

**CHAMADA PÚBLICA MCT/FINEP/MS/SCTIE/DES – AT – FÁRMACOS E
MEDICAMENTOS – 4/2010**

SELEÇÃO PÚBLICA DE PROJETOS COOPERATIVOS ENTRE INSTITUIÇÕES DE
PESQUISA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA E EMPRESAS PARA O
DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS PARA O
PAÍS

1. OBJETIVO

Selecionar propostas para financiamento de projetos de desenvolvimento e inovação de fármacos e/ou medicamentos a serem executados de forma cooperativa entre instituições de Pesquisa Científica e Tecnológica e empresas e que sejam aderentes às políticas do governo federal.

No âmbito desta Chamada Pública serão apoiados projetos que se enquadrem nas seguintes Linhas Temáticas:

a) Linha Temática A

Fármacos com atividade antiretroviral para o tratamento da AIDS – efavirenz, tenofovir, ritonavir, lopinavir e atazanavir – obtidos a partir de síntese química e que busquem a verticalização do processo de produção (da síntese ao escalonamento). Os projetos devem atender às orientações do Protocolo de Desenvolvimento anexo a esta Chamada (Anexo 1).

b) Linha Temática B

Outros fármacos, biofármacos e fitomedicamentos, cujos desenvolvimentos contemplem inovações em rotas de produção e/ou processos de formulação. Os fitomedicamentos deverão ser desenvolvidos com utilização de princípios ativos encontrados em exemplares existentes na biodiversidade brasileira.

Na Linha Temática (B) serão priorizados os projetos que estejam nas etapas finais de desenvolvimento de medicamentos (formulação e testes clínicos).

2. ELEGIBILIDADE DAS INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Instituição Conveniente/Proponente: Órgão ou entidade da Administração Pública direta ou indireta de qualquer esfera de governo, ou Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica, pública ou privada sem fins lucrativos. A Instituição Proponente/Conveniente será responsável pela execução gerencial e financeira do projeto. As instituições acima poderão ser representadas por Fundações/ Instituições de Apoio.

Instituição Executora: Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica, pública ou privada sem fins lucrativos, ou órgão ou entidade da Administração Pública direta ou indireta de qualquer esfera de governo, ou entidade privada sem fins lucrativos que possua competência e atuação na área em questão.

Instituições Intervenientes Cofinanciadoras: Empresa(s) brasileira(s) ou consórcio de empresas, interessados nos resultados do projeto e que dele participa com aporte de recursos financeiros.

As instituições **privadas sem fins lucrativos** somente poderão participar como convenientes na presente Chamada Pública se tiverem no mínimo 03 (três) anos de existência, em observância ao disposto no art. 36, inciso VII, alínea b, da Lei 12.017/09 - LDO 2010.

3. CARACTERÍSTICAS DA PROPOSTA

Para fins dessa Chamada, a Empresa Interviente Cofinanciadora deve demonstrar que já atua no setor químico-farmacêutico ou farmacêutico, ou esteja efetivamente capacitada para o(s) desenvolvimento(s) pretendido(s) na proposta. Deverá ainda estar devidamente registrada na Junta Comercial até a data de lançamento desta Chamada, podendo participar da proposta de forma individual, integrada a grupo de empresas ou integrada a consórcio de empresas, desde que formalmente constituído.

As propostas deverão ser formuladas atendendo aos requisitos especificados abaixo:

- a) Solicitar recursos do FNDCT no valor mínimo de R\$1.000.000,00 (um milhão de reais) e no máximo de R\$8.000.000,00 (oito milhões de reais) por projeto;
- b) caracterizar-se como um projeto de efetiva parceria entre a Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica e a empresa. A(s) empresa(s) deverá(ão) ser apresentada(s), de forma obrigatória, como Instituição Interviente Cofinanciadora;
- c) explicitar a aderência da proposta aos objetivos da Chamada, conforme estabelecido no item 1;
- d) descrever as principais características técnicas dos equipamentos solicitados e associa-los às metas físicas do projeto;
- e) apresentar, para equipamentos de valor superior a R\$ 100.000,00, orçamento ou *proforma invoice*;
- f) apresentar carta(s) de manifestação de interesse da(s) empresa(s) Intervientes(s) Cofinanciadora(s) quanto à sua participação na proposta, em modelo disponibilizado no sítio da FINEP na Internet, contendo campos para:
 - i. Descrição da experiência da(s) empresa(s) para atuar na fabricação do produto(s) relacionado(s) à inovação pretendida, bem como a sua capacitação para tal atividade;
 - ii. informação sobre o porte(s) da(s) empresa(s) participante(s) (conforme item 5 desta Chamada), atividade(s) industrial(ais) em que atua(m), e responsabilidade(s) que será(ão) assumida(s) na execução do projeto;
 - iii. descrição do alinhamento da proposta à(s) estratégia(s) de negócio da(s) empresa(s);
 - iv. informação sobre a qualificação da equipe de P,D&I existente(s) na(s) empresa(s) e experiência/capacitação dos seus membros relacionados ao objetivo do projeto;

- v. relação dos resultados esperados para a(s) empresa(s) com a realização do projeto, explicitando os recursos já despendidos em desenvolvimentos anteriores relacionados à proposta apresentada, destacando os financiamentos públicos, quando for o caso;
- vi. explicitação do interesse da empresa em pleitear financiamento reembolsável à FINEP para o aporte obrigatório de recursos e para outras despesas relacionadas ao projeto;
- vii. declaração formal que possui(em) disponibilidade para aportar os recursos financeiros oferecidos, independentemente de eventual financiamento por parte da FINEP ou de outro agente financeiro.

4. RECURSOS FINANCEIROS A SEREM CONCEDIDOS

No âmbito desta Chamada Pública serão comprometidos recursos não-reembolsáveis no valor de até R\$ 75.500.000,00 (setenta e cinco milhões e quinhentos mil reais), sendo R\$ 41.500.000,00 (quarenta e um milhões e quinhentos mil reais) originários do FNDCT/Fundos Setoriais e R\$ 34.000.000,00 (trinta e quatro milhões de reais) originários do Fundo Nacional de Saúde – FNS.

Os recursos a serem alocados pelo Fundo Nacional de Saúde – FNS serão destinados prioritariamente para financiamento de projetos relacionados ao desenvolvimento de moléculas destinadas ao uso em medicamentos antiretrovirais (Linha Temática A).

Dos recursos financeiros a serem concedidos, 30% deverão ser aplicados nas regiões Norte (N), Nordeste (NE) e Centro-Oeste (CO). Caso o valor total das propostas selecionadas para aprovação, oriundas dessas regiões, seja inferior a este percentual, os recursos não aplicados serão automaticamente transferidos às propostas com melhor classificação de outras regiões.

A liberação dos recursos somente ocorrerá em conformidade com a disponibilidade orçamentária e financeira do FNDCT/Fundos Setoriais e do FNS, e após o aporte de recursos por parte da Instituição Interveniente Cofinanciadora, obedecidos para esta os valores e cronograma de desembolso aprovados pela FINEP.

5. APORTES DE RECURSOS DAS INSTITUIÇÕES INTERVENIENTES

No âmbito dessa Chamada Pública o aporte de recursos por parte da Instituição Interveniente Cofinanciadora é obrigatório, e deve obedecer aos percentuais abaixo definidos, de acordo com o porte da empresa.

Os percentuais incidem sobre o valor total solicitado ao FNDCT/Fundos Setoriais conforme tabela abaixo:

Porte da empresa	Faturamento anual	Aporte mínimo
Micro e pequeno porte	Até R\$ 2.400.000,00	5%
Pequena	De R\$ 2.400.000,01 a R\$ 16.000.000,00	10%
Média	De R\$16.000.000,01 a R\$ 90.000.000,00	50%
Média-grande e Grande	Maior de R\$ 90.000.000,00	100%

No caso de grupo ou consórcio de empresas será considerado, para fins de definição do percentual de aporte mínimo, o faturamento da empresa de maior porte.

Para definição do porte econômico da empresa, deve ser considerado o faturamento global do grupo econômico ao qual pertence.

Os recursos não financeiros a serem aportados deverão ser economicamente mensuráveis, podendo ser considerados como tal os fornecimentos de matérias-primas, reagentes, insumos e serviços técnicos especializados, essenciais à execução do projeto.

A FINEP poderá financiar o aporte de recursos da empresa, desde que os recursos solicitados sejam destinados exclusivamente ao projeto, e que o valor não seja inferior a R\$ 1.000.000,00 (um milhão de reais). Para esse fim poderão ser utilizados os mecanismos de financiamento reembolsável da FINEP, previstos no âmbito do Programa Inova Brasil.

Outras Instituições participantes, inclusive de caráter privado, poderão aportar ao projeto recursos financeiros e/ou não financeiros desde que sejam economicamente mensuráveis.

6. CONTRAPARTIDA

De acordo com o disposto no artigo 39, §1º da Lei 12.017, de 12 de agosto de 2009 - Lei de Diretrizes Orçamentárias - LDO, será exigida a apresentação de contrapartida, nos convênios que vierem a ser firmados com Instituições Estaduais, Municipais e do Distrito Federal, nos percentuais mínimos e máximos sobre o valor total concedido, indicados no item 6.1, abaixo.

Entende-se por contrapartida não-financeira recursos humanos (horas de trabalho), insumos necessários ao desenvolvimento de protótipos, horas de máquinas, material de consumo, hospedagem e transporte dos envolvidos no projeto. A proposta deverá detalhar as bases de mensuração desta contrapartida.

6.1. INSTITUIÇÕES ESTADUAIS, MUNICIPAIS E DISTRITO FEDERAL

Municípios:

- Municípios com até 50.000 habitantes 2-4%
- Municípios acima de 50.000 habitantes localizados nas áreas prioritárias definidas no âmbito da Política Nacional de Desenvolvimento Regional - PNDR, nas áreas da Superintendência do Desenvolvimento do Nordeste - SUDENE e da

Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia - SUDAM e na Região Centro Oeste - SUDECO..... 4- 8%

- Demais Municípios 8-40%

Estados e Distrito Federal:

- Estados e Distrito Federal, localizados nas áreas prioritárias definidas no âmbito da Política Nacional de Desenvolvimento Regional - PNDR, nas áreas da SUDENE e da SUDAM e na Região Centro-Oeste - SUDECO..... 10-20%
- Demais Estados 20-40%
- No caso de consórcios públicos constituídos por Estados, Distrito Federal e Municípios2-4%

6.2. INSTITUIÇÕES ISENTAS DE CONTRAPARTIDA

Não é exigida contrapartida no caso de órgão ou entidade da Administração Pública Federal, direta ou indireta, ou de instituições privadas sem fins lucrativos.

7. PRAZOS

Lançamento da Chamada Pública	8/07/2010
Disponibilização do Formulário (FAP)	19/07/2010
Data final para o envio eletrônico da proposta	08/09/2010
Data final para envio da cópia impressa da proposta	13/09/2010
Divulgação do Resultado	04/11/2010

7.1. PRAZO DE VALIDADE DA CHAMADA PÚBLICA

Essa Chamada Pública tem validade de 12 (doze) meses.

7.2. PRAZO DE EXECUÇÃO DO PROJETO

O prazo de execução do projeto deverá ser de até 36 (trinta e seis) meses.

8. DESPESAS APOIÁVEIS

Poderão ser apoiadas, em observância à legislação em vigor à época da aprovação do projeto, as seguintes despesas:

- Despesas Correntes** tais como: material de consumo, softwares, instalação, recuperação e manutenção de equipamentos, despesas acessórias com importação, e serviços de terceiros (pessoa física e pessoa jurídica).
- Despesas de Capital** tais como: equipamento, material permanente e material bibliográfico, instalações e reformas em geral necessárias ao desenvolvimento do projeto.

Obs: Não serão apoiadas despesas relativas a Obras no âmbito desta Chamada.

- Despesas Operacionais e Administrativas:** O projeto poderá solicitar a cobertura de despesas operacionais e administrativas, de caráter indivisível, respaldadas na Lei nº

10.973/04, denominada “Lei da Inovação”, até o limite de 5% do valor dos recursos federais solicitados excluindo as bolsas de desenvolvimento tecnológico.

- d) **Bolsas:** o projeto poderá prever, em até 30% do valor total solicitado ao FNDCT/Fundos Setoriais, as seguintes bolsas do CNPq:
- Desenvolvimento Tecnológico e Industrial (DTI);
 - Iniciação Tecnológica e Industrial (ITI);
 - Extensão no País (EXP);
 - Apoio Técnico em Extensão no País (ATP).

As bolsas serão implementadas pelo CNPq de acordo com as características de cada uma e segundo as normas e procedimentos daquela agência, que podem ser consultadas no endereço http://www.cnpq.br/normas/rn_08_019.htm.

9. PROCEDIMENTOS

9.1. APRESENTAÇÃO DAS PROPOSTAS

A proposta deverá ser enviada à FINEP através da Internet, até a data limite estabelecida no item 7, por meio do Formulário de Apresentação de Propostas – FAP, específico para essa Chamada Pública, disponível na página da FINEP (www.finep.gov.br). O preenchimento deverá ser realizado de acordo com as instruções contidas no Manual que acompanha o Formulário.

O horário para envio da versão eletrônica na data limite para apresentação das propostas é até 18h00 (horário de Brasília).

Adicionalmente, é obrigatório o envio à FINEP de uma cópia impressa da proposta, assinada pelos representantes legais das instituições envolvidas e pelo coordenador do projeto, para comprovação dos compromissos estabelecidos.

A proposta deverá ser impressa em papel A4 e apresentada sem nenhum tipo de encadernação ou grampeamento. Solicita-se que a proposta seja impressa **após** o envio eletrônico, juntamente com a capa. É vedada qualquer alteração na proposta em data posterior à do envio eletrônico dos dados.

À cópia impressa poderão ser anexados outros documentos e informações consideradas relevantes para análise do projeto, até um limite total de 10 (dez) folhas. Os documentos solicitados nessa Chamada - ver item 3 - não serão contabilizados nesse limite.

A documentação poderá ser entregue diretamente no Departamento de Apoio Logístico aos Programas Integradores (DALP) na FINEP/RJ, no endereço abaixo indicado, ou remetida pelo correio, mediante registro postal ou equivalente com comprovante da postagem, até a data limite para envio da cópia impressa estabelecida no item 7 desta Chamada Pública, devendo constar no envelope a seguinte identificação:

CHAMADA PÚBLICA MCT/FINEP/MS/SCTIE/DES – AT – FÁRMACOS E MEDICAMENTOS – 4/2010

Linha Temática (*informar a linha temática do projeto, A ou B*)
(sigla conveniente)/(sigla executor)/ (sigla projeto)

FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos
Praia do Flamengo, 200, 9^º andar - DALP
22.210-030 – Rio de Janeiro – RJ

Após o prazo limite para apresentação das propostas, nenhuma outra será recebida, assim como não serão aceitos adendos ou esclarecimentos que não forem explícita e formalmente solicitados pela FINEP.

Recomenda-se que todas as instituições envolvidas cadastrem-se no Portal Inovação, no endereço www.portalinovacao.mct.gov.br.

9.2. PROCESSO DE SELEÇÃO

9.2.1. Avaliação de Mérito

Os projetos que atenderem às exigências formais da presente Chamada Pública serão submetidos a um Comitê de Avaliação que analisará o mérito das propostas de acordo com os critérios abaixo.

Critérios para a Linha Temática A	Nota	Peso
Grau de inovação do processo a ser desenvolvido para obtenção do fármaco proposto, inclusive quanto ao(s) aspecto(s) de menor impacto ao meio ambiente.	0 a 5	5
Grau de verticalização do processo a ser desenvolvido para obtenção do fármaco proposto.	0 a 5	5
Adequação do cronograma físico (metas físicas, atividades, indicadores físicos e prazos) e da metodologia proposta para execução dos objetivos do projeto.	0 a 5	4
Qualificação e experiência da equipe executora da Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica para o desenvolvimento das atividades propostas.	0 a 5	4
Capacidade da(s) empresa(s) para efetiva atuação ou fabricação do produto relacionado à inovação proposta.	0 a 5	3
Adequação da infraestrutura da(s) Instituição(ões) de Pesquisa Científica e Tecnológica para execução das atividades propostas.	0 a 5	2
Adequação do orçamento para execução das atividades propostas.	0 a 5	1

Critérios para a Linha Temática B	Nota	Peso
Grau de inovação na rota de produção e/ou no processo de formulação, inclusive quanto ao(s) aspecto(s) de menor impacto ao meio ambiente.	0 a 5	5
Fase de desenvolvimento do produto proposto (prioridade para projetos nas fases finais de formulação e testes clínicos).	3 ou 5	5
Adequação do cronograma físico (metas físicas, atividades, indicadores físicos e prazos) e da metodologia proposta para execução dos objetivos do projeto.	0 a 5	4
Qualificação e experiência da equipe executora da Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica para o desenvolvimento das atividades propostas.	0 a 5	4
Capacidade da(s) empresa(s) para efetiva atuação ou fabricação do produto relacionado à inovação proposta.	0 a 5	3
Adequação da infraestrutura da(s) Instituição(ões) de Pesquisa Científica e Tecnológica para execução das atividades propostas.	0 a 5	2
Adequação do orçamento para execução das atividades propostas.	0 a 5	1

Serão recomendadas as propostas que obtiverem média ponderada igual ou superior a 3,0 (três pontos).

As propostas recomendadas no mérito serão ordenadas de forma decrescente até o limite dos recursos disponíveis e, a seguir, submetidas a uma análise técnico-jurídica.

9.2.2. Análise Técnico-jurídica

As propostas classificadas na forma do item 9.2.1 serão submetidas a uma análise quanto a aspectos técnicos, tais como a adequação do cronograma físico (metas, atividades, indicadores de progresso, prazos), orçamento e cronograma.

Durante a análise técnica do projeto, poderá ser comunicada ao proponente qualquer irregularidade ou imprecisão no Plano de Trabalho, que deverá ser sanada no prazo de 15 (quinze) dias corridos, sob pena de desistência no prosseguimento do processo.

No tocante à análise jurídica serão verificadas a elegibilidade das instituições partícipes, a documentação necessária à contratação e a adequação à legislação vigente.

Caso algum dos aspectos analisados nessa etapa não atenda às disposições da Chamada ou à legislação vigente, a proposta será eliminada.

Durante a análise jurídica, caso necessário, serão solicitados documentos institucionais, que poderão ser fornecidos através de inserção no Arquivo de

Documentos Institucionais – ADI, constante no sítio da FINEP:
http://www.finep.gov.br/formularios_manuais/adi.asp.

9.3. DELIBERAÇÃO

As propostas recomendadas na forma do item 9.2.2 serão submetidas à apreciação da Diretoria Executiva da FINEP para decisão final.

Caso haja uma maior disponibilidade de recursos orçamentários e financeiros do Governo Federal, outras propostas aprovadas no mérito poderão ser contempladas.

9.4. CONTRATAÇÃO

As condições para a contratação de cada projeto serão definidas na Decisão da Diretoria Executiva da FINEP.

A minuta de convênio assinada pelos representantes legais das Instituições participantes, exceto a Concedente, deverá ser entregue à FINEP no prazo máximo de 15 dias a contar do seu recebimento. O não cumprimento do prazo poderá acarretar o arquivamento da proposta.

9.5. ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO

O acompanhamento técnico e financeiro dos projetos apoiados será feito pela FINEP ou por entidade designada, através de visitas de acompanhamento, reuniões técnicas ou outros mecanismos de avaliação, a critério da FINEP.

10. DISPOSIÇÕES GERAIS

10.1. BASE LEGAL: Termo de Referência assinado em 28/08/2009, Instrução Normativa nº 01/2010 de 25/06/2010, do Conselho Diretor do FNDCT, publicada no DOU em 28/06/2010.

10.2. INTERPOSIÇÃO DE RECURSOS: Com base na Lei nº 9784/99, a instituição candidata poderá apresentar recursos às decisões da FINEP, através de correspondência formal, dirigida ao Presidente da FINEP, até 10 dias úteis após a divulgação do resultado.

10.3. REVOGAÇÃO OU ANULAÇÃO DA CHAMADA PÚBLICA: A qualquer tempo, a presente Chamada poderá ser revogada ou anulada, no todo ou em parte, por motivo de interesse público ou exigência legal, sem que isso implique em direito a indenização ou reclamação de qualquer natureza.

A FINEP reserva-se ao direito de resolver os casos omissos e as situações não previstas nesta Chamada Pública.

11. CONCEITOS

Para fins dessa Chamada Pública:

- **Empresa** – Organização econômica, instituída para a produção ou a circulação de bens ou de serviços, com finalidade lucrativa, devidamente registrada na Junta Comercial.

- Empresa brasileira – Empresa constituída sob as leis brasileiras e que tenha a sede de sua administração no país.
- Consórcio de empresas – Contrato formal entre sociedades para a execução de um determinado empreendimento.
- Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica – ICT - Instituição pública ou privada sem fins lucrativos que tenha por missão institucional, dentre outras, executar atividades de pesquisa básica ou aplicada de caráter científico ou tecnológico.
- Inovação – Introdução de novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo ou social que resulte em novos produtos, processos ou serviços (Lei de Inovação – Lei 10.973/2004).
- Química Verde – princípio que norteia a inovação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para a redução ou eliminação do uso e da geração de substâncias nocivas de algum modo à saúde humana ou ao meio ambiente, por meio, por exemplo, da eliminação ou substituição de solventes, uso de matérias-primas renováveis, substituição de produtos tóxicos por outros ambientalmente aceitáveis, uso eficiente de energia, melhoria nos processos de separação e adoção de reagentes e reações intrinsecamente mais seguras (Fonte: *International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC e American Chemical Society*).
- Recursos Financeiros – Recursos em espécie, depositados na conta bancária específica do convênio, destinados exclusivamente ao desenvolvimento do projeto.
- Recursos não-financeiros - Fornecimento de matérias-primas, reagentes, insumos e serviços técnicos especializados, essenciais à execução do projeto.
- Contrapartida – recursos financeiros e/ou não financeiros aportados ao projeto pelo conveniente e/ou interveniente executor, a serem aplicados exclusivamente na Instituição de Pesquisa Científica e Tecnológica para o desenvolvimento do projeto.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados finais serão divulgados no sítio da FINEP (www.finep.gov.br), informados através de carta aos convenientes e publicados no Diário Oficial da União.

Esclarecimentos acerca do conteúdo desta Chamada Pública poderão ser obtidos através do Serviço de Atendimento ao Cliente FINEP – SEAC – por e-mail - seac@finep.gov.br, ou telefone: (21) 2555-0555.

Rio de Janeiro, 08 de julho de 2010

EUGENIUS KASZKUREWICZ
Presidente em exercício

Financiadora de Estudos e Projetos – FINEP

ANEXO 1

PROTOCOLO DE DESENVOLVIMENTO PARA SÍNTESE DE INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS (IFAs) PARA MEDICAMENTOS ANTIRETROVIRAIS

Objetivo

O objetivo deste documento é fornecer um guia protocolar referencial para o desenvolvimento dos fármacos Antiretrovirais efavirenz, tenofovir, ritonavir, lopinavir e atazanavir. Para isto, são apresentadas abaixo as atividades essenciais que devem ser contempladas nos projetos de pesquisa cooperativos a serem apresentados no âmbito desta Chamada para a síntese de quantidades de 1 a 5 kg/lote de cada produto sob o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (cBPF).

A) Caracterização dos Fármacos

Os fármacos eleitos já são produzidos e disponibilizados no mercado. Por esta razão, o protocolo de desenvolvimento deve ser iniciado pela caracterização química e física destes Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) já disponíveis comercialmente e que atendam aos critérios oficiais farmacopéicos. Esta tarefa envolve os métodos analíticos aplicados, as especificações de cada fármaco e os testes gerais de caracterização molecular. Nesta etapa de caracterização devem ser contempladas as seguintes atividades:

A.1) Obter amostras de referência dos IFAs já produzidos no mercado e testar a metodologia analítica existente ou, alternativamente, efetuar o desenvolvimento de metodologia adequada.

A.2) Obter as referências para as impurezas presentes e caracterizá-las, estabelecendo se são produtos de degradação do produto-alvo, ou de artefatos advindos da rota de síntese eleita.

A.3) Conduzir a caracterização sólida dos fármacos por métodos analíticos adequados, tais como Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC), Análise Termogravimétrica (TGA), Difração de Raio-X (PXRD), Microscopia em Estágio Quente (HSM), dentre outros, que se avaliem pertinentes.

B) Sínteses em Laboratório

Subseqüente à caracterização dos IFAs já comercializados, é necessário proceder à investigação da rota sintética já descrita e divulgada, com relação à sua eficiência, observando-se os fatores envolvidos nesta reprodução. Nesta direção, podem ser consideradas otimizações que tragam alterações ou outras modificações das rotas originais, assim como variações de intermediários, já dentro do contexto da introdução da inovação, sempre com vistas a estimular o *spin off* do projeto. Nesta etapa de síntese devem ser contempladas as seguintes atividades:

B.1) Reproduzir as rotas de síntese definidas na literatura e/ou patentes, a partir de intermediário disponível no mercado nacional ou internacional, privilegiando uma relação com mínimo custo e máximo benefício.

B.2) Estabelecer os perfis de pureza dos intermediários produzidos nas etapas do processo sintético utilizando técnicas aceitáveis de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, Cromatografia em Fase Gasosa, Cromatografia em Camada Fina, Espectrometria de Massas, Ressonância Magnética Nuclear, Infravermelho, Ponto de Fusão, assim como técnicas hifenizadas, ou outras que se avaliem adequadas, de acordo com a legislação internacional para composição do *Drug Master File* – DMF.

B.3) Definir os pontos críticos, bem como aqueles onde o processo exige um maior controle para atender ao cBPF.

B.4) Obter com os fabricantes dos intermediários adquiridos todas as especificações já definidas; se necessário efetuar a confirmação analítica em laboratório certificado para tais especificações.

B.5) Estabelecer um Relatório de Desenvolvimento onde deve constar:

B.5.1) Os parâmetros estabelecidos para cada etapa na síntese do IFA, como as condições aceitáveis de seu isolamento, as relações aceitáveis de estereoquímica, volumes de solventes, temperaturas utilizadas, rendimentos, etc., indicando a extensão do controle do processo.

B.5.2) Estabelecidos o processo, experimentação e testes, estabelecer os parâmetros críticos do processo, incluindo principalmente os limites de aceitabilidade para os intermediários no processo.

B.5.3) Evidenciar as diferenças entre parâmetros críticos e não críticos do processo, estabelecendo os limites aceitáveis para os parâmetros críticos.

B.5.4) Manter a qualidade dos intermediários isolados durante o desenvolvimento das etapas. Deve-se ter em mente que a qualidade do intermediário isolado é crítico, independente do rendimento obtido.

B.5.5) Consolidar as estratégias estabelecidas para eventuais reprocessos ou retrabalhos.

C) Engenharia

Todo o processo, desde a escala laboratorial até o escalonamento, deve atender aos quesitos essenciais de rastreabilidade e reprodutibilidade, bem como ser desenvolvido em conformidade com os critérios estabelecidos de segurança de laboratório e ambiental (ênfase especial aos princípios de desenvolvimento da Química Verde). A manutenção dos itens fundamentais da qualidade permitirá o avanço na validação do processo, em consonância com as exigências internacionais para esta área. Nesta etapa de engenharia devem ser contempladas as seguintes atividades:

C.1) Providenciar um diagrama de fluxo para o processo sintético total, evidenciando as operações unitárias, e incluindo os fluxos de recuperação ou descartes dos solventes e componentes de cada descarte.

C.2) Produzir um diagrama de fluxo para cada etapa na síntese do IFA, evidenciando as operações unitárias, e definindo os componentes (orgânico, inorgânico e aquoso) em cada descarga e uma estimativa do balanço de massa.

C.3) Estabelecer os critérios críticos que devem ser absolutamente seguidos, tais como pressão utilizada, agitação, volumes dos solventes, tudo que faz parte das operações unitárias de forma a garantir qualidade para se efetuar o processo de síntese em nova escala de produção.

Obs: O Relatório de Desenvolvimento das atividades de síntese em laboratório e todas as atividades de engenharia descritas neste Protocolo devem servir como subsídio para as etapas subsequentes de validação do processo, de estudo da estabilidade do IFA - de acordo com os requisitos exigidos pelas Agências Reguladoras - e de avaliação e otimização da segurança do processo.