da Prof. Dra. Teresa Dalla Costa, do Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Esta pesquisa está sendo realizada em todas as empresas que possuem medicamentos genéricos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com os laboratórios oficiais. O objetivo é identificar as possíveis dificuldades que influenciam a produção dos medicamentos genéricos no Brasil e avaliar as perspectivas desse tipo de medicamentos no País.

Suas respostas são absolutamente confidenciais e está garantido o sigilo total das informações obtidas. Tais informações serão utilizadas exclusivamente na busca de uma melhor compreensão dos possíveis fatores que vêm dificultando a produção dos medicamentos genéricos no Brasil.

As informações obtidas neste questionário só serão apresentadas de forma agregada, ou seja, sem a identificação da empresa ou dos participantes individualmente.

Caso esta empresa concorde em participar, deverá preencher o questionário anexo, assinar este termo de consentimento e encaminhar estes documentos para o seguinte endereço:

Maria Goretti Martins de Melo.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ADAVS - Assessoria Descentralização de Ações em Vigilância Sanitária.

1º Subsolo.

SEPN .Av. W3 Norte.Quadra-515. Bloco-B.Edifício Omega.

CEP- 70.770.502

Eu, _____, representante oficial da
(Nome em letra de forma)

empresa _____,
(Razão social em letra de forma)

aceito responder o questionário em nome da empresa citada acima, de acordo com as informações relatadas neste termo de consentimento.

Assinatura

ANEXO I – QUESTIONÁRIO LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS PRIVADOS

Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Faculdade de Farmácia
Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica

Projeto: Dificuldades e Perspectivas na Produção de Medicamentos Genéricos no Brasil

Mestranda: Maria Goretti M. de Melo

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Dalla Costa

Questionário para levantamento de dados sobre as dificuldades encontradas na produção de medicamentos genéricos no Brasil

Laboratórios Privados

1. IDENTIFICAÇÃO DA EMPRESA

Nome: _____

CNPJ: _____

Endereço, Rua/Av: _____

Bairro: _____ Município: _____

UF: _____ CEP: _____

Telefone: _____ Fax: _____ E-mail: _____

1.1 Linhas produtivas:

Sólidos

Semi-Sólidos

Líquidos

Injetáveis

Produtos de classes terapêuticas que requerem condições especiais de produção:

Hormônios

Produtos contendo substâncias altamente ativas:

Prostaglandinas

Talidomida

Imunossuppressores

Algumas substâncias psicoativas e outras

Produtos antibióticos betalactâmicos

Produtos penicilâmicos

Produtos cefalosporínicos

Produtos citostáticos

Produtos Estéreis

1.2 Certificação de Boas Práticas de Fabricação:

Sólidos

Semi-sólidos

Líquidos

Injetáveis

Produtos de classes terapêuticas que requerem condições especiais de produção:

Hormônios

Produtos contendo substâncias altamente ativas:

- Prostaglandinas
- Talidomida
- Imunossuppressores
- Algumas substâncias psicoativas e outras
- Produtos antibióticos betalactâmicos
- Produtos penicilâmicos
- Produtos cefalosporínicos
- Produtos citostáticos
- Produtos Estéreis

2. INFORMAÇÕES GERAIS

2.1 Quais os produtos genéricos de propriedade da empresa que estão em comercialização?
(Referente ao período de setembro de 2003- utilize como complemento folha anexa, caso necessário)

Medicamento	Forma Farmacêutica	Concentração	Apresentação	Comercialização

2.2 Qual a porcentagem (%) dos medicamentos genéricos registrados que estavam em comercialização em setembro de 2003, em pelo menos uma apresentação?

- < 20%
- 20-40%
- 40-60%
- 60-80%
- 80-100%

2.3 A empresa contrata serviços de terceiros para a produção de seus medicamentos?

- Não Sim

2.4 Quais etapas? (Não se aplica se a resposta 2.3 for não)

- Todas as etapas
- Mistura/Homogeneização
- Compactação
- Granulação
- Secagem
- Encapsulamento
- Compressão
- Revestimento
- Envase
- Embalagem primária
- Embalagem secundária
- Rotulagem
- Esterilização final de produtos
- Outros. Especifique: _____

2.5 Qual o motivo da necessidade de terceirização? (Não se aplica se a resposta 2.3 for não)

- Transitório- mudança de área física ou adequação de área física
- Custo do processo
- Falta de equipamento com a tecnologia específica
- Demanda maior do que a capacidade produtiva.
- Outros. Especifique: _____

2.6 A empresa importa produto a granel? (Conforme RDC nº 210/03- Produto a granel “qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem”)

Não Sim

2.6.1 Nº de produtos () (Não se aplica se a resposta 2.6 for não)

2.6.2 Nº de apresentações () (Não se aplica se a resposta 2.6 for não)

2.6.3 Qual a sua origem? (Não se aplica se a resposta 2.6 for não)

Alemanha

Áustria

África do Sul

Bangladesh

Canadá

China

Espanha

EUA

Holanda

Noruega

Índia

Irlanda

Israel

Itália

Suíça

Portugal

Outros. Especifique: _____

2.7 A empresa importa produto intermediário? (Conforme RDC nº 210/03- “Produto parcialmente processado, que deve sofrer subseqüentes etapas de produção.”)

Não Sim

2.7.1 Nº de produtos () (Não se aplica se a resposta 2.7 for não)

2.7.2 Nº de apresentações () (Não se aplica se a resposta 2.7 for não)

2.7.3 Qual a sua origem? (Não se aplica se a resposta 2.7 for não)

Alemanha

Áustria

África do Sul

Bangladesh

Canadá

China

Espanha

EUA

Holanda

Noruega

Índia

Irlanda

Israel

Itália

Suíça

Portugal

Outros. Especifique: _____

2.8 A empresa importa produto terminado?(Conforme RDC nº 210/03-Produto terminado-“Produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final”.)

Não Sim

2.8.1 Nº de produtos () (Não se aplica se a resposta 2.8 for não)

2.8.2 Nº de apresentações () (Não se aplica se a resposta 2.8 for não)

2.8.3 Qual a sua origem? (Não se aplica se a resposta 2.8 for não)

Alemanha

Áustria

África do Sul

Bangladesh

Canadá

China

Espanha

EUA

Holanda

Noruega

Índia

Irlanda

Israel

Itália

Suíça

Portugal

Outros: Especifique: _____

2.9 A empresa exporta produto terminado?

Não Sim

2.9.1 Nº de produtos () (Não se aplica se a resposta 2.9 for não)

2.9.2 Nº de apresentações () (Não se aplica se a resposta 2.9 for não)

2.9.3 Para qual(is) país(es)? _____

2.10 A empresa exporta produto a granel?

Não Sim

2.10.1 Nº de produtos () (Não se aplica se a resposta 2.10 for não)

2.10.2 Nº de apresentações () (Não se aplica se a resposta 2.10 for não)

2.10.3 Para qual(is) país(es)? _____

2.11 A empresa exporta produto intermediário?

Não Sim

2.11.1 Nº de produtos () (Não se aplica se a resposta 2.11 for não)

2.11.2 Nº de apresentações () (Não se aplica se a resposta 2.11 for não)

2.11.3 Para qual(is) país(es)? _____

3. INSUMOS

3.1 A empresa importa matéria-prima?

Não Sim

3.2 Qual a sua origem? (use legenda abaixo) (Não se aplica se a resposta 3.1 for não)
(Caso seja necessário, utilize folha complementar)

Matéria-Prima (DCB)	Origem

Origem (Legenda)
1-Alemanha
2-China
3- EUA
4- Índia
5-Itália
6- Outros. Especifique

3.2 A empresa adquire matérias-primas de distribuidores e/ou fracionadores?

Não Sim

3.3 Enumere, por ordem de freqüência, os motivos mais comuns de reprovação de matérias-primas. Utilize a escala 1 (mais importante) até 9 (menos importante).

- Aspecto
- Teor
- Granulometria
- Inexistência laudo do fornecedor
- Impureza
- Densidade
- pH
- Solubilidade
- Microbiológico
- Outros. Especifique: _____

3.3.1 Indique o país de origem de matérias-primas em que ocorre maior freqüência de reprovações:

Origem	otivo de Reprovação
1. Alemanha	
2. Brasil (fracionadoras/distribuidoras)	
3. Brasil (fabricante)	
4. China	
5. EUA	
6. Índia	
7. Itália	
8. Outros: Especifique	

3.4 Existe um programa para qualificação de matérias-primas?

Não Sim

3.5- Quais as maiores dificuldades encontradas na qualificação das matérias-primas?

Enumere por ordem de importância. Utilize escala 1 (mais importante) até 8 (menos importante).

Nenhuma.

Qualidade da matéria-prima.

Dificuldades na obtenção de metodologias para análise.

Necessidade de equipamentos muito específicos para desenvolver as metodologias analíticas.

Necessidade freqüente de mudança de fornecedor em função da disponibilidade da matéria-prima no mercado.

Necessidade freqüente de mudança de fornecedor em função de prazo de entrega do fornecedor.

Mudança pelo fornecedor da especificação requerida .

Necessidade freqüente da mudança de fornecedor em função da variação de preço das matérias-primas no mercado.

Outros. Especifique: _____

3.6- O laboratório tem comunicado à ANVISA a reprovação dos insumos?

Não Sim

3.6.1 Este procedimento tem sido eficaz na melhoria da qualidade dos insumos adquiridos pela empresa?

Não Sim (Não se aplica se a resposta de 3.6 for não).

Por que? _____

3.7 As inspeções realizadas pela Vigilância Sanitária nas empresas distribuidoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos previstas na RDC. 35, de 25/02/03 têm promovido a melhoria na qualidade dos insumos comercializados no Brasil?

Não Sim

Por que? _____

3.8 Qual a percentagem de matéria-prima importada no universo das matérias-primas utilizadas na fabricação dos medicamentos?

< 20%

20-40%

40-60%

60-80%

80-100%

4- PRODUÇÃO

4.1 A empresa possui todas as etapas do processo de produção de medicamentos validadas?

Não Sim

4.2 Quais as maiores dificuldades encontradas na validação dos processos produtivos?

Mudança do local de fabricação

Aquisição de novos equipamentos

Mudanças na formulação dos produtos

Outros. Especifique: _____

4.3- Existe na empresa um laboratório de desenvolvimento farmacotécnico?

Não Sim

4.4 Existe profissional responsável pelo laboratório? (Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

Não Sim

4.5 O laboratório possui equipamentos suficientes similares aos utilizados na planta industrial para o desenvolvimento de todas as formas farmacêuticas produzidas pela empresa (planta-piloto)?

(Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

Não Sim

4.6 Se não possui laboratório, como realiza o desenvolvimento de produtos? (Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

Na planta industrial

Terceiriza

Compra Tecnologia pronta

Importa produto pronto

Outros. Especifique _____

4.7 Quais as justificativas para não investir em laboratório de desenvolvimento farmacotécnico?

(Não se aplica se a resposta 4.3 for sim)

Custos muito elevados

Alto investimento

Falta de interesse

Inexistência de equipamentos adequados

Inexistência de profissional qualificado no mercado para esta atividade

Outros. Especifique _____

5. CONTROLE DE QUALIDADE

5.1 A empresa contrata serviços de terceiros para análise de matérias-primas e/ou produtos?

Não Sim

5.2- Quais são os ensaios efetuados por terceiros? (Não se aplica se a resposta 5.1 for não).

Doseamento (todos)

Identificação

Dissolução

Físico-químico em geral

Pirogênio em animais

Doseamento em HPLC

Identificação de impurezas

Identificação de polimorfismos

Outros. Especifique: _____

5.3 Existem especificações escritas para todas as matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminado?

Não Sim

5.4 As especificações para a matéria-prima e produto acabado são farmacopéicas?

Não Sim

5.4.1 De qual farmacopéia?

Matéria-prima	Produto Acabado
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Britânica	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Britânica
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Européia	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Européia
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Nórdica	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Nórdica
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Japonesa	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Japonesa
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Americana	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Americana
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Brasileira	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Brasileira

5.5 Preferencialmente são utilizadas metodologias da Farmacopéia Brasileira?

Não Sim Quando existentes

5.6 A empresa tem metodologias próprias?

Não Sim Para alguns produtos

5.7 As metodologias desenvolvidas na empresa estão validadas?

Não Sim

5.8 Quais são as maiores dificuldades encontradas pela empresa na validação de suas metodologias analíticas?

Nenhuma.

Literatura- Referências Bibliográficas

Padrões de referência

Tratamento estatístico

Pessoal capacitado

Equipamentos específicos para o método.

Outros. Especifique: _____

5.9 Existem padrões primários de referência dos fármacos utilizados para produção?

Não Sim

5.10 Qual (is) a(s) procedência(s) mais freqüentemente utilizada?

Farmacopéia Brasileira.

Farmacopéia Americana- USP

Farmacopéia Britânica

Farmacopéia Européia.

Outros. Especifique: _____

5.11- Existem padrões secundários?

Não Sim

6. ESTUDOS DE ESTABILIDADE

6.1 Existe um programa de estudo de estabilidade para:

Produtos a serem registrados

Produtos a serem comercializados

Mudança de material de embalagem primário

Alteração na formulação

6.2 Onde são realizados os estudos de estabilidade?

Na própria empresa

Por terceiros

6.3 Existe um sistema de acompanhamento que permita verificar se estão sendo cumpridas as condições de armazenamento, e se o produto mantém sua qualidade durante seu prazo de validade?

Não Sim

7. REGISTRO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

7.1 Em geral, o medicamento de referência é facilmente encontrado no mercado?

Não Sim

7.2 A empresa tem apresentando notificação da fabricação de lotes-piloto à ANVISA?

Não Sim

7.3- Quais as principais dificuldades na definição e produção de lotes-piloto?

Nenhuma.

Quantidade de matéria-prima utilizada.

Custo elevado da matéria-prima utilizada.

Outros. Especifique _____

7.4 Conforme prevê a regulamentação para a produção de medicamentos genéricos, a empresa tem indicado quantos fabricantes de fármaco para o medicamento objeto de registro?

1 2 3

7.5 Tem havido necessidade de novas indicações de fabricantes de fármacos?

Não Sim

7.6 Se respondeu afirmativamente a questão 7.4, quais os motivos que levaram a novas indicações?

Dificuldades em adquirir dos fornecedores inicialmente indicados

Custo

Mudança de especificações da empresa

Mudança das especificações do fornecedor

Desabastecimento

Outros. Especifique: _____

7.7 Existem dificuldades no fornecimento da documentação do fármaco pelos fornecedores?

Não Sim

7.8 Indique as principais dificuldades observadas nas exigências documentais relativas ao fármaco que deverão ser apresentadas pelo fornecedor à empresa produtora de medicamentos.

Dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação do fármaco.

Rota de síntese, com a descrição das moléculas intermediárias e seus nomes químicos.

Descrição das especificações do fabricante.

Identificação e métodos analíticos utilizados pelo fabricante.

Quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco.

Relação dos solventes utilizados no processo, no caso de fármacos que apresentam quiralidade, proporção de estereoisômeros que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.

Informações e determinação dos prováveis polimorfos e a metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismos.

Validação do método analítico, no caso de fármacos não-descritos em compêndios oficiais.

Especificação do fabricante do fármaco utilizado na produção do medicamento submetido ao estudo de equivalência farmacêutica e bioequivalência quando aplicável.

7.9 Quais foram as alterações realizadas pela empresa nos medicamentos registrados após a concessão do registro.

Alteração de rotulagem

Alteração de prazo de validade

Alteração nos cuidados de conservação

Alteração na rota de síntese do fármaco

Alteração de fabricante do fármaco

Alteração do local de fabricação

Alteração por modificação de excipiente

Alteração no processo de fabricação do medicamento

Alteração no tamanho do lote

Alteração de equipamentos utilizados

Inclusão de nova apresentação comercial

Inclusão de novo acondicionamento

segue próxima folha

- Inclusão de nova concentração já aprovada no País
- Inclusão de fabricante do fármaco
- Inclusão de tamanho de lote
- Suspensão temporária de fabricação
- Reativação da fabricação de medicamento
- Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido.
- Cancelamento de registro do medicamento a pedido

7.9.1 Quais foram as 8 (oito) alterações mais frequentes realizadas pela empresa nos medicamentos registrados após a concessão do registro.

- Alteração de rotulagem
- Alteração de prazo de validade
- Alteração nos cuidados de conservação
- Alteração na rota de síntese do fármaco
- Alteração de fabricante do fármaco
- Alteração do local de fabricação
- Alteração por modificação de excipiente
- Alteração no processo de fabricação do medicamento
- Alteração no tamanho do lote
- Alteração de equipamentos utilizados
- Inclusão de nova apresentação comercial
- Inclusão de novo acondicionamento
- Inclusão de nova concentração já aprovada no País
- Inclusão de fabricante do fármaco
- Inclusão de tamanho de lote
- Suspensão temporária de fabricação
- Reativação da fabricação de medicamento
- Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedido
- Cancelamento de registro do medicamento a pedido

7.10 A empresa já deu início a algum estudo de bioequivalência?

- Não
- Sim

7.11 Em qual país? (Não se aplica se a resposta de 7.10 for não)

- Brasil
- Índia
- EUA
- Outros. Especifique: _____

7.12- Quanto tempo foi necessário, em média, para obter os resultados dos estudos realizados no Brasil?

- < 3 meses
- 3 a 4 meses
- 4 a 5 meses
- 5 a 6 meses
- 6 a 7 meses
- 7 a 8 meses
- > 8 meses

7.13 A empresa já apresentou resultado desse estudo à ANVISA?

- Não
- Sim

7.13.1 Foi solicitada a apresentar novo estudo de bioequivalência?

- Não
- Sim

7.13.2 Caso tenha respondido afirmativamente à questão 7.13.1, qual o motivo?

Evidência clínica de que o medicamento genérico não apresenta equivalência terapêutica em relação ao medicamento de referência.

Evidência documentada de que o medicamento genérico não seja bioequivalente ao medicamento de referência.

Risco ou agravo à saúde.

Alterações e inclusões no medicamento, que justificassem nova comprovação de intercambialidade.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1- Na sua opinião, a política de medicamentos genéricos melhorou a qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro?

Não Sim

Por que? _____

8.2- Existe interesse da empresa em manter no mercado os medicamentos genéricos e similares?

Não Sim

Por que? _____

8.3- Com a produção de genéricos, houve necessidade de novos investimentos pela empresa?

Não Sim

8.3.1 Quais? (Não se aplica se a resposta a 8.3 for não)

Área física

Área produtiva

Aquisição de equipamentos

Controle de qualidade

Terceirizações

Capacitação de técnicos

Importações (matéria-prima, embalagem, tecnologia)

Outros. Especifique: _____

8.4 Relacione três motivos favoráveis à política de medicamentos genéricos.

8.5 Relacione três motivos desfavoráveis à política de medicamentos genéricos.

8.6 Quais os entraves para a produção de medicamentos genéricos no Brasil ao invés de importação de produto acabado?

8.7 Na sua opinião, que medidas deveriam ser adotadas pelo Ministério da Saúde para fortalecer a produção de medicamentos genéricos no Brasil?

Observações que julgar pertinentes: _____

ANEXO II – QUESTIONÁRIO LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS OFICIAIS

Universidade Federal do Rio Grande do Sul/Faculdade de Farmácia
Mestrado Profissionalizante em Gestão da Assistência Farmacêutica

Projeto: Dificuldades e Perspectivas na Produção de Medicamentos Genéricos no Brasil

Mestranda: Maria Goretti M. de Melo

Orientadora: Profa. Dra. Teresa Dalla Costa

Questionário para levantamento de dados sobre as dificuldades encontradas na produção de medicamentos genéricos no Brasil

1. IDENTIFICAÇÃO DA EMPRESA

Nome: _____

CNPJ: _____

Endereço, Rua/Av: _____

Bairro: _____ Município: _____

UF: _____ CEP: _____

Telefone: _____ Fax: _____ E-mail: _____

1.1 Linhas produtivas:

- Sólidos
- Semi-Sólidos
- Líquidos
- Injetáveis

Produtos de classes terapêuticas que requerem condições especiais de produção:

- Hormônios

Produtos contendo substâncias altamente ativas:

- Prostaglandinas
- Talidomida
- Imunossuppressores
- Algumas substâncias psicoativas e outras
- Produtos antibióticos betalactâmicos
- Produtos penicilâmicos
- Produtos cefalosporínicos
- Produtos citostáticos
- Produtos estéreis

1.2 Certificação de Boas Práticas de Fabricação:

- Sólidos
- Semi-sólidos
- Líquidos
- Injetáveis

Produtos de classes terapêuticas que requerem condições especiais de produção:

- Hormônios

Produtos contendo substâncias altamente ativas:

- Prostaglandinas
- Talidomida
- Imunossuppressores
- Algumas substâncias psicoativas e outras
- Produtos antibióticos betalactâmicos
- Produtos penicilâmicos
- Produtos cefalosporínicos
- Produtos citostáticos
- Produtos Estéreis

2. INFORMAÇÕES GERAIS

2.1 A empresa contrata serviços de terceiros para a produção de seus medicamentos?

- Não Sim

2.2 Quais etapas? (Não se aplica se a resposta 2.1 for não)

- Todas as etapas
- Mistura/Homogeneização
- Compactação
- Granulação
- Secagem
- Encapsulamento
- Compressão
- Revestimento
- Envase
- Embalagem primária
- Embalagem secundária
- Rotulagem
- Esterilização final de produtos
- Outros. Especifique: _____

2.3 Qual o motivo da necessidade de terceirização? (Não se aplica se a resposta 2.1 for não)

- Transitório- mudança de área física ou adequação de área física
- Custo do processo
- Falta de equipamento com a tecnologia específica
- Demanda maior do que a capacidade produtiva.
- Outros. _____

2.4 A empresa adquire produto acabado de outros fabricantes?

- Não Sim

Porquê? _____

3. INSUMOS

3.1- A empresa importa matéria-prima?

- Não Sim

3.1.1 Qual a sua origem? (use legenda abaixo) (Não se aplica se a resposta 3.1 for não)

Matéria-prima (DCB)	Origem

Origem (Legenda)
1. Alemanha
2. China
3. EUA
4. Índia
5. Itália
6. Outros. Especifique

3.2 A empresa adquire matérias-primas de distribuidores e/ou fracionadores?

Não Sim

3.3 Enumere, por ordem de frequência, os motivos mais comuns de reprovação de matérias-primas Utilize a escala de 1(mais importante) até 9 (menos importante).

- Aspecto
- Teor
- Granulometria
- Inexistência laudo do fornecedor
- Impureza
- Densidade
- pH
- Solubilidade
- Microbiológico
- Outros. Especifique: _____

3.3.1 Indique o país de origem de matérias-primas em que ocorre maior frequência de reprovações.

Origem	Motivo Reprovação
1. Alemanha	
2. Brasil (fracionadoras/distribuidoras)	
3. Brasil (fabricante)	
3. China	
4. EUA	
5. Índia	
6. Itália	
7. Outros. Especifique	

3.4 Existe um programa para qualificação de matérias-primas?

Não Sim

3.5 Enumere, por ordem de importância, quais as maiores dificuldades encontradas na qualificação das matérias-primas? Utilize a escala de 1(mais importante) até 8 (menos importante).

- Qualidade da matéria-prima.
- Dificuldades na obtenção de metodologias para análise.
- Necessidade de equipamentos muito específicos para desenvolver as metodologias analíticas.
- Necessidade freqüente de mudança de fornecedor em função da disponibilidade no mercado.
- Necessidade freqüente de mudança de fornecedor em função de prazo de entrega.
- Mudança pelo fornecedor da especificação requerida .
- Necessidade freqüente da mudança de fornecedor em função da variação de preço das matérias-primas no mercado.
- Processo de aquisição por licitação.
- Outros. Especifique: _____

3.6 O laboratório tem comunicado à ANVISA a reprovação dos insumos?

- Não
- Sim

3.6.1 Este procedimento tem sido eficaz na melhoria da qualidade dos insumos adquiridos pela empresa?

- Não
 - Sim
- (Não se aplica se a resposta de 3.6 for não)

Por que? _____

3.7 As inspeções realizadas pela Vigilância Sanitária nas empresas distribuidoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos previstas na RDC. 35, de 25/02/03 têm promovido a melhoria na qualidade dos insumos comercializados no Brasil?

- Não
- Sim

Por que? _____

3.8 Qual a percentagem de matéria-prima importada no universo de matérias-primas utilizadas na fabricação dos medicamentos?

- < 20%
- 20-40%
- 40-60%
- 60-80%
- 80-100%

4. PRODUÇÃO

4.1 A empresa possui todas as etapas do processo de produção de medicamentos validadas?

- Não
- Sim

4.2 Quais as maiores dificuldades encontradas nos processos de validação?

- Mudança do local de fabricação
- Aquisição de novos equipamentos
- Mudanças na formulação dos produtos
- Outros. Especifique: _____

4.3 Existe na empresa um laboratório de desenvolvimento farmacotécnico?

- Não
- Sim

4.4-Existe profissional responsável pelo laboratório? (Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

- Não
- Sim

4.5 O laboratório possui equipamentos suficientes similares aos utilizados na planta industrial para o desenvolvimento de todas as formas farmacêuticas produzidas pela empresa (planta piloto)?

(Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

Não Sim

4.6 Se não possui laboratório, como realiza o desenvolvimento de produtos? (Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

Na planta industrial

Terceiriza

Compra Tecnologia pronta

Importa produto pronto

Outros. Especifique _____

4.7 Quais as justificativas para não investir em laboratório de desenvolvimento farmacotécnico?

(Não se aplica se a resposta 4.3 for não)

Custos muito elevados

Alto investimento

Falta de interesse

Inexistência de equipamentos adequados

Inexistência de profissional qualificado no mercado para esta atividade

Outros. Especifique _____

5. CONTROLE DE QUALIDADE

5.1 A empresa contrata serviços de terceiros para análise de matérias-primas e/ou produtos?

Não Sim

5.2 Quais são os ensaios efetuados por terceiros? (Não se aplica se a resposta 5.1 for não)

Doseamento (todos)

Identificação

Dissolução

Físico-químico em geral

Pirogênio em animais

Doseamento em HPLC

Identificação de impurezas

Identificação de polimorfismos

Outros. Especifique: _____

5.3 Existem especificações escritas para todas as matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminado?

Não Sim

5.4 As especificações para a matéria-prima e produto acabado são farmacopéicas?

Não Sim

5.4.1 De qual farmacopéia?

Matéria-prima	Produto Acabado
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Britânica	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Britânica
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Européia	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Européia
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Nórdica	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Nórdica
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Japonesa	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Japonesa
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Americana	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Americana
<input type="checkbox"/> Farmacopéia Brasileira	<input type="checkbox"/> Farmacopéia Brasileira

5.5 Preferencialmente são utilizadas metodologias da Farmacopéia Brasileira?

Não Sim Quando existentes

5.6 A empresa tem metodologias próprias?

Não Sim Para alguns produtos

5.7- As metodologias desenvolvidas na empresa estão validadas?

Não Sim

5.8 Quais são as maiores dificuldades encontradas pela empresa na validação de suas metodologias analíticas?

- Literatura- Referências Bibliográficas
- Padrões de referência
- Tratamento estatístico
- Pessoal capacitado
- Equipamentos específicos para o método.
- Outros. Especifique: _____

5.9 Existem padrões primários de referência dos fármacos utilizados para produção?

Não Sim

5.10 Qual (is) a(s) procedência(s) mais freqüentemente utilizada?

- Farmacopéia Brasileira.
- Farmacopéia Americana.
- Farmacopéia Britânica
- Farmacopéia Européia.
- INCQS- Instituto Nacional de Controle de Qualidade e Saúde.
- Outros. Especifique: _____

5.11 Existem padrões secundários?

Não Sim

6. ESTUDOS DE ESTABILIDADE

6.1- Existe um programa de estudo de estabilidade para:

- Produtos a serem registrados
- Produtos a serem comercializados
- Mudança de material de embalagem primário
- Alteração na formulação

6.2- Onde são realizados os estudos de estabilidade?

- Na própria empresa
- Por terceiros

6.3 Existe um sistema de acompanhamento que permita verificar se estão sendo cumpridas as condições de armazenamento, e se o produto mantém sua qualidade durante seu prazo de validade?

Não Sim

7. REGISTRO DE MEDICAMENTOS

7.1 A empresa tem apresentando notificação da fabricação de lotes-piloto à ANVISA?

Não Sim

7.2 Quais as principais dificuldades na definição e produção de lotes-piloto?

- () Nenhuma
- () Quantidade de matéria-prima utilizada.
- () Custo elevado da matéria-prima utilizada.
- () Outros. Especifique: _____

7.3 Conforme prevê a nova regulamentação para a produção de medicamentos, a empresa tem indicado quantos fabricantes de fármaco para o medicamento objeto de registro?

- () 1
- () 2
- () 3

7.4 Tem havido necessidade de novas indicações de fabricantes de fármacos?

- () Não
- () Sim

7.5 Se respondeu afirmativamente à questão 7.4, quais os motivos que levaram a novas indicações?

- () Dificuldades em adquirir dos fornecedores inicialmente indicados
- () Custo
- () Mudança de especificações da empresa
- () Mudança das especificações do fornecedor
- () Desabastecimento
- () Outros. Especifique: _____

7.6 Existem dificuldades no fornecimento da documentação do fármaco pelos fornecedores?

- () Não
- () Sim

7.7 Indique (numere por ordem de importância- 1-mais importante; 9-menos importante) as principais dificuldades observadas nas exigências documentais relativas ao fármaco que deverão ser apresentadas pelo fornecedor à empresa produtora de medicamentos.

- () Dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação do fármaco.
- () Rota de síntese, com a descrição das moléculas intermediárias e seus nomes químicos.
- () Descrição das especificações do fabricante.
- () Identificação e métodos analíticos utilizados pelo fabricante.
- () Quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco.
- () Relação dos solventes utilizados no processo , no caso de fármacos que apresentam quiralidade, proporção de estereoisômeros que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento.
- () Informações e determinação dos prováveis polimorfos e a metodologia analítica para fármacos que apresentem polimorfismos.
- () Validação do método analítico, no caso de fármacos não-descritos em compêndios oficiais.
- () Especificação do fabricante do fármaco utilizado na produção do medicamento submetido ao estudo de equivalência farmacêutica e bioequivalência quando aplicável.

7.8 Quais foram as alterações realizadas pela empresa nos medicamentos registrados após a concessão do registro.

- () Alteração de rotulagem
- () Alteração de prazo de validade
- () Alteração nos cuidados de conservação
- () Alteração na rota de síntese do fármaco
- () Alteração de fabricante do fármaco
- () Alteração do local de fabricação
- () Alteração por modificação de excipiente
- () Alteração no processo de fabricação do medicamento
- () Alteração no tamanho do lote
- () Alteração de equipamentos utilizados
- () Inclusão de nova apresentação comercial
- () Inclusão de novo acondicionamento
- () Inclusão de nova concentração já aprovada no País
- () Inclusão de fabricante do fármaco

segue na próxima página

- Inclusão de tamanho de lote
- Suspensão temporária de fabricação
- Reativação da fabricação de medicamento
- Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedi
- Cancelamento de registro do medicamento a pedido

7.8.1 Quais foram as 8 (oito) alterações mais frequentes realizadas pela empresa nos medicamentos registrados após a concessão do registro.

- Alteração de rotulagem
- Alteração de prazo de validade
- Alteração nos cuidados de conservação
- Alteração na rota de síntese do fármaco
- Alteração de fabricante do fármaco
- Alteração do local de fabricação
- Alteração por modificação de excipiente
- Alteração no processo de fabricação do medicamento
- Alteração no tamanho do lote
- Alteração de equipamentos utilizados
- Inclusão de nova apresentação comercial
- Inclusão de novo acondicionamento
- Inclusão de nova concentração já aprovada no País
- Inclusão de fabricante do fármaco
- Inclusão de tamanho de lote
- Suspensão temporária de fabricação
- Reativação da fabricação de medicamento
- Cancelamento de registro da apresentação do medicamento a pedi
- Cancelamento de registro do medicamento a pedido

7.9 A empresa já deu início a algum estudo de biodisponibilidade relativa?

- Não
- Sim

7.10 Em qual país?

- Brasil
- Índia
- EUA
- Outros. Especifique: _____

7.11 Quanto tempo foi necessário, em média, para obter os resultados dos estudos realizados no Brasil?

- < 3 meses
- 3 a 4 meses
- 4 a 5 meses
- 5 a 6 meses
- 6 a 7 meses
- 7 a 8 meses
- > 8 meses

7.12- A empresa já apresentou resultado desse estudo à ANVISA?

- Não
- Sim

7.12.1 Foi solicitada a apresentar novo estudo de biodisponibilidade?

- Não
- Sim

Por quê? _____

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1. Na sua opinião, a política de medicamentos genéricos melhorou a qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado brasileiro?

() Não () Sim

Por que? _____

8.2 Relacione três motivos favoráveis à política de medicamentos genéricos.

8.3 Relacione três motivos desfavoráveis à política de medicamentos genéricos.

8.4 Acredita que os laboratórios oficiais possam produzir medicamentos genéricos? Por que?

8.5 Relacione três motivos que favorecem a produção de medicamentos genéricos pelos laboratórios oficiais.

—

8.6 Relacione três motivos desfavoráveis à produção de medicamentos genéricos pelos laboratórios oficiais.

8.7 Na sua opinião, que medidas deveriam ser adotadas pelo Ministério da Saúde para possibilitar/favorecer a produção de medicamentos genéricos pelos Laboratórios Oficiais?

Observações que julgar pertinentes:
