

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CONTROLE DA QUALIDADE DE
PRODUTOS, AMBIENTES E SERVIÇOS VINCULADOS À VIGILÂNCIA
SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

Joyce Alves da Silva

**FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA:
MONOGRAFIAS DE ANÁLISE NA FARMACOPEIA BRASILEIRA E O IMPACTO
NA SAÚDE PÚBLICA**

Rio de Janeiro

2013

Joyce Alves da Silva

**FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA:
MONOGRAFIAS DE ANÁLISE NA FARMACOPEIA BRASILEIRA E O IMPACTO
NA SAÚDE PÚBLICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Especialização em Controle de Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Orientadora: Katia Christina Leandro

Rio de Janeiro

2013

Catálogo na fonte
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Biblioteca

Silva, Joyce Alves da

Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada: monografias de análise na farmacopeia brasileira e o impacto na saúde pública / Joyce Alves da Silva.- Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2013.

46 f. : il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Sanitária) - Curso de Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

Orientadora: Katia Christina Leandro

1. Farmacopeia Brasileira. 2. Medicamentos Essenciais. 3. Preparações de Ação Retardada. I. Título

Joyce Alves da Silva

**FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA:
MONOGRAFIAS DE ANÁLISE NA FARMACOPEIA BRASILEIRA E O IMPACTO
NA SAÚDE PÚBLICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Especialização em Controle de Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título de Especialista em Vigilância Sanitária.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Michele Feitoza Silva (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/ Fiocruz

Amanda da Silva Rio (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/ Fiocruz

Letícia Kagele Lignani (Mestre)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/ Fiocruz

Katia Christina Leandro (Doutora) - Orientadora
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - INCQS/ Fiocruz

A amiga inesquecível e dona do maior sorriso de todos Cristiane Bispo Jesus da Costa

(in memoriam)

AGRADECIMENTOS

A Deus por absolutamente tudo.

A minha família por tudo.

Aos meus amigos por quase tudo.

A coordenação de Fármacos e Farmácia e a Pró-reitora de pesquisa da UEZO pela possibilidade de realizar o curso.

Aos professores e coordenadores do curso de Especialização pelos ensinamentos.

Aos colegas de turma pela troca de experiências.

As secretárias da pós graduação pela paciência.

A Professora Kátia Christina Leandro pela confiança e incentivo.

“Se você não tentar fazer algo além do que
você já domina, você nunca vai crescer.”

(Ralph Emerson)

RESUMO

A garantia da segurança, eficácia e qualidade de um medicamento é responsabilidade da empresa detentora do seu registro, porém o componente laboratorial de vigilância sanitária a fim de reduzir os riscos oferecidos por estes efetua diferentes modalidades de análise. Para tal, deve ser escolhida monografia padronizada, preferencialmente, na Farmacopeia Brasileira e em caso de ausência nesta, é permitida a utilização de códigos internacionais preconizados pela RDC 37 em 06 de julho de 2009. A constante necessidade de recorrer a códigos internacionais ou ao desenvolvimento e posterior validação de monografias para o controle da qualidade dos diversos produtos inovadores, que são colocados anualmente no mercado brasileiro, pode ser o reflexo da situação tecnológica do país, além de gerar interpretação errônea de resultados e lacunas para questionamento jurídico. Desta forma, a proposta do trabalho foi avaliar o código nacional quanto à presença de monografias para a avaliação da qualidade dos medicamentos. Foi escolhido como objeto de pesquisa os medicamentos sólidos orais de liberação modificada por apresentarem inúmeras vantagens farmacocinéticas quando comparados aos de liberação imediata, além de exigirem maiores conhecimentos farmacotécnicos e analíticos para a garantia de sua qualidade. Para tal foi realizado levantamento na Rename da presença dessa forma farmacêutica e posteriormente a existência de monografia de análise para estes, na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB5) e nos códigos internacionais. A Rename 2012 possui 810 medicamentos, dentre os quais 97,8% são de liberação imediata e apenas 2,2% de liberação modificada. A FB 5 não apresenta monografia de análise para nenhum desses medicamentos de liberação modificada e dentre os códigos internacionais consultados apenas a United States Pharmacopeial (USP) e a Farmacopeia Britânica apresentam monografias de análise para os medicamentos em questão. A USP apresenta monografia para o dinitrato de isossorbida, o succinato de metropolol e para morfina, enquanto a farmacopeia Britânica apresenta metodologia somente para a morfina. Os resultados encontrados mostram que embora muitos esforços estejam sendo realizados pela Anvisa no sentido de prover a qualidade do código nacional, este, assim com as demais farmacopeias consultadas estão distante de suprir a carência nacional, havendo necessidade da comunidade científica participar de forma mais efetiva na elaboração de metodologias que garantam a qualidade dos medicamentos consumidos no país.

PALAVRAS CHAVE: farmacopeia brasileira, monografia de análise, formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada, Rename.

ABSTRACT

Ensuring the safety, efficacy and quality of a product is the responsibility of the company holding your registry, but the laboratory component of health surveillance to reduce the risks posed by these effects different types of analysis. To this end, standardized monograph should be chosen, preferably, in the Brazilian Pharmacopoeia and in case of absence on this, the use of international codes recommended by the RDC on 37 July 6, 2009 is allowed. The constant need for international codes or development and subsequent validation of monographs for quality control of various innovative products, which are placed annually in the Brazilian market, may reflect the technological state of the country, besides generating misinterpretation of results and gaps to legal challenge. Thus, the purpose of this study was to evaluate the national code for the presence of monographs for the evaluation of drug quality. Was chosen as a research oral modified release solid drugs, for they present numerous pharmacokinetic advantages when compared to immediate release, and require greater pharmacotechnical and analytical expertise to guarantee its quality. For this survey was carried out in the presence Rename this pharmaceutical form and subsequently the existence of monograph review for these, the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition of the international codes. The Rename 2012 has 810 drugs, of which 97.8% are of immediate release and only 2.2% of modified release. The FB 5 not present monograph review for any of these drugs modified release and among the international codes consulted only USP and British Pharmacopoeia monographs analysis for drugs in question. The USP monograph presents the isosorbide dinitrate, metoprolol succinate and morphine as the British Pharmacopoeia method has only morphine. The results show that although many efforts are being made by ANVISA in order to provide the quality of national code, this thus consulted with other pharmacopoeias are far from meeting the national need, no need to participate in the scientific community were more effective in development of methodologies to ensure the quality of medicines consumed in the country.

KEYWORDS: Brazilian Pharmacopoeia, monograph analyzes, solid oral modified release dosage forms, Rename.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Perfil de liberação das diferentes formas farmacêuticas sólidas orais	8
Figura 2: Mecanismos de liberação de fármacos dos sistemas de liberação modificada	9
Gráfico 1: Formas farmacêuticas encontradas na Rename 2012	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Medicamentos sólidos orais de liberação modificada encontrados na Rename 2012	18
Tabela 2:	Monografia para FFSOLM presentes na Rename 2012 na FB 5	22
Tabela 3:	Comparativo compêndios internacionais e FB 5	25
Tabela 4:	Resumo do quantitativo de monografia para FFSOLM nos compêndios oficialmente aceitos no país	26

SIGLAS E ABREVIATURAS

RMB	Relação Nacional de Medicamentos Básicos
MS	Ministério da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
DCB	Denominação Comum Brasileira
PNM	Política Nacional de Medicamentos
BPF	Boas Práticas de Fabricação
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
USP	United States Pharmacopeial
NF	National Formulary
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
NOB	Norma Operacional Básica
Notivisa	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
LVS	Rede Nacional de Laboratórios de Visa
Visa	Vigilância Sanitária
Lacen	Laboratório Central de Saúde Pública
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde

Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
CEME	Central de Medicamentos
FB	Farmacopeia Brasileira
SQR	Substância Química de Referência
FATEC	Fundação de Apoio à Tecnologia e Ciência
FFSOLM	Formas Farmacêutica Sólidas Orais de Liberação Modificada
LFO	Laboratório Farmacêutico Oficial
RBPPM	Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos
FURP	Fundação para o Remédio Popular
LAQFex	Laboratório Químico Farmacêutico do Exército
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
FFSOLI	Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	VIGILÂNCIA SANITÁRIA E QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS.....	13
1.2	COMPÊNDIO OFICIAL NO CONTROLE DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS.....	16
1.3	A FARMACOPEIA BRASILEIRA	18
1.4	A FARMACOPEIA AMERICANA	20
1.5	FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	20
1.6	RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS	23
2	JUSTIFICATIVA	26
3	OBJETIVOS	27
3.1	OBJETIVO GERAL	27
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4	METODOLOGIA	15
4.1	LEVANTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA RENAME	28
4.2	LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NA FB 5 DOS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME	28
4.3	LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NOS COMPÊNDIOS INTERNACIONAIS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME	28
4.4	COMPARAÇÃO DO COMPÊNDIO BRASILEIRO COM OS INTERNACIONAIS QUANTO A PRESENÇA DE MONOGRAFIAS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME.....	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1	LEVANTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA RENAME	30
5.2	LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NA FB 5 PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME	34
5.3	LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NOS COMPÊNDIOS INTERNACIONAIS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME	37
5.4	COMPARAÇÃO DO COMPÊNDIO BRASILEIRO COM OS INTERNACIONAIS QUANTO A PRESENÇA DE MONOGRAFIAS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME.....	39
6	CONCLUSÃO	43
	REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 VIGILÂNCIA SANITÁRIA E QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS

No Brasil, o acesso à saúde está garantido na constituição como um direito fundamental. Além de direito é considerado como dever do Estado, cabendo a este organizar o Sistema Único de Saúde (SUS), formular e programar ações que assegurem o acesso da população aos serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde (SANTOS *et al.*, 2011).

Uma das principais funções do Estado democrático moderno é proteger e promover a saúde e o bem-estar dos cidadãos, zelar pelos interesses coletivos, intervir nas atividades de particulares, disciplinando-as à medida que oferecem risco à saúde pública. Coerente com essa função surgiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) que compreende o conjunto de ações de Vigilância Sanitária executado por instituições da Administração Pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, que exerçam atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de Vigilância Sanitária. Dentro deste conceito foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa, que é uma autarquia especial com independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes autonomia financeira e vinculada ao Ministério da Saúde através de um contrato de gestão, caracterizada pela descentralização político-administrativa das suas ações e serviços (ROZENFELD, 2000). Antes da criação da Anvisa pela Lei Federal nº 9.782 de 1999, as ações de vigilância sanitária eram segmentadas e subordinadas a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (GEORGE *et al.*, 2011), porém a Lei nº 8.080 de 1990 inseriu um novo ordenamento para enfrentar o risco que abrangeu a revisão de todas as etapas da intervenção da Vigilância Sanitária, desde o registro até o consumo.

A Anvisa adquiriu desde sua criação uma política ampla de saúde, na qual a atuação da Vigilância Sanitária não se restringe ao controle sanitário sobre produtos, serviços e ambientes de saúde, mas a promover a integração entre as áreas de desenvolvimento, pesquisa e capacitação de recursos, tendo como foco o controle social. Ações como o Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos, criado em 2004, que visava o monitoramento da qualidade dos

medicamentos consumidos pela população, o Projeto Farmácias Notificadoras, criado em 2005, que objetivava ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de queixas técnicas e efeitos adversos, o projeto EducAnvisa, criado em 2005, que buscava desenvolver ações e estratégias de educação e comunicação em saúde para atingir os mais diversos segmentos da sociedade, o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), utilizado para captar e gerenciar as notificações de eventos adversos e queixas técnicas de todas as áreas do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), bem como o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), criado em 2007, que visava a cobertura das ações de vigilância sanitária no controle e na fiscalização das substâncias e dos medicamentos sujeitos ao controle especial são exemplos da política adotada (SANTOS *et al.*, 2011).

O Código de Defesa do Consumidor instituído a partir da Lei nº 8.079 de 1990 reforçou as conquistas sociais iniciadas com a constituição de 1988, pois entre suas determinações está a garantia à proteção a saúde do consumidor contra os riscos do consumo de produtos considerados nocivos. A partir de então ficou claro o entendimento de que a qualidade e o risco são de responsabilidade principalmente do detentor e que ao Estado cabe o papel regulamentador (ROZENFELD, 2000).

Na área de medicamentos a estrutura de regulação sanitária envolve leis, agência regulatória, esquemas de avaliações, laboratórios de controle de qualidade e centros de informação. O Laboratório de Saúde Pública constitui um instrumento que produz informação relevante, que permite analisar o produto em si e os efeitos do seu uso na saúde de indivíduos e grupos da população. É imprescindível a uma vigilância ativa e permite cumprir a legislação que estabelece a obrigatoriedade de análises fiscais periódicas de produtos colocados no mercado. Essas análises são eminentemente preventivas para avaliar a qualidade dos produtos e, fundamentais para elucidar suspeita, diminuir dúvidas, estabelecer relações de causalidade e identificar agentes de danos à saúde (COSTA, 2009). É considerado um dos mais críticos do SNVS, reforçado após a criação da Lei nº 6.437 de 1977 que instruiu processo administrativo dos produtos sujeitos a Visa, remetendo a apuração de agravos à saúde e apreensão de amostras para avaliação laboratorial.

A lei ainda determina os critérios que os laboratórios devem utilizar para avaliar a qualidade mínima dos produtos vinculados à saúde e a Portaria nº 2.031 de

2004 estabelece que as unidades integrantes da Rede Nacional de Laboratórios de Visa (LVS) devem realizar análises vinculadas às funções do SNVS em produtos de interesse à saúde. Atualmente essa rede é composta por 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), um em cada estado e um no Distrito Federal. Ao nível federal, embora, não referido na Portaria, há o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS/Fiocruz) (ROZENFELD, 2000). Historicamente pertence ao escopo dos Lacens a análise de alimentos vinculados à vigilância epidemiológica, portanto, há pouca cultura institucional para a realização das análises previstas na legislação sanitária para medicamentos. Estudos apontam a falta de entrosamento entre as Visas locais (municipais e estaduais) , falta de padrões analíticos, métodos analíticos insuficientes ou inexistentes, falta de equipamentos e de pessoal capacitado como fatores dificultantes para a atuação, mas consideram que a interferência do fator tempo para ações regulares é indiscutível (SILVA *et al*, 2010).

Ainda segundo Silva *et al.* (2010) a ênfase das discussões realizadas sobre o componente laboratorial é o número de amostras analisadas, sem entrar no mérito de suas complexidades analíticas, da disponibilidade ou não de metodologia nas farmacopeias, portanto, a reflexão sobre os laboratórios de vigilância sanitária deve ir além da função analítica de verificação de conformidade dos medicamentos. O componente laboratorial é parte do sistema e ao coletar as informações deve interagir com os outros componentes, no sentido de aprimorar a capacidade do órgão regulador em identificar fontes de agravos à saúde da população, incluindo a capacidade de apontar limitantes que dificultam sua atuação. Um exemplo disso é o Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos, Provede, criado em 2004 que objetivou avaliar a qualidade dos medicamentos distribuídos à população brasileira por meio de análises fiscais. Neste programa, uma das justificativas mais citadas é a inexistência de metodologia oficial para a maioria das associações medicamentosas.

1.2 COMPÊNDIO OFICIAL NO CONTROLE DA QUALIDADE DOS MEDICAMENTOS

A utilização de produtos com finalidade curativa é antiga e evoluiu com a

história. O registro da especificação dos insumos e técnicas utilizadas em preparação era inicialmente feito de forma oral e foi evoluindo até ser realizada em livros, denominados farmacopeias. Estas tinham por finalidade documentar o conhecimento popular sobre as matérias-primas, as fórmulas, as indicações e as posologias dos fármacos. Desta forma a tendência à padronização relacionada aos medicamentos sua utilização e seu controle é remota (VEIGA, 2008).

O conjunto de normas aplicadas à avaliação analítica é denominado "monografia oficial" e tem como objetivo estabelecer padrões para a tomada de decisão quanto a aceitação ou a recusa de produtos. A monografia oficial é específica para determinada substância ou produto a ser analisado independentemente do fabricante. Apesar da ciência que garantir a qualidade do produto é função do fabricante do e não do Estado, a Lei nº 6.360 de 1976 determina que para efeitos de fiscalização sanitária, os ensaios destinados à verificação da eficiência da fórmula sejam realizados em consonância com as normas fixadas pelo Ministério da Saúde. Determina também que a avaliação analítica deve seguir normas que estabeleçam a qualidade presumida no registro (VEIGA, 2008).

Segundo a Farmacopeia Brasileira quinta edição, "controle de qualidade é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos que satisfaçam às normas de identidade, teor, pureza e inocuidade". Atrelado aos avanços tecnológico e científico, o ramo farmacêutico estabeleceu padrões uniformes para assegurar a qualidade dos medicamentos produzidos. Assim, o desenvolvimento e publicação de monografias e livros de referência com especificações foram inevitáveis. Essa é a origem das farmacopeias ou formulários. O vocábulo farmacopeia provém da aglutinação de dois termos gregos, a saber, $\varphi\alpha\rho\mu\alpha\kappa\omicron\nu$ = medicamento ou veneno, e $\pi\omicron\iota\omicron\zeta$ = fabricante e fabricação. As farmacopeias constituem códigos farmacêuticos oficiais ou oficialmente adotados, nos quais se estabelecem a identificação, os padrões de qualidade e os métodos de análise dos fármacos em uso. Criados no século III, os primeiros compêndios eram de caráter regional, pois os fármacos eram provenientes de órgãos de animais, minerais e da flora local e nativa. Atualmente, não se limitam ao estabelecimento de especificações e englobam certificação de padrões de

referência, formulários nacionais, formação e aperfeiçoamento de recursos humanos na área de controle de qualidade (cursos de atualização e aperfeiçoamento) e apoio à pesquisa científica e tecnológica (VEIGA, 2008).

Não há obrigatoriedade de que cada país elabore seu próprio código, pois a adoção de referências estrangeiras é permitida. A Anvisa publicou em 06 de julho de 2009 a RDC 37 que trata da utilização de compêndios internacionais. Nesta resolução estão citadas as farmacopeias Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (OMS), Japonesa, Mexicana e a Portuguesa, em suas últimas edições como alternativa à ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopeia Brasileira. No entanto, a dependência do país de códigos internacionais é diretamente proporcional aos seus avanços na área de ciência e da tecnologia. É inegável também o quanto uma farmacopeia é considerada como um assunto de segurança nacional, por assegurar a qualidade dos medicamentos utilizados pela população e garantir a autonomia nesse assunto.

1.3 A FARMACOPEIA BRASILEIRA

Algumas farmacopeias internacionais foram utilizadas no Brasil até instituição de uma nacional, quando começou a haver necessidade de desenvolver metodologias para determinação da identidade e integridade dos produtos. A farmacopeia brasileira serviu como referência internacional para fitoterápicos, pois classificava as drogas pelo nome científico, nome em latim, família, parte utilizada da planta, as características farmacognósticas, macroscópicas e microscópicas, além dos ensaios de pureza, de substâncias marcadoras e empregos oficiais. Para as drogas de origem sintética a farmacopeia brasileira seguiu as especificações internacionais e não apresentou diferencial. Até os dias de hoje pouca inovação é percebida no código oficial nacional, mas o aumento da escala de produção, os processos de vigilância e as tragédias relacionadas ao uso de medicamentos despertaram na sociedade a necessidade de regulamentar e controlar os produtos cosméticos, correlatos, dietéticos e saneantes (ROZENFELD, 2000).

O Brasil atualmente está na quinta edição de seu código oficial. Estaria na sua décima sétima edição, caso as determinações dos decretos e resoluções que indicavam revisões a cada cinco anos, tivessem sido seguidas. Até a independência, em 1822, usava no Brasil a farmacopeia portuguesa publicada em 1794 a partir de então, mesmo emancipado, o país continuou a usá-la até 1837, quando por influência do positivismo foi adotado o uso da farmacopeia francesa. O uso passou a ser obrigatório em 1851, com o Decreto 828, que no artigo 45 mencionava " ... *para preparação dos remédios officinaes seguir-se-a a pharmacopeia franceza, até que seja composta uma pharmacopeia brasiliense...*" (ROZENFELD, 2000).

Mesmo após a independência política, o Brasil permaneceu utilizando como código farmacêutico oficial a Farmacopeia Geral para o Reino e domínios de Portugal. Em 1882, o Decreto nº 8.387 estabeleceu o código francês como farmacopeia oficial do Brasil, porém um código redigido para um país tão diferente quanto a França é do Brasil não poderia atender por completo as necessidades brasileiras, dando origem a questionamento dos profissionais da época o que culminou na primeira edição do Código Nacional. Somente em 1929 foi lançada a primeira edição da Farmacopeia Brasileira. A segunda e a terceira edições são de 1959 e 1976, respectivamente. A quarta edição teve início em 1988 e foi publicada em seis fascículos, nos anos de 1996, 2000, 2001, 2002, 2003 e 2005. Sendo assim, os quase 100 anos da farmacopeia brasileira são o retrato de um ciclo no que se refere aos avanços científicos e tecnológicos na área farmacêutica.

A Farmacopeia Brasileira (FB) atualmente é elaborada pela Comissão Permanente de Revisão da Farmacopeia Brasileira (CPRFB) que é uma comissão oficial nomeada pela Anvisa. O processo completo de revisão e introdução de monografias na farmacopeia tem o objetivo de incentivar o desenvolvimento técnico e científico da área. A introdução de monografias é realizada por uma subcomissão, composta por um membro da CPRFB e por um órgão oficial de controle de qualidade ou uma indústria farmacêutica. A metodologia é colocada em consulta pública por um período de três meses e após esse período é enviada à apreciação e oficialização pela Anvisa. A CPRFB possui subcomissões em áreas específicas de conhecimento com a finalidade de elaborar trabalhos direcionados. Dessa maneira, a Subcomissão de Homeopatia é responsável pela elaboração da farmacopeia Homeopática Brasileira; a Subcomissão do Formulário Nacional pela elaboração do

Formulário Nacional; a Subcomissão de Imunobiológicos pela elaboração de monografias de soros, vacinas e os demais produtos imunobiológicos e a Subcomissão de Material de Referência pela elaboração das Substâncias Químicas de Referência (SQR).

Como não possui laboratórios, sede própria e orçamento específico, os trabalhos de pesquisa, elaboração, validação e certificação de produtos são realizados nos laboratórios em que os membros participantes da CPRFB trabalham. Desta forma, as atividades da farmacopeia são realizadas colaborativamente nas universidades, tanto públicas quanto privadas, nos órgãos oficiais de controle de qualidade de medicamentos e nas indústrias farmoquímicas e farmacêuticas. O recurso financeiro da farmacopeia é proveniente da Anvisa, a verba é repassada em decorrência de projetos, por intermédio da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), geridos pela Fundação de Apoio à Tecnologia e a Ciência (FATEC) (Fenafar, 2013).

A farmacopeia, além de estabelecer requisitos mínimos para a fabricação e o controle da qualidade de insumos e especialidades farmacêuticas utilizadas no Brasil, serve como instrumento para as ações de vigilância sanitária, como registro, fiscalização e análise fiscal, portanto, deve ser constantemente revisada e atualizada a fim de acompanhar a velocidade com que novos fármacos e formulações são lançados no mercado (AULTON, 2005).

1.4 A FARMACOPEIA AMERICANA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde existem mais de cinquenta farmacopeias no mundo. Dentre estas, a Farmacopeia Americana, *United States Pharmacopeia* (USP) é a mais consultada. A primeira USP foi publicada em 15 de dezembro de 1820, em inglês e latim (língua internacional dos médicos), por uma convenção que antes de aprová-la adotou resoluções e normas que determinavam uma revisão a cada dez anos. Após as oito revisões iniciais e constante introdução de novos fármacos, o prazo de revisão foi reduzido a metade e foram adotadas publicações periódicas de suplementos. Além da USP, existe o *National Formulary* (NF) que surgiu como protesto a publicação da farmacopeia que não admitia

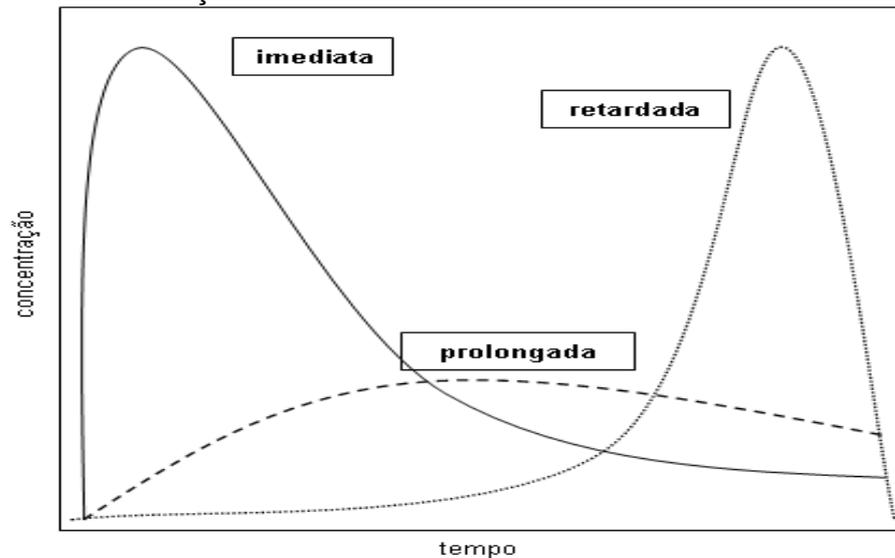
fármacos e formulações de uso popular entre suas monografias. Em 1975, a *United States Pharmacopeial Convention Inc* comprou o NF, unificando o compêndio oficial e fornecendo mecanismos para elaboração de um compêndio nacional unificado.

A *United States Pharmacopeial Convention* é constituída por delegados que representam institutos educacionais, organizações científicas, profissionais, órgãos governamentais, organizações e comissões internacionais. Dentre os especialistas da comissão, pelo menos dois dos sete membros são representantes das ciências médicas, dois das ciências farmacêuticas e um da sociedade (AULTON, 2005).

1.5 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Nos últimos 40 anos uma significativa expansão no mercado de fármacos inovadores pode ser percebida, notadamente através da difusão de sistemas de liberação modificada de fármacos. As formas farmacêuticas de liberação imediata ou convencional são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração. Alguns fármacos são inerentemente de longa duração, exigindo apenas a administração de uma dose diária para manter os níveis plasmáticos adequados e o efeito terapêutico necessário. Entretanto Apresentam problemas quanto à flutuação das concentrações plasmáticas, que ocasionam pico e vales de concentração sanguínea que não contemplam a faixa terapêutica, e possibilidade de o paciente não colaborar com o tratamento, em função das inúmeras doses requeridas para manutenção da concentração longo do tratamento. As formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada (FFSOLM) apresentam como principal vantagem reduzir a o número de doses/dia, aumentar a efetividade através da liberação do fármaco em sítios específicos e reduzir a dose requerida, promovendo conseqüente uniformidade da liberação, maior adesão ao tratamento pela redução na frequência de administração ou intensidade de efeitos adversos, modificação no fluxo, tempo e/ou o sítio de liberação do fármaco, utilização de menor dose total, menor risco de acúmulo nos casos de uso crônico, redução de flutuação nos níveis plasmáticos e aumento na biodisponibilidade de alguns fármacos, como pode ser visto na figura 1. (RODRIGUES & SILVA, 2005).

Figura 1: Perfil de liberação das formas farmacêuticas sólidas orais



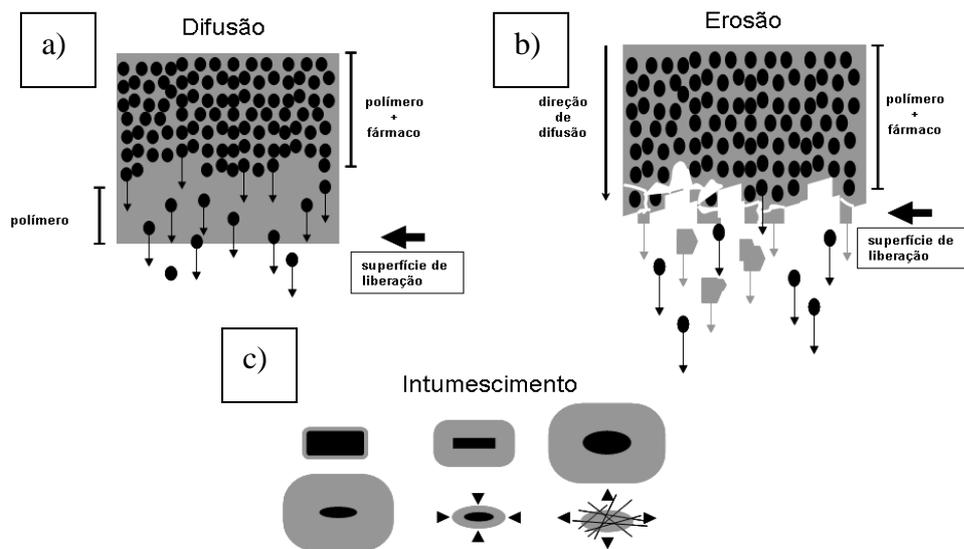
Adaptado de: MANADAS *et al.*, 2002

As referências nacionais não apresentam conceito uniforme sobre a classificação das formas farmacêuticas sólidas quanto a forma de liberação do fármaco. A FB5 classifica em quatro tipos: formas farmacêuticas de liberação imediata, prolongada, retardada e modificada, sendo a última classificação para formas que não se encaixam nos conceitos de liberação retardada e prolongada de fármaco, enquanto a Resolução RDC nº. 31 de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, as classificam em dois tipos: imediata e modificada, sendo a última de liberação retardada e prolongada. Os conceitos são semelhantes e para o desenvolvimento do trabalho o mais adequado é a definição da Anvisa, na qual todo medicamento que não libera livremente seu conteúdo no organismo após administração é classificado como de liberação modificada.

Essas formulações utilizam uma “barreira” química ou física para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção. Muitas técnicas de obtenção têm sido utilizadas na formação desta barreira nas formas farmacêuticas sólida, dentre elas estão as membranas poliméricas ou combinação de materiais como lipídios, ceras, gomas e maltodextrinas, argila, quitosana (AGUZZI *et al.*, 2006). Quando em contato com o fluido biológico, estas estruturas matriciais podem manter-se constantes ao longo de todo o processo ou sofrer alterações. Os mecanismos envolvidos neste fenômeno são caracterizados como difusão, intumescimento (*swelling*) e erosão da matriz. Além disso, pode ocorrer a

combinação de dois ou mais desses processos o que aumenta a complexidade do mecanismo de liberação e requer um instrumento de análise específico para o controle da qualidade deste tipo de medicamento, ilustrados na figura 2 (SIEPMANN *et al.*, 2006).

Figura 2: Mecanismos de liberação de fármacos dos sistemas de liberação modificada.



Adaptado de: MANADAS *et al.*, 2002

a) Difusão b) Erosão da matriz c) Intumescimento (*swelling*)

Contudo, formas farmacêuticas de liberação modificada apresentam algumas limitações potenciais, como retardo no início da ação do fármaco, possibilidade de “dose dumping”, aumento potencial para metabolismo de primeira passagem, grande dependência do tempo de residência no trato gastrointestinal, menor possibilidade de precisão no ajuste da dose, maior custo por unidade de dose quando comparado com medicamentos de liberação convencionais e restrição quanto as características do fármaco candidato a esse tipo de formulação. Estes fatores requerem condições de ensaio criteriosas e orientadas no sentido do alcance do máximo poder discriminatório dos métodos de análise (AGUZZI *et al.*, 2006).

Percebe-se a necessidade de desenvolver metodologias analíticas que possam prever de forma eficaz o comportamento *in vivo* dessas formas farmacêuticas, levando em conta não só a redução dos custos e trabalho

necessários, mas também o número e tamanho dos estudos clínicos requeridos para definição de especificações e um controle de qualidade confiável. A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de se obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade pretendidos. As inovações tecnológicas aplicadas ao desenvolvimento de formulações com perfis de liberação modificada justificam a necessidade da existência em compêndios de monografias com especificações e critérios de aceitação adequados, com o objetivo de se manter a credibilidade e validade das análises (MANADAS, *et. al.*, 2002).

1.6 RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

O Ministério da Saúde é responsável pela publicação da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), lista que contempla os medicamentos considerados essenciais para tratar as doenças mais comuns na população. É aceito como um meio de promover a igualdade na saúde (COELHO H.L. *et al.*, 2013).

Na contramão do que recomenda a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Rename não constitui uma lista de medicamentos obrigatória. Os gestores baseiam-se na relação para organizar as listas de medicamentos dos estados e municípios, de acordo com os perfis epidemiológicos das diferentes regiões. Essa variedade dá origem a diferentes listas nas três esferas de governo e acaba dificultando o acesso. Entretanto, apesar dessa dificuldade, a adoção da política é extremamente relevante, pois se espera um efeito indutor sobre a indústria farmacêutica, visto que o setor público é um dos grandes compradores e a difusão do uso racional, pois os medicamentos da Rename são selecionados com base na eficácia, segurança e análise de custo-efetividade (VIEIRA, 2010).

O Brasil elabora listas de medicamentos considerados essenciais desde 1964, quando foi criada a denominada Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias para o uso Farmacêutico Humano e Veterinário, Decreto nº 53.612 de 1964, antes da recomendação da OMS em 1977. Apesar de antecipada, houve descontinuidade das políticas públicas nas décadas posteriores, o que resultou em longo período no qual a lista ficou sem revisão, fato que justifica o atraso no processo de consolidação do conceito de medicamento essencial entre

gestores, profissionais de saúde e usuários (DAL PIZOL *et al.*,2010). Algumas medidas neste sentido foram tomadas pelo governo dentre elas a promulgação da Lei nº 5.991 de 1973, regulamentada pelo Decreto nº 74.170 de 1974, que dispunha sobre o controle sanitário de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a Lei nº 6.360 de 1976 regulamentada pelo Decreto nº 79.094 de 1977, que dispunha sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos cosméticos, saneantes e outros produtos e a criação da Central de Medicamentos (CEME), por meio do Decreto nº 68.806 de 1971, considerada a primeira grande ação do governo brasileiro quanto ao planejamento, organização e aquisição de medicamentos de maneira centralizada para todo o país. Houve ainda a criação do Plano Diretor de Medicamentos a partir do Decreto nº 72.552 de 1973, que adotou medidas de racionalização da área de medicamentos mediante o Sistema Oficial de Produção de Medicamentos e a criação da Relação Nacional de Medicamentos Básicos (RMB) em 1976, por intermédio da Portaria MPAS/GM 514 de 1976 que após ser aprovada pelo Conselho Diretor da CEME entrou em vigor elencando 300 substâncias, em 535 apresentações e vigorou até 1977 quando foi criada a Rename pela Portaria interministerial MPAS/MS/MEC de 1982 (OLIVEIRA *et al*, 1996).

A Relação Nacional de Medicamentos deveria ter sido atualizada a cada dois anos, mas após sua publicação voltou a ser revisada somente em 1999. Atualmente o Brasil está trabalhando com a Rename 2012 que foi publicada através da Portaria 533 de 2012 do Ministério da Saúde. A lista é inovadora, no que tange a sua abrangência, pois não se limita aos medicamentos da atenção básica, considerados “essenciais” para a população brasileira, inclui medicamentos que tratam de doenças raras e complexas, além de vacinas ou insumos (BRASIL, 2013).

A adoção da relação é prioridade na política farmacêutica, de forma que o Ministério da Saúde mantém comissão permanente que seleciona os medicamentos e atualiza as listas (VIEIRA, 2010). A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) é coordenada pelo Ministério da Saúde e tem participação de representantes da Anvisa e da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), além de especialistas da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), de entidades e associações médicas, comunidades científicas e hospitais de excelência. Esta seleção de medicamentos é feita a partir da análise da eficácia,

efetividade, custo e benefício dos medicamentos e é acompanhada de regras quanto à indicação e uso, permitindo orientar adequadamente a conduta dos profissionais de saúde e garantir a segurança dos pacientes.

O Brasil optou por selecionar os medicamentos não apenas para as doenças mais prevalentes, mas também contempla aqueles indicados para as doenças negligenciadas. Sendo assim, a lista está dividida em Componentes Básicos, Estratégicos, Especializados da Assistência Farmacêutica e em medicamentos de uso hospitalar. São classificados como pertencentes ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica os medicamentos e insumos que tem por finalidade solucionar as patologias mais prevalentes na população; como Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica os medicamentos empregados no tratamento de doenças endêmicas que tenham impacto socioeconômico como tuberculose, hanseníase, meningite, malária, leishmaniose, esquistossomose, filariose, doença de Chagas, DST/Aids, como pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica os medicamentos e tecnologias necessários para garantia da integralidade do tratamento definidos em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) finalmente, como de uso hospitalar, aqueles cuja dispensação é exclusiva aos pacientes nos serviços de saúde (VIEIRA, 2010).

Os critérios de seleção são norteados pelas recomendações da OMS. A seleção dos componentes da lista é feita entre fármacos de mesma classe terapêutica que são analisados através de ensaios clínicos randomizados. São avaliados aspectos farmacocinéticos, como absorção no trato digestivo, facilidade de administração, o tempo de meia vida, fatores que propiciam aumento de intervalo entre as administrações e melhora na adesão ao tratamento. Desta forma, o custo não é fator limitante à incorporação de medicamentos a lista. Na relação, os medicamentos encontram-se listados por suas designações genéricas, Denominação Comum Brasileira (DCB), o que infere ausência de marca ou fabricante. A preferência de escolha é dada a mono fármacos fabricados por múltiplos fabricantes e de fácil armazenamento, desta forma são evitados monopólio e preços excessivos. Associações medicamentosas são aprovadas somente quando comprovados o aumento da eficácia, retardo a resistência microbiana ou vantagens na adesão ao tratamento pelo paciente (GARCIA, 2004).

Segundo a OMS, um terço da população mundial não tem acesso aos medicamentos essenciais. No Brasil, uma parcela representativa da população depende do SUS para aquisição dos medicamentos. Esses dados demonstram a importância da Política Nacional de Medicamentos (PNM), que foi criada a partir da Portaria nº 3.916 de 1998, com a finalidade de se tornar o instrumento norteador de todas as ações de medicamentos no país. A política surgiu na década de 90 impulsionada pela falta de acesso aos medicamentos, pelo aumento da demanda por medicamentos, pela falta de lista nacional atualizada, pela assistência farmacêutica desarticulada e pelo abastecimento irregular. Essa política que tem como objetivo garantir o acesso aos medicamentos considerados essenciais, é definida como um conjunto de ações relacionadas com o medicamento destinadas a apoiar as ações de saúde, incluindo a seleção, programação e aquisição de medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Dentre essas diretrizes destaca-se a adoção da Rename, garantia do acesso a medicamentos a todos que necessitem, nas quantidades e formas farmacêuticas apropriadas e a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, que atualmente fundamenta-se basicamente no cumprimento da regulação (atividades de inspeção e fiscalização), através das quais é realizada verificação regular e sistemática com coordenação em âmbito nacional realizada pela Secretaria de Vigilância através do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) (COSTA, 2011), porém as atividades da Anvisa, nesse sentido, não devem estar restritas a essas duas atividades (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

2. JUSTIFICATIVA

Avaliar a Farmacopeia Brasileira quanto a presença de monografias para os medicamentos de liberação modificada, listados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais comparativamente aos demais códigos aceitos nos países. Considerando que o código é uma referência para ensaios analíticos que evidenciam a segurança e qualidade dos medicamentos consumidos no país,

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Contrastar a Farmacopeia Brasileira 5 e os demais códigos aceitos no país, como alternativa ao compêndio nacional, quanto a presença de monografia para as formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Modificada (FFSOLM) elencadas na Rename.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento dos medicamentos sólidos orais de liberação modificada existentes na Rename 2012;
- Buscar monografia para esses medicamentos na FB 5;
- Investigar a presença de monografia para esses medicamentos nos compêndios internacionais citados na RDC nº 37 de julho de 2009. São eles: Farmacopeia Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (OMS), Japonesa, Mexicana e a Portuguesa, em suas últimas edições;
- Comparar o compêndio brasileiro com os internacionais quanto a presença dessas monografias.

4. METODOLOGIA

4.1 LEVANTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA RENAME

Foi realizado um levantamento na Rename 2012, de todos os medicamentos sólidos orais de liberação modificada. Todos os medicamentos sólidos orais não descritos na lista nacional como de liberação imediata foram classificados como de liberação modificada. Estes foram organizados em uma tabela por ordem alfabética, detalhando a apresentação e a concentração de cada um deles. A tabela serviu como guia para o desenvolvimento do trabalho.

O percentual de medicamentos de liberação convencional e modificada foi ordenado levando em consideração o total de medicamentos da Rename.

4.2 LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NA FB 5 DOS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME

Foi realizado levantamento no volume 2 da Farmacopeia Brasileira quinta. Foi verificada a existência de monografia para cada um dos medicamentos elencados no item anterior. Os medicamentos foram dispostos em tabela dividida em três colunas, uma referente a substância ativa, outra a presença e/ ou ausência de monografia e a terceira a apresentação dos medicamentos.

4.3. LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NOS COMPÊNDIOS INTERNACIONAIS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME

De acordo com a RDC nº 37 de 2009 foi realizada busca nos compêndios internacionais. A pesquisa foi realizada em seis códigos disponíveis na biblioteca do INCQS, pois foram descartados códigos em versão desatualizada. Foi construída uma tabela comparativa.

4.4 COMPARAÇÃO DO COMPÊNDIO BRASILEIRO COM OS INTERNACIONAIS QUANTO A PRESENÇA DE MONOGRAFIAS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME

Foram distribuídas em uma tabela comparativa as monografias encontradas para os medicamentos nas farmacopeias brasileira e internacionais.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

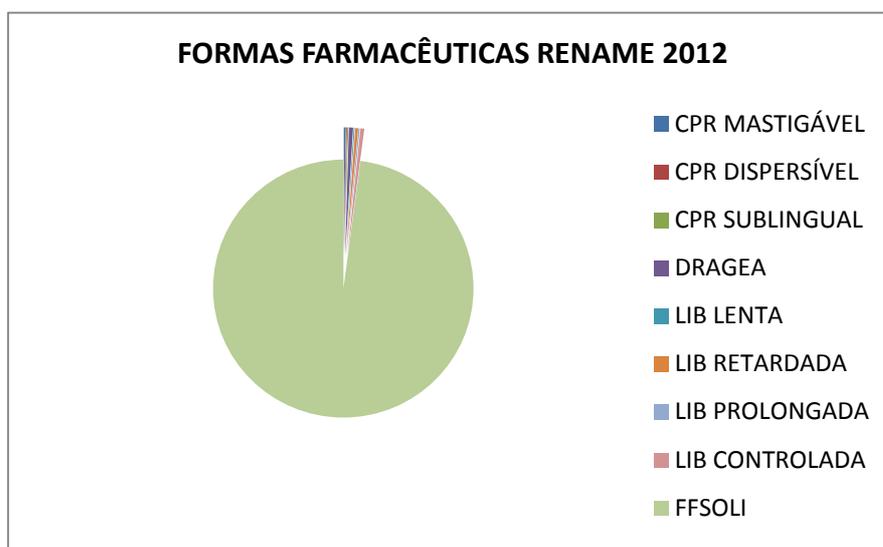
5.1 LEVANTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA RENAME

A RENAME 2012 possui 810 medicamentos. A grande diferença desta para a anterior, de 2010, é a inclusão de medicamentos alopáticos, como a Finasterida e a Doxazosina, indicados para o tratamento da hiperplasia prostática benigna e mais os fitoterápicos Hortelã indicado para o tratamento da síndrome do cólon irritável, Babosa, indicada para queimaduras e psoríase e Salgueiro, indicado para dor lombar.

Dentre os medicamentos listados, 792 itens são formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata o que corresponde a 97,8% do total. Aparecem listadas colírio, aerossol, solução injetável, solução nasal e inalante, pó e pó liofilizado, suspensão oral, cápsula, gel, spray, xarope, creme, loção, pomada, suspensão, tintura, elixir, pasta, enema, supositório, óvulo, envelope, adesivo transdérmicos, goma de mascar e pastilha.

Como mostra a tabela 1, a Relação Nacional apresenta apenas 18 medicamentos de liberação modificada, número que corresponde a 2,2% do total de medicamentos. Neste trabalho foram considerados medicamentos de liberação modificada todos os medicamentos de não discriminados como de liberação simples ou convencional (apesar das definições de comprimido mastigável, dispersível e drágea os classificarem como comprimidos de liberação simples, devido a ausência de monografia para esses tipos de forma farmacêutica) entre eles: dois estão na apresentação comprimido mastigável, um comprimido dispersível, um comprimido sublingual, quatro na forma drágea, um comprimido de liberação lenta, três comprimido de liberação retardada, um comprimido de liberação prolongada, quatro comprimido de liberação controlada, um cápsula com revestimento entérico. O gráfico 1 mostra a proporção de aparecimento de cada uma das formas farmacêuticas encontradas na lista.

Gráfico 1: Formas farmacêuticas encontradas na Rename 2012



O percentual de 2,2% de medicamento de liberação modificada presente na Rename é reduzido. A Conitec, que tem por finalidade assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, alteração ou exclusão de novas tecnologias, baseia-se, dentre outros critérios, na análise da eficácia e indicação, por isso deveria considerar que um aumento no quantitativo de FFSOLM na lista de medicamentos essenciais causaria impacto positivo na saúde pública. Isto porque entre as vantagens deste tipo de formulação estão a diminuição do número de doses administradas e efeitos adversos. Essas características são vantajosas para os pacientes que fazem polifarmácia, como exemplo os idosos, impactando na sua qualidade de vida e adesão ao tratamento.

Segundo Souza, 2011 os idosos administram conjuntamente anti-hipertensivos, anti-inflamatório, analgésicos, sedativos e preparações gastrintestinais e esse consumo pode chegar a 13,6 medicamentos/ano para idosos na faixa dos 65 anos e até 18,2 medicamentos/ano para os idosos acima de 80 anos. Assim a possibilidade de diminuir o número de administrações diárias de um ou outro medicamento significaria maior adesão ao tratamento e probabilidade de sucesso. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil está saindo de uma estrutura etária jovem para uma estrutura adulta e caminha para uma estrutura etária envelhecida. A previsão é que a partir do final da década de 2030 o número de habitantes de 65 anos seja ainda maior.

Tabela 1: Medicamentos sólidos orais de liberação modificada encontrados na Rename 2012

	Substância Ativa	Dose	Apresentação	Classe Terapêutica
1	Albendazol	400 mg	cpr mastigável	Anti-helmíntico
2	Alcachofra (Cynara Scolymus)	Dosagem?	drágea/cpr/cps	Fitoterápico (Ação colagoga e colerética)
3	Bezafibrato	400 mg	cpr liberação lenta	Fibrato (Modificador de lipídio)
4	Bromocriptina	2,5 mg/5mg	cpr/ cps liberação retardada	Agente atidominérgico
5	Cliclofosfamida	50 mg	cpr/ drágea	Agente alquilante
6	Cloridrato de Biperideno	4 mg	cpr liberação controlada	Agente anticolinérgico

7	Cloridrato de Ondansetrona	4mg/ 8 mg	cpr dispersível	Antiemético e antinauseante
8	Didanosina	250mg/400mg	cps gelatinosa dura entérica	Inibidor da transcriptase reversa (Antiviral)
9	Dinitrato de Isossorbida	5 mg	cpr sublingual	Vasodilatador
10	Etinilestradiol + levonorgestrel	0,3 mg+ 15 mg	cpr liberação retardada	Contraceptivo hormonal
11	Fenofibrato	250 mg	cps liberação retardada	Fibrato (Modificador de lipídio)
12	Galantamina	08mg/16 mg/24 mg	cpr liberação prolongada	Anticolinesterase (Antidemência)
13	Glicazida	30mg/60mg	cpr liberação controlada	Hipoglicemiante
14	Sulfato de Morfina	30 mg/60mg/100mg	cps liberação controlada	Opióide
15	Selegilina	10 mg	drágea	Inibidor da monoamino oxidase tipo B
16	Succinato de Metoprolol	25mg/50 mg/100mg	cpr liberação controlada	Bloqueador adrenérgico (Antiarrítmico)
17	Sulfato de Zinco	10 mg	cpr mastigável	Suplemento mineral
18	Sirolimo	1mg/2mg	drágea	Imunossupressor

Facilidades relacionadas ao ponto de vista tecnológico podem explicar a predominância de formas farmacêuticas de liberação simples na Rename. Medicamentos de liberação convencional são mais facilmente preparados, possuem modo de produção estabelecido e não requerem insumos e equipamentos de ponta. Outro fator a ser considerado é que cerca de 80% das unidades medicamentosas dispensadas no SUS e nos programas de assistência farmacêutica são fabricados em laboratórios oficiais (VILLANOVA, 2010). Os chamados Laboratórios Farmacêuticos Oficiais(LFO) de acordo com Magalhães (2010), não possuem capacidade para suprir a demanda do MS. No Brasil existem 22 LFO distribuídos entre as regiões nordeste, centro-oeste, sudeste e sul, estes compõe a Rede Brasileira de Produção Pública de Medicamentos (RBPPM). Os LFO Farmanguinhos/ Fiocruz, Fundação para o Remédio popular (FURP), Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LAQFex) e o Laboratório Farmacêutico do

Estado de Pernambuco (LAFEPE) são os que apresentam maior capacidade produtiva.

Apesar de apresentar eficiência na produção, os LFO não possuem o dinamismo, investimento e competitividade dos laboratórios privados multinacionais, que dominam o mercado de medicamentos com inovações na área de pesquisa e desenvolvimento. Empresas privadas visam retorno financeiro imediato, e por isso, investem na pesquisa de seguimentos específicos, para suprir as necessidades de seus consumidores como exemplo a gama de medicamentos para obesidade, depressão e cosméticos que são lançados anualmente no mercado (MAGALHÃES, 2010). A competitividade entre as empresas privadas, embora não estimule a produção de medicamentos considerados essenciais pelo MS, ocasiona benefícios como o arsenal de medicamentos inovadores, dentre eles os Polímeros Impressos Molecularmente, (PIM's), que são obtidos pela formação de um complexo entre monômeros funcionais e o fármaco; dispositivos implantáveis que liberam insulina em resposta ao aumento de glicose que são constituídos por sensores e biossensores acoplados microcontroladores eletromecânicos; a confecção de materiais bioadesivos a partir de espécies como mexilhões *Mytilus edulis*, que secretam proteína adesiva e excipientes funcionais ou macromoléculas, como a galactomanana (manose e galactose), que visa aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade de quimioterápicos (VILLANOVA, 2010). Essa tecnologia, com o passar dos anos acaba sendo incorporada a produção nacional através de transferência de tecnologia entre países, projetos de capacitação ou importação de medicamentos.

5.2. LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NA FB 5 PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME

Embora a RENAME possua apenas caráter norteador, serve como base para os estados e municípios criarem seu próprio elenco de medicamentos essenciais. Desta forma é fundamental que seja avaliado o binômio desenvolvimento tecnológico e produção do conhecimento científico, este último refletido na publicação de monografias para avaliação da qualidade dos medicamentos elencados na lista oficial.

O desenvolvimento científico e tecnológico, como diretriz da Política Nacional de Medicamentos (Portaria/MS n°. 3916/88), ressalta a importância de o país dispor de instrumento estratégico para a divulgação dos avanços científicos que estabeleça requisitos de qualidade para as matérias-primas e especialidades farmacêuticas, e remete ao Ministério da Saúde a promoção do processo de revisão permanente da Farmacopeia Brasileira (FB 5)

Entre 2008 e 2010, a Anvisa desenvolveu parceria com 14 universidades a fim de realizar a revisão da Farmacopeia Brasileira. Durante estes dois anos de pesquisa, foram disponibilizados conteúdo na página da Agência na internet para avaliação e contribuição. Esta consulta pública deu origem a quinta e atual edição do código brasileiro. Visto os resultados apontados na tabela 02, o caminho escolhido pelo MS no sentido de fortalecer a FB como instrumento de importância nacional deixou lacunas, pois a FB 5 não apresenta monografia de análise para nenhum dos 18 medicamentos listados na Rename na forma de liberação modificada.

São encontrados no volume 2 da Farmacopeia Brasileira monografias para albendazol, biperideno, etinilestradiol e levonorgestrel, glicazida e morfina nas apresentações matéria-prima ou forma de liberação simples, como pode ser visto na tabela 2.

Tabela 2: Monografia na FB 5 para FFSOLM, presentes na Rename 2012.

	Medicamento	FB 5	Apresentação
1	Albendazol	Presente	Matéria prima, comprimido e suspensão oral
2	Alcachofra (<i>Cynara Scolymis</i>)	-	-
3	Benzafibrato	-	-
4	Bromocriptina	-	-
5	Cliclofosfamida	-	-
6	Cloridrato de Biperideno	Presente	Matéria- prima, comprimido
7	Cloridrato de Ondansetrona	-	-
8	Didanosina	-	-
9	Dinitrato de Isossorbida	-	-
10	Etinilestradiol + levonorgestrel	Presente	Matéria- prima, comprimido

11	Fenofibrato	-	-
12	Galantamina	-	-
13	Glicazida	Presente	Matéria- prima
14	Sulfato de Morfina	Presente	Matéria- prima, comprimido, solução injetável
15	Selegilina	-	-
16	Succinato de Metropolol	-	-
17	Sulfato de Zinco	-	-
18	Sirolimo	-	-

São indiscutíveis os avanços do SUS nos últimos anos, realizando programas com a finalidade de garantir o acesso da população aos medicamentos. Entretanto, percebe-se uma lacuna quanto a oficialização de metodologias que auxiliem na garantia da eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos que apresentam potencial risco de biodisponibilidade. Embora seja função do fabricante garantir a qualidade lote a lote dos medicamentos produzidos através do desenvolvimento e validação de metodologias baseadas em estudos *in vivo*, a farmacopeia deveria ser um instrumento de consulta e padronização. Os resultados deixam claro que o código oficial brasileiro não é suficientemente abrangente e não fornece subsídios para auxiliar no controle da qualidade dos medicamentos classificados como essenciais a população brasileira.

Sabe-se que a detenção da tecnologia de fabricação e os avanços na área de controle da qualidade de medicamentos estão diretamente ligados a infraestrutura, a tecnologia e a pesquisa desenvolvida em empresas privadas, predominantemente multinacionais. Essas não tem o compromisso de divulgar o conhecimento e portanto as monografias desenvolvidas, com isso é notória a necessidade de recorrer às farmacopeias internacionais tanto que sua utilização está prevista na legislação brasileira.

Existem apenas cinco edições da FB e a penúltima edição, em 1988, deixou uma lacuna de 22 anos para a última. Neste período os avanços científicos e tecnológicos foram incontáveis, principalmente no que tange a idealização de novos sistemas de liberação de fármacos, que hoje são confeccionados como vetores para liberação em sítios específicos no organismo. A tendência mundial é que os fármacos tenham dimensões micro e nano principalmente para casos específicos como o tratamento farmacológico do câncer, na administração de vacinas, na terapia

gênica e no tratamento de doenças infecciosas e parasitárias, que propiciam seletividade e menor toxicidade (VILLANOVA, 2010). Para garantir a eficácia desses, é necessário um arsenal tecnológico também na área de equipamentos e acessórios de controle da qualidade.

Dentre os impactos para saúde pública da ausência de monografias oficiais está a dificuldade dos laboratórios públicos como os LACENS e o INCQS, que exercem análises do tipo fiscal em caráter de rotina, para apuração de infração ou verificação de ocorrência de desvio quanto à qualidade, segurança e eficácia dos produtos, análises de contraprova realizada quando ocorre discordância do resultado condenatório da análise fiscal e análises de controle realizada para comprovar a conformidade do produto com a fórmula que deu origem ao registro (ROZENFELD, 2000), não contam com metodologia padrão nacional para estabelecimento de critérios de qualidade. Esses laboratórios, assim como os privados recorrem aos códigos internacionais ou são obrigados dispensar tempo, recurso financeiro e pessoal no desenvolvimento e validação de metodologias.

Essa situação é facilmente observada para os medicamentos utilizados no tratamento de doenças negligenciadas, como a Doença de Chagas, Leishmaniose, Malária, Hanseníase, Tuberculose e outras que não são alvo de interesse das indústrias multinacionais. A Rename foi criada com o intuito de disponibilizar à população, através do SUS, medicamentos seguros e eficazes, principalmente com evidências científicas comprovadas de forma a diminuir os riscos relacionados a farmacoterapia, neste sentido, a harmonização de monografias, ao menos para esses medicamentos, torna-se fundamental.

5.3 LEVANTAMENTO DE MONOGRAFIA NOS COMPÊNDIOS INTERNACIONAIS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME

Foram consultados 06 códigos disponíveis, em suas últimas edições, na biblioteca do INCQS, pois foram descartados códigos em versão desatualizada. Contudo, as farmacopeias consultadas foram as utilizadas rotineiramente no laboratório oficial de âmbito nacional. Verificou-se que apenas a *USP* e a Farmacopeia Britânica apresentam métodos de análise para as formas farmacêuticas em questão. A USP apresenta método para garantir a qualidade de apenas três medicamentos entre os 18 elencados na Rename. São eles: dinitrato de

isossorbida, do succinato de metropolol e do sulfato de morfina. E código Britânico apresenta metodologia somente para a morfina na forma de liberação prolongada. As demais farmacopeias, assim como a brasileira, apresentam monografias para matéria-prima e medicamentos de liberação simples, como pode ser observado na tabela 3.

Tabela 3: Comparativo entre os compêndios internacionais e FB 5

Medicamento	USP35/ NF30	Farm Britânica 2013	Farm Europeia 7.5/2012	Farm Internacional 2012	Farm Argentina 8 ed	Farm Portuguesa 9 ed/2010	FB5/ 2010
1 Albendazol	mp, susp, cpr	mp, susp	Mp	mp	mp,cpr	mp	mp,c pr,su sp
2 Alcachofra (Cynara Scolym)	-	-	Mp	mp	Mp	mp	-
3 Benzafibrato	-	-	-	-	-	-	-
4 Bromocriptin a	mp,cps,cpr	cps,cpr	Mp	mp	-	-	-
5 Ciclofosfamid a	-	-	-	-	mp, pó injeção,cpr	-	-
6 Biperideno	mp,cpr	-	Mp	mp	mp,cpr	mp	mp,c pr
7 Ondansentro na	mp,susp, pó injeção,sol, cpr,cpr dispersível, cpr	pó injeção, cpr	Mp	mp	-	-	-
8 Didanosina	sol, cpr, susp,	-	-	-	-	-	-
9 Dinitrato de Isossorbida	cps liberação estendida, cps,cpr,cpr dispersível, cpr sublingual	-	-	-	-	-	-
10 Etilestradiol + Levonorgestr el	Cpr	Cpr	-	-	-	-	mp,c pr
11 Fenofibrato	mp,cps	-	mp	mp	-	-	-
12 Galantamina	mp,cpr	-	mp	mp	-	-	-
13 Gliclazida	-	-	-	-	-	-	Mp

14	Morfina	mp,cps liberação estendida, póinjeção, susp,cps, cpr	supositório, cpr liberação prolongada, cpr	mp	mp	mp,sol injetável	mp,s ol,cpr
15	Seleginina	cps,cpr	sol oral,mp,cpr	mp	mp	-	-
16	Succinato de Metropolol	mp,cpr liberação estendida	-	-	-	-	-
17	Sulfato de Zinco	mp,sol injetável,sol oftalmológica, sol,cpr	cps, sol oftalmológica, loção,pó injeção,cpr	-	-	-	-
18	Sirolimo	-	-	-	-	-	-

5.4 COMPARAÇÃO DO COMPÊNDIO BRASILEIRO COM OS INTERNACIONAIS QUANTO A PRESENÇA DE MONOGRAFIAS PARA OS MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA ENCONTRADOS NA RENAME

Conforme mostra a tabela 4, A *United States Pharmacopeia*, USP, é a mais completa das farmacopeias consultadas. Diferentemente da FB 5 que foi criada a partir da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº. 49 de 23 de novembro de 2010, a USP é um órgão não governamental que trabalha em estreita colaboração com órgãos do governo, ministério e autoridades reguladoras de âmbito mundial. O código americano é uma organização científica, que estabelece padrões de pureza, qualidade e estabilidade de medicamentos, suplementos, ingredientes para alimentos e suplementos dietéticos, fabricados, distribuídos e consumidos em todo mundo.

Tabela 4: Resumo do quantitativo de monografia para FFSOLM nos compêndios oficialmente aceitos no país

Código Oficial	Número de monografias para FFSOLM
Farmacopeia Brasileira 5 ed. 2010	00
USP 35/ NF30	03
Farmacopeia Britânica 2013	01
Farmacopeia Europeia 7.5/2012	00
Farmacopeia Internacional 2012	00

Farmacopeia Argentina 8 ed	00
Farmacopeia Portuguesa 9 ed.2010	00

A análise comparativa entre a Farmacopeia Brasileira e a USP evidencia que a nacionalização do compêndio brasileiro, atualmente publicada pela Anvisa, pode não solucionar a lacuna criada pela ausência de revisão. Isto porque a Farmacopeia Americana, referência mundial, é elaborada por órgão privado e apresenta-se bastante abrangente, tanto que possui monografias que utilizam aparatos específicos para formas farmacêuticas de liberação modificada e capítulos dedicados ao desenvolvimento de novas metodologias. Contudo, é necessário considerar o fator tempo para aprimorar conceitos e obtenção de excelência em qualidade, visto que a USP está em sua trigésima quinta edição foi criada em 1820 e a FB surgiu anos depois.

As normas estabelecidas pela USP são reconhecidas em diversas leis federais dos Estados Unidos, como exemplo as normas de medicamentos que estão especificadas no *Federal Food, Drugs and Administration (FDA)*, as normas de suplemento nutricionais que são reconhecidas no *Dietary Supplement Health and Education (DSHEA)* e mais de 200 regulamentos da *FDA* que incorporam as normas de ingredientes alimentícios. Os padrões de referência elaborados pelo código americano são utilizados em 140 países de todo mundo, inclusive pelo Brasil. Os países incorporam as normas *USP* em suas provisões, afim de garantir a qualidade dos produtos fabricados para o mercado interno ou a serem exportados. Outra atividade exercida pela *USP* é o estabelecimento de acordos para capacitação de profissionais em todo mundo. Tendo em vista a elaboração da FB 5, a Anvisa, em 18 de agosto de 2011, firmou um desses contratos.

A publicação americana possui seções nas quais estão descritas regras e procedimentos do conselho de peritos para contínua atualização. A seção 5.0 da *USP* descreve as metas de normalização e objetivos de cada comitê de especialistas para o ciclo de cinco anos, disponíveis na forma de plano de trabalho atualizados e publicados no site. Igualmente, a Anvisa publica em sua página na internet, na seção de medicamentos, no item destinado da Farmacopeia Brasileira, as atualizações, os projetos e as consultas públicas em andamento. O dinamismo

observado nas edições da USP pode ser creditado à dedicação exclusiva da organização científica ao fim a que se destina, enquanto a página da Anvisa é dividida em seções sobre agrotóxicos e toxicologia, alimentos, cosméticos, derivados do tabaco, insumos farmacêuticos, laboratórios, medicamentos, portos, aeroportos e fronteiras, produtos para saúde, saneantes, sangue, órgãos, tecidos e serviços para saúde, constituindo a FB um subitem dentro do assunto medicamentos.

O código americano considera a colaboração e ampliação das operações físicas fatores essenciais para o desenvolvimento da autoridade atualmente alcançada. Para tal estimula parcerias com empresas e universidades e atua fisicamente com cinco instalações localizadas nos principais centros de produção e distribuição do mundo são eles Estados Unidos, Índia, China, Brasil e Europa. O progresso da USP torna-se resultado de uma corrente mundial, pois a convenção de conselheiros é composta por representantes de organizações em mais de 20 países. Situação distante de ocorrer com a FB, que apenas no final de 2011 recebeu à disponibilidade de um prédio, na cidade de São Paulo, onde será instalada sua sede.

A outra farmacopeia na qual foi encontrada monografia para a morfina na forma de liberação prolongada foi a Farmacopeia Britânica, em vigor desde 1864, produzida atualmente pela agência reguladora de medicamentos e produtos para a saúde do Reino Unido. É utilizada em mais de 100 países, constituindo-se referência no âmbito da investigação farmacêutica, fabricação e controle da qualidade.

A Farmacopeia Europeia, que não apresenta monografia para as formas farmacêuticas pesquisadas surgiu, em 1964, a partir de uma convenção entre Bélgica, França, Alemanha, Itália, Luxemburgo, Países Baixos, Suíça e Reino Unido, com o objetivo de harmonizar as especificações de substâncias medicinais que eram de interesse geral da população europeia e alcançar unidade para as especificações de fármacos novos. É elaborada pela Comissão da Farmacopeia Europeia, que é composta por cientistas e é supervisionada pelo Comitê de Saúde Pública do Conselho da Europa, que realiza a supervisão administrativa sobre as atividades da Comissão, mas não interfere no conteúdo técnico.

Outra farmacopeia indicada por lei, que não atende às necessidades da Renam, é a *Farmacopeia Internacional* (Int Ph.), que é publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com o objetivo de alcançar harmonização a nível mundial

das especificações de qualidade para produtos farmacêuticos, excipientes e formas farmacêuticas. O primeiro volume da Ph.Int. data de 1951 e sua elaboração atualmente é realizada em colaboração com os estados-membros da OMS, autoridades reguladoras de medicamentos, centros colaboradores da OMS, laboratórios nacionais de medicamentos de controle da qualidade e organizações de estabelecimento de padrões incluindo farmacopeias nacionais, regionais e fabricantes de todo o mundo.

A Farmacopeia Argentina encontra-se na oitava edição atualmente e também não apresenta monografia para os medicamentos pesquisados. A primeira edição é de 1898, e assim como as demais farmacopeias foi criada com o objetivo de estabelecer padrões de qualidade necessários para normalizar o mercado farmacêutico. Da mesma forma que a FB, muitos esforços precisam ser realizados para o alcance da excelência. Em vista disso o Brasil e a Argentina assinaram um memorando, no início de 2012, que permite aos dois países caminharem na construção de uma farmacopeia regional, que facilitaria o acesso e reduziria os custos para a aquisição de substâncias químicas de referência (SQR), importantes para a produção industrial de ambos os países. Pelo acordo, o Brasil passa a reconhecer 15 SQR argentinas, com isso a Farmacopeia Brasileira, que já possui 66 SQR, passa a dispor de 81 produtos. Além disso, os dois países vão trabalhar para desenvolver novos lotes de substâncias químicas de referência, priorizando os medicamentos feitos nos países. O acordo estabelece também o desenvolvimento de trabalhos e estudos conjuntos entre os comitês técnicos das duas farmacopeias, o que facilitará o desenvolvimento de monografias e a construção da futura farmacopeia MERCOSUL para atender às necessidades regionais, reduzindo a atual dependência sul americana neste sentido.

A Farmacopeia Portuguesa, que está em sua nona edição, também não apresenta monografias para os medicamentos de interesse. Surgiu em 1794 quando era denominada Farmacopeia Geral. Atualmente é publicada pela Infarmed (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento).

Além da lacuna que as farmacopeias consultadas apresentam no tocante ao atendimento às necessidades nacionais existe outra dificuldade já discutida nos artigos de Pianet *et al.*, 2007 e Feltes e Milão, 2011 a de que as monografias para o mesmo medicamento em diferentes farmacopeias apresentam peculiaridades que

podem interferir na avaliação da qualidade e definição de resultados impactando diretamente na saúde pública.

6 CONCLUSÃO

Embora sejam indiscutíveis os benefícios que medicamentos de liberação modificada podem trazer à saúde pública há uma predominância de formas farmacêuticas de liberação simples na Rename, pois dos 810 medicamentos listados 792 itens são de liberação imediata e apenas 18 são de liberação modificada, o que corresponde a 97,8% e 2.2 % respectivamente.

Apesar dos esforços feitos pelo Ministério da Saúde através da Anvisa para melhorar abrangência do código nacional, a FB apresenta falhas no que tange ao auxílio da garantia da segurança e eficácia das formas farmacêuticas de liberação modificada utilizadas no país, pois não foi encontrada nenhuma monografia de análise para os medicamentos listados como essenciais a saúde da população brasileira.

O trabalho mostra a necessidade de um código oficial abrangente que possa servir como instrumento para avaliar a qualidade dos medicamentos que são distribuídos a população. Os resultados mostram que a elaboração de monografias é fundamental para auxiliar os órgãos governamentais na regulação de medicamentos. No entanto, para tal são necessários investimentos em pesquisa e desenvolvimento. No Brasil, a quinta edição da Farmacopeia apresenta lacunas, pois não há monografia de análise para os medicamentos listados como essenciais. Entende-se que a qualidade do código oficial pode ser otimizada com a participação mais ampla da comunidade científica.

Aliada à flexibilidade regulatória que autoriza a utilização de códigos oficiais internacionais, verifica-se que o código nacional encontra-se nivelado, em função dos medicamentos pesquisados, pois dos seis códigos consultados, dentre os dez listados como alternativa a FB, apenas a USP e a Farmacopeia Britânica apresentam monografia de análise para esses medicamentos. Fato que pode ser atribuído ao fator regionalidade, pois os medicamentos que são essenciais para a população brasileira não são os mesmos fundamentais as populações de outros países .

A USP pode ser considerada a que melhor atende a necessidade analítica brasileira por apresentar monografia de análise para três dos medicamentos (dinitrato de isossorbida, succinato de metoprolol e sulfato de morfina), enquanto que a farmacopeia britânica apresenta monografia apenas para o sulfato de morfina. Esses números mostram o quão carente de ferramenta de análise o SNVS se encontra. O que configura fator dificultante às ações de VISA.

A tecnologia aplicada ao desenvolvimento de medicamentos requer um controle da qualidade cada vez mais específico. Atualmente é fundamental um conhecimento multidisciplinar, pois o desenvolvimento de metodologias para a caracterização, conhecimento do perfil de liberação, de degradação e análise para a presença de contaminantes é uma lacuna a ser preenchida.

Os resultados encontrados mostram que as farmacopeias consultadas estão distante de suprir a carência nacional, havendo necessidade de a comunidade científica colaborar na inserção de metodologias que garantam a segurança, a qualidade e eficácia dos medicamentos consumidos no país.

O INCQS, como laboratório oficial, constituído de especialistas em diversas áreas pode colaborar com criação de programas para elaboração de monografias a serem inseridas na FB. Deve também interagir com os outros componentes do sistema no sentido de aprimorar a capacidade nacional em identificar potenciais fontes de agravo a saúde e incentivar a ampliação do escopo do código nacional, de forma que este atenda ao menos as necessidades apontadas como essenciais a população brasileira.

7. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução - RE nº 37, de 29 de maio de 2003. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. Diário Oficial da União. Brasília, DF, Poder Executivo, Seção 1, 02 de jun. de 2003.

AGUZZI C.; CERESO P. VISERAS C. AND CAMELLA C. **Use of clays as delivery systems: possibilities and limitations, applied clay science**, 2007, (36), 22-36.

AULTON, MICHAEL E., **Delineamento de Formas Farmacêuticas - 2ª Edição** Editora: Artmed, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2012**: Processo de revisão e atualização. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 176, de 8 de março de 1999. **Estabelece critérios e requisitos para a qualificação dos municípios e estados ao incentivo à Assistência Farmacêutica Básica e define valores a serem transferidos**. Brasília: Ministério da Saúde. Diário Oficial da União 1999; 11 mar.

BRASIL. Portaria GM/MS nº 2.203, de 5 de novembro de 1996. **Aprova a NOB-SUS 01/96**. Diário Oficial da União 1996; 6 jul.

BRASIL. Resolução - RDC Nº. 31, de 11 de agosto de 2010 **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Publicada no DOU nº 154, quinta-feira, 12 de agosto de 2010, páginas 36 a 38.

BRITISH PHARMACOPEIA COMMISSION. **British pharmacopoeia 2013**. London: The Stationery Office, 2013. v.4.

COELHOHL, REY L.C.; DE MEDEIROS MS, BARBOSA R.A.; FONSECA, DA COSTA P.Q.; **A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename)**. J Pediatr. Rio de Janeiro 2013;89:171–8.

COSTA, K. S.; BARROS, M. B. A.; BERGAMO, P. M. S. F.; CHERSTER, L. G. C.; GOLDBAUM, M.; CARANDINA, L.; **Utilização de medicamentos e fatores associados: Um estudo de base populacional no Município de Campinas**. São Paulo, Brasil Cad. Saúde Pública vol.27 no.4. Rio de Janeiro Apr. 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000400004>.

DAL PIZZOL, T. S.; TREVISOL, DAISSON J., HEINECK I.; **Adesão a listas de medicamentos essenciais em municípios de três estados brasileiros**. Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 26(4):827-836, abr, 2010.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 7.5. ed. Strasbourg: Council of Europe, 2012.

FARMACOPEA NACIONAL **ARGENTINA**: codex medicamentarius argentino. 8. ed. Buenos Aires: Imprenta Central del Ministerio de Asistencia Social y Salud Publica, 2010.

FARMACOPEIA PORTUGUESA IX.ed. INFARMED, 2010 vol.1.

FARMACOPEIA BRASILEIRA.5.ed. Brasília: Anvisa, 2010 vol.2.

FENAFAR. Federação Nacional Dos Farmacêuticos . Disponível em: <<http://www.fenafar.org.br/portal/todos-os-artigos/1-ultimas-noticias/171-codigo-farmaceutico-oficial-em-consulta-publica.html?tmpl=component&print=1&page=> >. Acesso em: 26 de agosto de 2012.

GARCIA, M. (organizadora). **Vigilância em Saúde**. Escola de Governo em Saúde, Rio de Janeiro: 2004.136 p.Coleção Escola de Governo. Série Trabalhos de Alunos.Vigilância em Saúde; n.1.

GEORGE, E.M.; KORMIS *et al.*; **A regulação em Saúde no Brasil: Um breve exame das décadas de 199 a 2008**. Revista Physis de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro 21[3] 1077-1101, 2011.

IBGE, Censos demográficos e PNADs, diversos anos. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 1980-2050**. Revisão 2008. Estudos e Pesquisas DPE, IBGE, n. 24, 2008.

MAGALHÃES, J. L.; **Estratégia Governamental para Internalização de Fármacos & Medicamentos em Doenças Negligenciadas**. Rio de Janeiro.Tese Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos –Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Escola de Química, 2010.

MANADAS, R.; PINA, M. E., VEIGA, F., **A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada**,Revista brasileira de Ciências farmacêuticas, vol. 38, nº4, out/ dez, 2002.

OLIVEIRA, E. A.; LABRAL, M. E. L.; BERMUDEZ, J.; **A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral**. III Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil II Organização Pan-Americana da Saúde, Washington DC, Estados Unidos Cad. Saúde Pública v.22 n.11. Rio de Janeiro nov. 2006, doi: 10.1590/S0102-311X2006001100012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The international pharmacopoeia**. 4. ed. Geneva: WHO, 2012.

PHARMACOPOEIA of the United States of America. 35 rd. Washington, Dc: Pharmacopoeial Convention, 2012.

Relação Nacional de Medicamentos. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4603/162/relacao-nacional-de-medicamentos-quase-dobra.html>>. Acesso em 15 de agosto de 2012.

RODRIGUES; P. O.; SILVA; M. A.; S.; **Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos modelos dependentes e independentes.** Revista Coletiva Ciência Química Farm. 34(1) 13-23, 2005.

ROZENFELD, S.(organizadora); **Fundamentos da Vigilância Sanitária.** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000.

SANTOS, P.; CDB Osorio-de-Castro CGS, Costa, NR, **Quem acessa o programa farmácia popular do Brasil?Aspectos do fornecimento público de medicamentos.** Revista Ciência e Saúde Coletiva. 16(6): 2963-2973, 2011.

SIEPMANN F.; MUSCHERT S., FLAMENT M.P., LATERME P., GAYOTA. AND SIEPMANN J., **Controlled drug release from gelucire – based matrix pellets: Experiment and theory,** International Journal of Pharmaceutics, 2006, (317)136-143.

SILVA, A. C.; OLIVEIRA C. V. S.; CAVALHEIRO, M. V. S. , MIRANDA, M. C. C.; **Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados** Ciência e Saúde Coletiva (Brasil), Num.3 Vol.15, 2010 DOI:63015154008.

SOUZA, P. R. **Desenvolvimento e Validação de Metodologias Analíticas para Determinação do Teor de Ácido Valpróico em Cápsulas de 250 mg.** Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Vigilância Sanitária, 2011. Bibliografia: f. 112 – 119.

VEIGA, V. F.; MELLO, J. C. P.; **As monografias sobre plantas medicinais.** Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 18(3): 464-471, Jul./Set. 2008.

VILLANOVA, J. C. O.& ORÉFICE, R. L.; **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.:** Ciência e Tecnologia, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.