

PROPOSTA DE PRESTAÇÃO DE SERVIÇOS

Serviço: Prestação de Serviços em Desenvolvimento Farmacêutico

Coordenação: Profa. Flávia Chiva Carvalho

Contratante: Indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação

Vigência: 36 meses

Sumário

1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVO	3
3. METODOLOGIA	3
3.1. Determinação de tamanho de partícula, polidispersão e potencial zeta	3
3.2. Espectroscopia de absorção no IV	3
3.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	3
3.4. Avaliação Do Perfil de Textura (TPA)	3
3.5. Teste De Avaliação da Força Bioadesiva	4
3.6. Teste de mucoadesão por escoamento de fluídos	4
3.7. Determinação da seringueabilidade	4
3.8. Desenvolvimento de método analítico por HPLC	4
3.9. Determinação da eficiência de encapsulação (EE)	5
3.10. Estudo de estabilidade acelerada	5
3.11. Estudos de dissolução	5
3.12. Determinação do Coeficiente de Partição	6
3.13. Estudos de liberação e permeação cutânea	6
3.14. Determinação da concentração micelar crítica	7
3.15. Validações e análises estatísticas	7
4. INFRAESTRUTURA	7
5. CUSTOS	8
5.1. Utilização de bens da UNIFAL-MG	8
5.2. Recursos Humanos (RH)	11
5.3. Gerenciamento financeiro da Fundação de Apoio	11
5.4. Taxação da UNIFAL	11
5.5. Despesas bancárias e publicação no diário da união	11
6. METAS, PLANO DE TRABALHO E RESPONSABILIDADES	12
7. Propriedade intelectual	12
8. CRONOGRAMA	12
9. REFERÊNCIAS	13
10. ANEXO 1: Proposta comercial NC Farma	13

1.INTRODUÇÃO

Desenvolvimento Farmacêutico é uma área dentro das Ciências Farmacêuticas que abrange estudos relacionados ou desenvolvimento do medicamento, desde estudos de pré-formulação, formulação, caracterização físico-química, testes de desempenho in vitro, estudos pré-clínicos in vivo, produção de lotes de bancada, lotes piloto e desenvolvimento de metodologia analítica para teor, impurezas, estabilidades e quantificação de testes de desempenho.

Para acelerar o Desenvolvimento Farmacêutico no âmbito das indústrias farmacêuticas, é comum a terceirização e contratação de CDMOs, do Inglês *Contract Development and Manufacturing Organization*, que são organizações de desenvolvimento farmacêutico ou produção de lotes de bancada ou lotes piloto que fornecem serviços abrangentes, suprimindo necessidades não atendidas das indústrias farmacêuticas para estudos que requerem pesquisadores com expertise diferenciada e infraestrutura laboratorial específica não contemplada em suas plantas.

No exterior, este tipo de organização é bem estabelecida e são normalmente *spin-offs* oriundas de grupos de pesquisa de universidades, ou estes serviços são oferecidos pelas próprias universidades de Ciências Farmacêuticas que possuem pessoal e infraestrutura capacitados. Como exemplo, é possível citar o Instituto de Engenharia Biomédica (INEB) da Universidade de Porto, Portugal, que oferta serviços em Desenvolvimento Farmacêutico desde a fase de concepção do medicamento até estudos pré-clínicos em animais.

No Brasil, na área de Desenvolvimento Farmacêutico, podemos citar o DEINFAR (Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica), uma iniciativa do Departamento de Farmácia da FCF-USP, cuja proposta é oferecer serviços às Indústrias Farmacêuticas interessadas em buscar conhecimento encontrado no âmbito da Universidade. Realizam estudos de dissolução, desenvolvimento e otimização de formulações e estudos de pré-formulação. É liderado pelo Prof. Humberto Gomes Ferraz, o qual é muito conhecido no mundo corporativo e fez parte do desenvolvimento do medicamento Vonau Flash, Biolab.

Na UNIFAL-MG temos um exemplo de sucesso dentro das Ciências Farmacêuticas que é o Núcleo de Controle de Qualidade, laboratório certificado pela Anvisa para realização de estudos de equivalência farmacêutica para farmácias de manipulação e indústrias.

Recentemente, por meio da ação de extensão PREAE n#7202, a temos um contrato de prestação de serviços com o Laboratórios Ferring LTDA, uma multinacional Suíça, com laboratório de P&D em São Paulo-SP, que busca realização de testes de mucoadesão na UNIFAL-MG.

Um potencial cliente é o grupo NC Farma, que possui sob seu guarda-chuva empresas como EMS, Germed, Legrand, Nova Química e Novamed, que está em negociação com a proponente a realização de testes de Desenvolvimento Farmacêutico apresentado no ANEXO 1.

Com o objetivo de padronizar as prestações de serviço que podem ser realizadas pelo grupo da Profa. Flávia Chiva Carvalho, o objetivo desta ação de extensão é padronizar uma proposta de serviços ofertados e precificação dos mesmos, visando melhor transparência, agilidade no processo e captação de mais recursos para nossa instituição.

Com base nos exemplos de sucesso e a demanda de potenciais clientes apresentados, somado ao parque tecnológico que a UNIFAL ofere e a formação contínua de pesquisadores em nosso

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, a UNIFAL-MG tem infraestrutura e pessoal qualificado para oferecer serviços em Desenvolvimento Farmacêutico para indústrias locais, nacionais e até internacionais.

Portanto, esta proposta estabelece os tipos de testes que podem ser ofertados, laboratórios e equipamentos que podem estar envolvidos, racional para cálculo de custos e recursos humanos.

2.OBJETIVO

Implementar na UNIFAL-MG a modalidade de prestação de serviços em Desenvolvimento Farmacêutico.

3.METODOLOGIA

3.1. Determinação de tamanho de partícula, polidispersão e potencial zeta

O diâmetro hidrodinâmico médio e o Pdl serão analisados por espalhamento de luz dinâmico (DLS) e o potencial zeta avaliado por espalhamento de luz eletroforético. As análises serão feitas a 25°C, utilizando um ângulo de detecção de 173°. Para a execução de tais medidas as amostras são diluídas com água Milli-Q na proporção de 1:3,33.

3.2. Espectroscopia de absorção no IV

As possíveis interações entre amostras são analisadas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho. Os espectrogramas são obtidos utilizando espectrofotômetro na região do infravermelho por transformada de Fourier IR-FT Shimadzu®, modelo Affinity-1 (Tóquio, Japão) acoplado à um acessório de amostragem por refletância total atenuada Pike Miracle® com cristais de ZnSe Pike Technologies® (Madison, Wisconsin, EUA).

3.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) são obtidas pesando-se de 5 a 10 mg das amostras em cadinho de alumínio aberto, o qual é posteriormente fechado. As medidas são conduzidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL.min⁻¹) com um fluxo de calor de 10 °C.min⁻¹, aquecido a partir da temperatura ambiente até 400°C.

3.4. Avaliação Do Perfil de Textura (TPA)

A avaliação do perfil de textura será realizada utilizando um analisador de textura TA-XTplus disponível no Departamento de Alimentos e Medicamentos da UNIFALMG, pelo teste conhecido como TPA (Texture Profile Analysis). Este teste consiste em dois ciclos de compressão da amostra com os quais é possível obter características mecânicas, como dureza, resistência à compressão, coesão e adesão. No modo TPA, a prova analítica desce numa

velocidade constante, penetra na amostra numa profundidade pré-determinada e volta até a sua superfície. Após este primeiro ciclo, a prova permanece em repouso, quando então se inicia a segunda compressão. Durante os dois ciclos de compressão, o software Texture Exponent Lite do equipamento constrói a curva de força versus tempo com a qual é possível obter os parâmetros mecânicos.

3.5. Teste De Avaliação da Força Bioadesiva

A força de bioadesão será avaliada pela medida da força necessária para destacar as amostras mantidas em contato com a pele utilizando o analisador de textura TAXTplus. A membrana modelo pode ser mucosa ou pele suína provenientes de abatedouros ou frigoríficos. As amostras são dispostas logo abaixo da prova analítica contendo a pele fixada. A membrana é introduzida na amostra e mantida por tempo pré-determinado sem nenhuma força ser aplicada durante a fase de contato. Depois, a prova é removida a uma velocidade constante até a total separação das duas superfícies. O software do equipamento Texture Exponent Lite registra a força necessária para a remoção, obtendo-se um gráfico de força versus tempo, com o qual se calcula o trabalho de bioadesão (TBA).

3.6. Teste de mucoadesão por escoamento de fluídos

As mucosas utilizadas no experimento são obtidas em abatedouros ou frigoríficos locais. As mucosas são previamente lavadas em soro fisiológico e cortadas em pedaços retangulares. As mucosas são mantidas hidratadas com muco simulado até serem encaixadas num aparato preparado para realizar o experimento. Um cano é acoplado a 0,5 cm do início da mucosa para realizar o gotejamento do muco simulado controlado pela bomba peristáltica. A amostra é adicionada sobre a mucosa e após aproximadamente 30 segundos inicia-se o gotejamento do muco simulado num fluxo que simule as condições fisiológicas. O volume coletado do muco que escorreu através da mucosa é centrifugado a 14000 rpm por 30 min, filtrado e analisado por CLAE para cálculo da fração não adsorvida. A quantidade aderida é subtraída do total adicionado.

3.7. Determinação da seringueabilidade

É a determinação do trabalho necessário para extrair amostras semissólidas de uma seringa, com o auxílio do equipamento Text Express. Para a execução da análise, uma seringa de 1 mL foi preenchida cuidadosamente com a amostra evitando-se a incorporação de bolhas de ar e em seguida, foi acoplada a uma agulha 26G. O equipamento atua no modo de compressão (BRUSCHI, 2006), sendo que seu braço móvel desce, percorrendo uma distância de 20 mm e empurrando o êmbolo da seringa a uma velocidade de 2,0 mm.s⁻¹. Pelo software Exponent Lite foi gerado um gráfico de força versus distância cuja área representa o trabalho efetuado para extrusão da amostra.

3.8. Desenvolvimento de método analítico por HPLC

Para determinação do teor, estabilidade e perfil de liberação e permeação de protótipos a serem desenvolvidos, será desenvolvido e validado um método analítico por Cromatografia de

Alta Eficiência (CLAE), segundo normas estabelecidas pela RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017 e o guia do ICH Q2(R2) (2022). Os parâmetros a serem validados serão: linearidade, precisão, exatidão, limite de detecção e quantificação.

O sistema de CLAE utilizado será da marca Shimadzu LC-20AT, detector UV-Vis SPD-20A, módulo de comunicação CBM-20A, autoamostrador SIL-20AHT, Shimadzu. A coluna cromatográfica utilizada será uma LiChrosphere 100 RP-18 (150 x 4,6d.i.) com partículas de 5µm. A fase móvel, fluxo, volume de injeção e detecção serão determinados durante o desenvolvimento do método.

3.9. Determinação da eficiência de encapsulação (EE)

A EE ed sistemas nanoparticulados será determinada pelo método indireto. Um mililitro de suspensão é transferido para eppendorf e centrifugado a 14000 x g por 1,5 h. Quinhentos microlitros do sobrenadante são diluídos com 500 µL de diluente mais apropriado. A diluição é filtrada através de membrana de poro de 0,45 µm e efetua-se a quantificação do IFA por meio de CLAE, seguindo as condições validadas por método analítico previamente validado. A EE é calculada de forma indireta, subtraindo o IFA livre to total adicionado, tendo-se assim o IFA encapsulado.

3.10. Estudo de estabilidade acelerada

As amostras serão armazenados em frasco de vidro ambar e mantidos em estufa a 40°C a 75% de umidade relativa. Serão quantificados o teor das amostras no tempo zero, 3 meses e 6 meses de armazenamento (BRASIL, 2019), pelo método analítico previamente validado por CLAE.

3.11. Estudos de dissolução

Serão realizados empregando dissolutor (modelo 299, marca Nova Ética) e as seguintes condições: volume de meio de 300 mL, aparato cesto e agitação 50 rpm e temperatura de 37°C. As amostras serão isoladas do meio de liberação através do acondicionamento em sacos de diálise (membrana sintética de acetato de celulose com cut off de 12-14 KDa). As membranas são cortadas em forma de cilindro com cerca de 6 cm e lavadas com água Milli-Q à temperatura de 100oC por 15 minutos. Em seu interior, foram acrescentados 2 mL da amostra, contendo 5-ASA a 4 mg.mL⁻¹, tendo posteriormente as duas extremidades amarradas com um nó. Para avaliação da liberação gástrica utilizou-se como meio de dissolução, solução de ácido clorídrico 0,1 M, pH 1,2 e procedeu-se o ensaio durante 1 hora. Para avaliação da liberação entérica, utiliza-se como meio de dissolução tampão fosfato 0,05 M, pH = 6,6, e procede-se o ensaio por 6 horas, com coleta a cada hora, para traçar o perfil de liberação do fármaco. Vale ressaltar que para os dois meios utilizados, as condições sink devem ser mantidas. São coletadas amostras de 1 mL, com imediata reposição do meio, e o IFA é determinado por CLAE.

3.12. Determinação do Coeficiente de Partição

A determinação do coeficiente de partição octanol/água (KO/A) dos IFAs será realizada em funil de separação. Primeiramente o octanol será saturado com o mesmo volume de água (50 ml), agitando-se a mistura em agitador magnético por 12 horas, na velocidade de 300 rpm. A mistura será transferida para um funil de separação e mantida em repouso por 5 minutos para separação das fases. O octanol será recolhido, transferido para tubo cônico e centrifugado na velocidade de 2500 rpm (265 x g) por 10 minutos. A água remanescente será recolhida com auxílio de pipeta de Pasteur. A fase aquosa contendo os IFAs será preparada por meio da adição de excesso de LI em água. A suspensão será mantida em agitação magnética na velocidade de 300 rpm por 30 minutos, em banho termostatizado a 37,0°C e, posteriormente, filtrada através de membrana com poros de 0,45 µm para a separação dos fármacos não solubilizados. A solução obtida será analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), empregando-se o método previamente validado. Para determinação do coeficiente de partição octanol/água, 10 mL da solução aquosa de LI foram adicionados a 10 mL do octanol saturado com água. A mistura será mantida em agitação na velocidade de 300 rpm por 30 minutos, em banho termostatizado a 37,0°C. Em seguida, a mesma será transferida para um funil de separação e mantida em repouso por 5 minutos, para separação das fases. A fase aquosa será recolhida e centrifugada na velocidade de 2500 rpm (265 x g) por 10 minutos, para separação do octanol residual. Na sequência, realiza-se a extração dos IFAs da fase aquosa, sendo que a 0,5 mL da mesma será adicionados 3 mL de clorofórmio. Esta mistura será então homogeneizada em vórtex na velocidade de 2500 rpm por um minuto, e centrifugada a uma velocidade de 3500 rpm (371 x g) por 15 minutos, para separação das fases. A fase aquosa será desprezada e o clorofórmio transferido para tubo cônico e evaporado sob fluxo de ar comprimido em câmara de exaustão. O resíduo será ressuspensão em 100 µL de metanol, agitado em vórtex na velocidade de 2500 rpm por 20 segundos e analisado por CLAE. O coeficiente de partição octanol/água será obtido segundo a equação descrita por Wells (1988):

$$K_{O/A} = \frac{C_1 - C_2}{C_2}$$

Em que:

C1 = concentração do LI na fase aquosa antes da partição

C2 = concentração do LI na fase aquosa depois da partição

3.13. Estudos de liberação e permeação cutânea

Os ensaios de permeação cutânea serão realizados no sistema de células de difusão vertical Variomag Telesystem (Thermo Electron Corporation, China), disponível no Laboratório de Pesquisa em Sistemas de Liberação de Fármacos da UNIFAL/MG. Para os testes de liberação, será utilizada membrana de celulose. A pele utilizada será proveniente de orelha de porcos de abatedouro. O teste será realizado com o preenchimento do compartimento receptor com de tampão fosfato monobásico 20 mM pH 6,8 e estabilizado a 32°C, sob constante agitação. As peles de orelha de porco serão colocadas nas câmaras de difusão, onde os sistemas serão adicionados no compartimento doador, garantindo as condições sink. Amostras serão retiradas a partir do compartimento receptor em intervalos pré-estabelecidos e seus volumes serão repostos com solução receptora fresca. A quantificação do IFA no meio receptor será

realizada pelo método analítico previamente validado. Com os resultados será construído o gráfico do perfil cumulativo de permeação do metotrexato e lidocaina versus tempo, com o qual é possível calcular parâmetros relacionados à permeação, como o fluxo no estado de equilíbrio (J , $\mu\text{g}/\text{min}\cdot\text{cm}$) e o coeficiente de permeabilidade aparente (K_p , cm/min) (WILLIAMS, 2003).

3.14. Determinação da concentração micelar crítica

Prepara-se uma série de soluções aquosas do surfactante em diferentes concentrações, abrangendo abaixo e acima da CMC. A condutividade de cada solução é medida com um condutivímetro calibrado. Plota-se um gráfico da condutividade (κ) em função da concentração de surfactante (C). Identifica-se o ponto de inflexão da curva, ou seja, onde há uma mudança na inclinação da reta. Esse ponto corresponde à concentração micelar crítica. A condutividade cresce linearmente com a concentração, pois os íons livres estão disponíveis. Quando a CMC é alcançada, ocorre uma diminuição na inclinação da curva, pois os íons do surfactante começam a se associar em micelas, reduzindo a mobilidade iônica. Acima da CMC, a condutividade continua aumentando, mas com uma inclinação menor, pois a adição de mais surfactante leva à formação de mais micelas sem um aumento proporcional de íons livres.

3.15. Validações e análises estatísticas

Os resultados obtidos são apresentados pelas médias e desvios-padrão e pelo menos 3 replicatas. A comparação entre os resultados será determinada por análise de variância e teste post-hoc de Tukey. O nível de significância (P valor) adotado será 0,05. Para a análise estatística, os dados paramétricos são submetidos a Anova seguida pelo pós-teste de Newman-keuls. Os dados não paramétricos são comparados pelo teste de Kruskal, utilizando-se o software R usando o pacote Agricolae.

4. INFRAESTRUTURA

A infraestrutura a ser utilizada para realização dos serviços de desenvolvimento farmacêutico será principalmente o Laboratório de Sistemas de Liberação de Fármacos (LSLF), localizado na sala D412. Esporadicamente poderá ser utilizado o Nucleo de Controle de Qualidade (NCQ), Tecnologia de Alimentos e de Cosméticos. O Quadro 1 lista os potenciais equipamentos que podem ser utilizados nas propostas comerciais.

Quadro 1: Lista de potenciais laboratórios e equipamentos que podem ofertar serviços em desenvolvimento farmacêutico na UNIFAL-MG.

Laboratório de Sistemas de Liberação de Fármacos (LSLF): <ul style="list-style-type: none">● Cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE)● Dissolutor● Célula de difusão vertical● Espalhamento de Luz Dinâmico
Núcleo de Controle de Qualidade (NCQ): <ul style="list-style-type: none">● Shake flask● Espectrofotometro de infravermelho● Espectrofotometro UV● Análise Térmica
Tecnologia de Alimentos: <ul style="list-style-type: none">● Analisador de Textura
Tecnologia de Cosméticos: <ul style="list-style-type: none">● Viscosímetro rotacional

5. CUSTOS

5.1. Utilização de bens da UNIFAL-MG

Os custos com a utilização de bens da UNIFAL estão divididos em uso do laboratório e equipamentos. O custo para cada rubrica foi estipulado por dia, pois nossas análises requerem planejamento e tempo, não é possível fazer em uma ou mais horas, é preciso o dia todo de trabalho. O racional para os cálculos estão especificados abaixo e os valores adotados nas Tabelas 1 e 2.

- **Taxa de uso do laboratório:** esta taxa representa o consumo de água, luz, limpeza, uso de vidrarias e consumíveis de rotina. Será considerado o consumo médio mensal de água, luz, esgoto e telefonia no Brasil. O valor estipulado está na Tabela 1.
- **Taxa de uso de equipamento:** esta taxa inclui a depreciação do equipamento mais manutenção. O valor base médio dos equipamentos foram consultados em listas de pregões atuais. A Tabela 2 mostra os valores estipulados por equipamento.
 - **Taxa de depreciação** = $(\text{custo do equipamento} \div \text{vida útil do equipamento em dias}) \times \text{tempo de uso da proposta comercial}$.
 - **Taxa de manutenção** = $\text{custo de uma manutenção anual} \div \text{tempo de uso da proposta comercial}$

Tabela 1: Valores adotados para uso de laboratórios.

Media mensal de água, luz, energia no Brasil/mês	Custo do uso do laboratório por dia
310,00	10,00

Tabela 2: Valores adotados para uso de equipamentos.

Equipamentos	Valor do equipamento	Manutenção valor anual	Vida útil do equipamento (anos)	...em dias	Taxa de Depreciação	Taxa de manutenção/ dia	Custo estipulado equipamentos/ dia
Cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE)	300.000,00	20.000,00	20	7300	41,10	54,79	95,89
Dissolutor	32.000,00	10.800,00	20	7300	4,38	29,59	33,97
Célula de difusão vertical	180.000,00	10.800,00	20	7300	24,66	29,59	54,25
Espalhamento de Luz Dinâmico	500.000,00	20.000,00	20	7300	68,49	54,79	123,29
Agitador orbital shake flask	15.000,00	10.800,00	20	7300	2,05	29,59	31,64
Espectrofotometro de infravermelho	200.000,00	20.000,00	20	7300	27,40	54,79	82,19
Espectrofotometro UV	20.000,00	10.800,00	20	7300	2,74	29,59	32,33
Analizador termogravimétrico	500.000,00	20.000,00	20	7300	68,49	54,79	123,29
Analizador de Textura	100.000,00	10.800,00	20	7300	13,70	29,59	43,29
Viscosímetro rotacional	51.000,00	10.800,00	20	7300	6,99	29,59	36,58

5.2. Recursos Humanos (RH)

Será utilizado os valores vigentes de bolsa CNPQ para o nível em que cada membro da equipe se enquadre. Para remuneração da equipe, a solicitação na planilha orçamentária deverá ser em pecúnia, logo, haverá retenção de INSS. Por isso, no cálculo de custo diário com RH é somado mais 20% sobre o valor diário total. Vide Tabela 3 para especificação dos valores de acordo com cada nível de formação. Para o coordenador da ação, além do INSS, será somado mais 5% da sua remuneração, para contabilizar a taxação da UNIFAL.

Tabela 3: Valores adotados para recursos humanos.

Recursos Humanos (OST - P. Física) com retenção de 20% INSS					
Recursos humanos	Referência de valores - bolsa CNPQ	Valor	Valor/dia	INSS (20%)	Diaria+INSS
Estudante de farmácia e cursos afins	ITI-A	700,00	23,33	4,67	28,00
Graduado em farmácia ou cursos afins	GM	2.100,00	70,00	14,00	84,00
Mestre	GD	3.100,00	103,33	20,67	124,00
Doutor	PJD	5.200,00	173,33	34,67	208,00
Coordenador*	DCR-A	7.750,00	271,25	54,25	325,50

*Valor dia acrescido de 5%

5.3. Gerenciamento financeiro da Fundação de Apoio

Será cobrado 9,9 % do valor total da receita da proposta.

5.4. Taxação da UNIFAL

De acordo com o artigo 10 da Resolução 33 do Consuni, a taxa da UNIFAL é de 5% do valor destinado ao coordenador e subcoordenador da proposta, ou colaborador que trabalhe sob dedicação exclusiva na UNIFAL-MG.

5.5. Despesas bancárias e publicação no diário da união

Os valores vigentes devem ser atualizados e informados pela Fundação de apoio.

6. METAS, PLANO DE TRABALHO E RESPONSABILIDADES

Meta 1: Estabelecer a modalidade de prestação de serviços em “Desenvolvimento Farmacêutico” na UNIFAL-MG.

Etapas:

- Ter aprovação da proposta no ambiente CAEX.

Responsabilidade: Coordenação

Meta 2: Divulgação da modalidade de prestação de serviços em “Desenvolvimento Farmacêutico”.

Etapas:

- Divulgação nos sítios eletrônicos da FCF, PPGCF, PROEC e redes sociais aplicáveis da UNIFAL-MG.
- Levantamento de contatos de clientes potenciais (indústrias farmacêuticas).
- Divulgação ativa via envio de emails diretos para indústrias farmacêuticas.

Responsáveis: Coordenação.

Meta 3: Ter pelo menos 1 contrato executado de prestação de serviços “Desenvolvimento Farmacêutico”.

Etapas:

- Ter aprovação da primeira proposta de prestação de serviços vinculada a esta proposta (ANEXO 1) pelo PROEC, PROAF e PROJUR.
- Ter o primeiro contrato executado de prestação de serviços relacionado ao ANEXO 1.

Responsáveis: Coordenação, PROEC, PROAF e PROJUR.

Meta 4: Execução experimental dos contratos vinculados a esta proposta.

Etapas:

- Estipular equipe adequada - doutor, mestre, graduado ou discente.
- Selecionar equipe dentre discentes e egressos da UNIFAL-MG.
- Executar experimentos.
- Redação de laudo de análises.

Responsabilidade: discentes e egressos da UNIFAL-MG selecionados no ambiente CAEX.

7. Propriedade intelectual

A prestação de serviço normalmente não envolve atividade intelectual, são análises acordadas cujos resultados pertencem ao contratante. Ações que envolvem propriedade intelectual deverão ser acordadas por outra via que não seja esta proposta.

8. CRONOGRAMA

Esta ação está planejada para ser executada dentre 36 meses (3 anos). Espera-se que a meta 1 seja concluída em 3 meses, a meta 2 será contínua durante todo o período. A meta 3 (contrato) é esperado que tenhamos um contrato em até um ano de vigência da proposta. Com isso,

teremos casos de sucesso para divulgar, e assim conseguir mais contratantes para trabalhar até 3 anos de vigência da proposta.

9. REFERÊNCIAS

BRASIL, Resolução - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

BRASIL. Agência Nacional De Vigilância. Farmacopeia Brasileira, 6a edição, v. 1, p. 1–904, 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de Julho de 2017. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401. Acesso em 24 de setembro de 2024.

Farmacopeia Brasileira 6. ed. v. 1 e v. 2, Brasília, DF: Anvisa, 2019. 1448 p. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia-brasileira>

GOODBY, J.W.; GRAY,G.; SPIESS, H. .; VILL,V. Handbook of liquid crystals, v. 1. Berlim: Wiley-VCH. p. 17-23, 1998.

ICH, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use considerations (ICH) guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development - Step 5 (PDF/593.48 KB), 2009

WILLIAMS, A. C. Transd and topic drug delivery, London: Pharmac Press, 2003.

10. ANEXO 1: Proposta comercial NC Farma

**Proposta comercial para os testes de DESENVOLVIMENTO
Orçamento 1**

Contratante: NC Farma

Coordenadora da proposta: Profa. Flávia Chiva Carvalho

<p>Testes:</p> <p>1) Determinar a CMC: Avaliar CMC dos produtos teste (2 lotes de cada apresentação, sendo 3 apresentações, de formulação exatamente iguais, com diferença apenas entre volume de envase, totalizando 12 lotes) e de 1 lote do Medicamento de Referência em diferentes condições (temperatura ambiente e após congelamento), nos diluentes: NaCl 0,9% e Glicose 5%.</p> <p>2) Dissociação em Plasma: Avaliar 2 lotes de 1 única apresentação do produto teste e de 1 lote do medicamento de referência.</p>
<p>Técnicas empregadas: Para a determinação da CMC e da Dissociação em plasma, a técnica analítica pode ser escolhida pelo laboratório contratado, mediante a aprovação técnica do Departamento de Desenvolvimento Analítico da EMS. Para o teste de dissociação em plasma, será preciso aprovação prévia do comitê de ética e validar método analítico por HPLC.</p>
<p>Relatório: Emitir um Relatório com as informações do Experimentos.</p>
<p>Consumíveis: Coluna e pré-coluna de HPLC, filtros de seringa 45 um, solventes para fases móveis, padrão cromatográfico do IFA. A serem enviados pelo contratante.</p>
<p>Tempo de execução: 11 meses</p>
<p>Total da proposta: R\$ 197.203,00 (metade na assinatura do contrato e metade na entrega do relatório)</p>

Grupos experimentais e quantidade de amostras:

Amostra	Análise	Quantidade de Lotes	Diluyente
Produto teste - apresentação 1	CMC	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%
Produto teste - apresentação 2	CMC	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%
Produto teste - apresentação 3	CMC	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%
Referência	CMC	1	NaCl 0,9%
		1	Glicose 5%
Produto teste - apresentação 1	CMC	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%
Produto teste - apresentação 2	CMC - Congelado	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%

Produto teste - apresentação 3	CMC - Congelado	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%
Referência	CMC - Congelado	1	NaCl 0,9%
		1	Glicose 5%
Total de amostras			28
Amostra	Análise	Quantidade de Lotes	Diluyente
Produto teste	Dissociação em Plasma	2	NaCl 0,9%
		2	Glicose 5%
Referência	Dissociação em Plasma	1	NaCl 0,9%
		1	Glicose 5%
Total amostras			6

Cronograma:

Etapas*	Meses											Resp.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
CMC	x	x	x	x									ITI-A e DCR-A
Aprovação em comitê de ética	x	x	x										DCR-A
Validação de método analítico (RDC 166) para determinação do perfil de dissociação em plasma				x	x	x	x	x					GM e 2 DCR-A
Teste para determinação do perfil de dissociação em plasma									x	x			GM e 2 DCR-A
Relatório											x		GM e 2 DCR-A

*Cronograma a ser iniciado após assinatura de contrato, contratação da equipe e envio dos consumíveis necessários a cargo do contratante.

**Proposta comercial para os testes de VALIDAÇÃO
Orçamento 2**

Contratante: NC Farma

Coordenadora da proposta: Profa. Flávia Chiva Carvalho

Testes:

1. **DLS:** Validar a técnica de DLS de acordo com os parâmetros de precisão (repetibilidade e reprodutibilidade) e robustez
2. **Condutivímetro:** Validar a técnica de determinação da CMC por condutividade, avaliando a seletividade, precisão (repetibilidade e reprodutibilidade) e robustez do método.

Técnicas empregadas:

CMC: A partir do ponto de CMC encontrado no teste de Desenvolvimento (Orçamento 1), realizar: Precisão Intra e Inter: Comparando 6 preparos de amostras (intra) e 6 preparos (inter) em cada diluente: Glicose 5% e NaCl 0,9%. Calcular o desvio padrão relativo (DPR) da série de medições conforme a fórmula " $DPR=(DP/CMD) \times 100$ ", em que DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada.

Identificação/ Seletividade: Realizar o preparo dos excipientes da formulação isoladas (todos os excipientes individuais, amostra, Placebo, diluentes e Padrão do Surfactante).

A CMC deve ser diferente para os itens: diluentes e excipientes individuais. A CMC deve ser igual: Placebo, Padrão do Surfactante e Amostra.

Tamanho e PDI: Através da formulação quantitativa, calcular a concentração de cada componente. Realizar o preparo de cada componente, conforme preparo experimental da amostra definido pelo patrocinador do Estudo (O Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da EMS disponibilizará a metodologia).

Testar o Tamanho para os itens: excipientes da formulação isoladas (todos os excipientes individuais, amostra, Placebo, diluentes e Padrão do Surfactante).

Precisão: Intra e Inter devem apresentar desvio e reprodutibilidade entre tamanho e valor de PDI.

Identificação e Seletividade: Realizar o preparo dos excipientes da formulação isoladas (todos os excipientes individuais, amostra, Placebo, diluentes e Padrão do Surfactante). O tamanho deve ser diferente para os itens: diluentes e excipientes individuais. O Tamanho deve ser semelhante: Placebo, Padrão do Surfactante e Amostra.

Relatório: Emitir um Relatório com as informações do Experimento (Técnica, preparo de amostras e reagentes), cálculos, gráficos e discussão dos resultados. Seguir conforme a RDC 166/2017.
Consumíveis: Não aplicáveis
Tempo de execução: 6 meses
Total da proposta: R\$ 74.841,00 (metade na assinatura do contrato e metade na entrega do relatório).

Grupos experimentais e quantidade de amostras:

Formulação	Análise	Diluentes	Itens avaliados	Replicatas
Produto Teste	CMC	Cloreto de Sódio 0,9%	1. Produto Teste 2. Placebo 3. Diluente Glicose 5% 4. Cloreto de Sódio 0,9% 5. Padrão do Surfactante 6. Excipientes da Formulação	12
		Glicose 5%		
Total de amostras				144
Formulação	Análise	Diluyente	Itens avaliados	Replicatas
Produto Teste	Tamanho e PDI	Cloreto de Sódio 0,9%	1. Produto Teste 2. Placebo 3. Diluente Glicose 5% 4. Cloreto de Sódio 0,9% 5. Padrão do Surfactante 6. Excipientes da Formulação	12
		Glicose 5%		
Total de amostras				144

Cronograma:

Etapas*	Meses						Resp.
	1	2	3	4	5	6	
CMC	x	x	x	x	x		ITI-A e DCR-A
Relatório						x	ITI-A e DCR-A
Tamanho e PDI	x	x	x	x	x		ITI-A e DCR-A
Relatório						x	ITI-A e DCR-A

*Cronograma a ser iniciado após assinatura de contrato e contratação da equipe.

**Proposta comercial para os testes de EQUIVALÊNCIA FARMACEUTICA
Orçamento 3**

Contratante: NC Farma

Coordenadora da proposta: Profa. Flávia Chiva Carvalho

<p>Testes:</p> <ol style="list-style-type: none"> Determinar a CMC: Determinar a CMC do Medicamento teste e Medicamento de Referência, nos dois diluentes: Glicose 5% e NaCl 0,9% (Apenas em temperatura ambiente). Analisar Tamanho e PDI: Medicamento teste e Medicamento de referência, nos diluentes: NaCl 0,9% e Glicose 5%. Avaliar fármaco livre e ligado: Quantificar a proporção de fármaco livre e ligado às micelas por meio da técnica selecionada pelo laboratório prestador de serviço, visando compreender a interação entre o fármaco e as micelas.
<p>Relatório: Emitir um relatório comprovando a equivalência entre o medicamento de Referência e a formulação teste, com os dados obtidos.</p>
<p>Consumíveis: Coluna e pré-coluna de HPLC, filtros de seringa 45 um, solventes para fases móveis, padrão cromatográfico do IFA. A serem enviados pelo contratante.</p>
<p>Tempo de execução: 10 meses</p>
<p>Total da proposta: R\$ 181.585,00 (metade na assinatura do contrato e metade na entrega do relatório)</p>

Grupos experimentais e quantidade de amostras:

Amostra	Análise	Quantidade de Lotes	Diluyente	Replicatas	Total amostras
Produto teste	CMC	2	NaCl 0,9%	3	6
		2	Glicose 5%	3	6
Referência	CMC	1	NaCl 0,9%	3	3
		1	Glicose 5%	3	3
Total de amostras					18
Amostra	Análise	Quantidade de Lotes	Diluyente	Replicatas	Total amostras
Produto teste	Farmaco livre e ligado.	2	NaCl 0,9%	3	6
		2	Glicose 5%	3	6
Referência	Farmaco livre e ligado.	1	NaCl 0,9%	3	3
		1	Glicose 5%	3	3
Total de amostras					18
Amostra	Análise	Quantidade de Lotes	Diluyente	Replicatas	Total amostras
Produto teste	Tamanho e PDI	2	NaCl 0,9%	3	6
		2	Glicose 5%	3	6
Referência	Tamanho e PDI	1	NaCl 0,9%	3	3
		1	Glicose 5%	3	3
Total de amostras					18

Cronograma:

Etapas*	Meses										Resp.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
CMC, tamanho e PDI	x	x										ITI-A e DCR-A
Validação de método analítico (RDC 166) para determinação do teor do fármaco			x	x	x	x	x					GM e 2 DCR-A
Teste para determinação do fármaco livre e ligado								x	x			GM e 2 DCR-A
Relatório										x		GM e 2 DCR-A

*Cronograma a ser iniciado após assinatura de contrato, contratação da equipe e envio dos consumíveis necessários a cargo do contratante.