

**B** IOMATERIAIS APLICADOS AO  
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS  
TERAPÊUTICOS AVANÇADOS

**B** IOMATERIALES APLICADOS  
AL DISEÑO DE SISTEMAS  
TERAPÉUTICOS AVANZADOS

Hermínio C. de Sousa  
Mara E. M. Braga  
Alejandro Sosnik  
(editores)

## **CAPÍTULO 19. ASPECTOS ECONÔMICOS DO DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

**Cecilia Z. Bueno<sup>1</sup>, Itiara G. Veiga<sup>1</sup>, Fábio L. Oliveira<sup>2</sup>, Paulo de Tarso Vieira e Rosa<sup>2</sup>,  
Ângela M. Moraes<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Departamento de Engenharia de Materiais e de Bioprocessos, Faculdade de Engenharia  
Química, Universidade Estadual de Campinas, Brasil.*

*<sup>2</sup>Departamento de Físico-Química, Instituto de Química, Universidade Estadual de Cam-  
pinas, Brasil.*

### **Resumo:**

Neste capítulo é discutido o desenvolvimento de produtos para aplicações biomédicas sob o ponto de vista de análise de sua viabilidade econômica. São abordadas as etapas comumente envolvidas no desenvolvimento de produtos biomédicos, partindo-se da concepção e do desenvolvimento do produto em si, seguida pelos testes pré-clínicos e clínicos, pelo projeto da planta produtiva e finalizando-se na fase de comercialização do produto. São discutidos os custos usualmente associados a cada etapa e mostradas as formas clássicas de se estimar o investimento inicial requerido para a instalação e partida de uma nova planta industrial e o custo de produção. São também abordadas estratégias de análise de rentabilidade do investimento, pela estimativa do período de recuperação do investimento, do valor presente líquido, da taxa interna de retorno e da taxa simples de retorno. Como estudo de caso, é apresentada em detalhes a estimativa de custo para a implantação e operação de uma unidade industrial de produção de partículas

do polímero biodegradável poli(L-ácido láctico) incorporando o agente bioativo 17 alfa-metiltestosterona, um composto andrógeno sintético de uso alternativo à testosterona, e a análise de rentabilidade do investimento resultante. As partículas seriam produzidas através de tecnologia empregando CO<sub>2</sub> em condições supercríticas da modalidade SAS (*supercritical fluid as an anti-solvent*) e seriam aplicáveis, por exemplo, em terapias de substituição hormonal, como andrógeno funcional e como inibidor esteroidal da produção de estrogênio endógeno, além de na prevenção e tratamento de tumores sensíveis a hormônios.

**Palavras chave:** análise de viabilidade técnico-econômica; projeto de processos; custos; investimento inicial; custo de produção.

**Abstract:**

In this chapter we discuss the development of products for biomedical applications from the point of view of analysis of their economic viability. The steps commonly involved in the development of biomedical products are covered, starting with the conception and development of the product itself, followed by preclinical and clinical testing, the production plant design and, ending at the stage of marketing the product. The costs usually associated with each step and the classical ways of estimating the initial investment required for the installation and startup of a new manufacturing plant and its production are discussed. Strategies for analyzing the investment profitability are discussed, such as the period of return on investment, the net present value calculation, and the internal/simple rates of return. As a case study, we present in detail the procedure to estimate the cost for the installation and operation of a plant for the production of particles of the biodegradable polymer poly(L- lactic acid) incorporating the bioactive agent 17 alpha-methyltestosterone, a synthetic androgen compound that may be used as an alternative to testosterone. Profitability analysis of the resulting investment is also presented. Particles would

be produced by the use of CO<sub>2</sub> in supercritical conditions, in the SAS (supercritical fluid as an anti-solvent) modality and would be useful, for example, in hormone replacement therapies, as a functional androgen and as an steroidal inhibitor of endogenous estrogen production, in addition to in the prevention and treatment of hormone-sensitive tumors.

**Keywords:** analysis of technical and economic feasibility; process design; costs; initial investment; cost of production.

## 19.1. Introdução

Os produtos para aplicações biomédicas são todos aqueles que necessitam de aprovação das agências reguladoras antes de serem aplicados em pacientes. Neste grupo encontram-se os dispositivos médicos e de diagnóstico, os fármacos e combinações entre estes tipos, por exemplo, um dispositivo médico incorporando um fármaco. Na indústria de produtos para aplicações biomédicas, o ciclo de vida dos produtos é curto devido à constante inovação tecnológica, que se traduz em cada vez maior eficácia e facilidade de uso e de produção. Pode-se citar como exemplos das tendências atuais de inovação o uso de materiais biologicamente ativos e de tecnologias como a eletrônica, empregada em dispositivos como marcapassos e implantes de cóclea [1].

Durante o processo de desenvolvimento de um novo produto para aplicações biomédicas, assim como de qualquer outro produto industrializado, é necessário realizar a análise da viabilidade econômica, que consiste em estabelecer os custos envolvidos desde a concepção à produção em escala industrial do produto, assim como os potenciais lucros que poderão ser obtidos com a comercialização. Esta análise pode ser empregada para comparar diferentes alternativas de investimento (como a obtenção de diferentes produtos ou a produção por diferentes métodos), aumentando as chances de retorno mais rápido do capital investido pela empresa. É recomendado que esta análise seja um processo contínuo, iniciando-se na concepção do produto e continuando até o fim do ciclo de desenvolvimento, produzindo estimativas de custo e lucratividade cada vez mais exatas na medida em que se avança na implantação do projeto [2].

Se, ao longo do desenvolvimento do produto, o investimento se mostrar economicamente inviável, o projeto deve ser descartado. É necessário que o profissional responsável verifique frequentemente a viabilidade econômica, para não correr o risco de levar um projeto não rentável à fase final de desenvolvimento [3].

Para que um produto biomédico atraia a atenção do mercado e gere lucros significativos para a empresa, deve atender a alguns requisitos,

como ser bem projetado e de fácil aplicação [4]. É necessário também que o investimento inicial tenha retorno rápido, e que o produto seja colocado rapidamente no mercado, preferencialmente logo após a sua concepção. Quanto à planta de produção, é desejável que a mesma tenha alta produtividade, com equipamentos de pequena dimensão e de baixo custo. De acordo com Holtzman e Figgatt [5], as três características comuns entre as 25 empresas de tecnologia biomédica de maior sucesso são: produção de produtos diferenciados com alto valor agregado, uso constante de estratégias de marketing e investimentos crescentes em pesquisa e desenvolvimento, mesmo em tempos de crise econômica.

No campo dos produtos para aplicações biomédicas, que engloba os dispositivos biomédicos e de diagnóstico e os medicamentos, existem poucos estudos econômicos. A maior parte dos estudos existentes diz respeito à indústria farmacêutica, que já foi examinada sob vários aspectos [6].

Neste contexto, percebe-se a importância de realizar estudos da viabilidade econômica para o desenvolvimento de produtos para aplicações biomédicas. Os tópicos abordados neste capítulo procuram preencher esta lacuna existente na literatura, abordando as etapas envolvidas no desenvolvimento de um produto biomédico, desde a concepção do produto até a sua comercialização, e os custos comumente associados a cada etapa. Como estudo de caso, é abordada em detalhes a estimativa de custo para a implantação e operação de uma unidade industrial de produção de partículas poliméricas incorporando um hormônio e a análise de rentabilidade do investimento resultante.

## **19.2. Processo de desenvolvimento do produto biomédico**

A tradução de uma nova ideia em um novo produto é um processo complexo, dispendioso e demorado que consiste de várias etapas, as quais não ocorrem necessariamente em sequência, podendo se sobrepor [4].

Primeiramente, é essencial angariar fundos para a realização das etapas de desenvolvimento do produto, da concepção da ideia até o momento em que o produto entra no mercado, garantindo que o projeto seja re-

alizado dentro do orçamento previsto [4]. Infelizmente, não é possível prever com exatidão o retorno deste investimento antes do cumprimento das diversas etapas apontadas ao longo deste capítulo [6].

As etapas descritas a seguir referem-se: à concepção e ao desenvolvimento inicial do produto, que envolvem desde a ideia original até a fase preliminar de pesquisa e desenvolvimento; aos testes pré-clínicos e testes clínicos, que são os testes realizados em células animais ou humanos antes da colocação do produto no mercado; e por fim ao projeto da planta de produção do produto biomédico, que é uma etapa complexa que envolve decisões em diferentes níveis, cobrindo desde a localização da planta até o projeto de equipamentos individuais. As estimativas de custo envolvidas nas etapas de desenvolvimento serão mais detalhadas no item 19.3.

### **19.2.1. Concepção do produto e desenvolvimento inicial**

Assim como no caso de produtos advindos do ramo de variadas Engenharias, o processo de desenvolvimento de um produto biomédico se inicia tipicamente com a ideia do produto, a qual pode ser originada no departamento de vendas de uma empresa, como resultado de um pedido de um cliente ou da necessidade do mercado, ou pode ser fruto da concorrência com outro produto existente. A ideia também pode ser originada espontaneamente por parte de um profissional que possua conhecimento das necessidades e objetivos de uma empresa em particular, ou ainda pode ser o resultado de um programa de pesquisa [1,3].

Neste último contexto, o programa de pesquisa pode ter a finalidade de encontrar soluções para determinado problema, por exemplo, a cura de determinada doença, ou encontrar novos problemas a serem solucionados. Uma das técnicas para criar novas ideias é baseada no chamado *Biodesign Process*, desenvolvido por Paul Yock, Josh Makower e colaboradores da Universidade de Stanford. O processo se inicia no trabalho de campo, através da observação dos procedimentos médicos. As observações são utilizadas para verificar as necessidades existentes e então formular soluções [4].

No entanto, não é isso que ocorre normalmente. Frequentemente, um cientista ou inventor faz uma descoberta e começa a conceber como e onde esta ideia poderia ser utilizada. Diversas aplicações são consideradas e estudadas, escolhendo-se aquela que represente uma solução eficaz e com baixa relação custo/benefício para um determinado problema clínico [4].

Verifica-se, assim, que existe uma gama de caminhos para a concepção de um novo produto biomédico. Se a análise da ideia indicar que desenvolver um novo projeto pode valer a pena, uma pesquisa preliminar ou programa de investigação é iniciado [3].

Neste estágio, a literatura médica deve ser lida e absorvida, pacientes devem ser consultados, tratamentos existentes e produtos concorrentes devem ser cuidadosamente analisados. Também é a fase de expandir a ideia, de modo a compreender como ela irá funcionar na prática, de que forma irá se transformar em um novo produto e qual será seu valor clínico. Neste momento, deve-se considerar qual a real necessidade do produto, qual o mercado almejado, quais testes clínicos devem ser realizados e qual é o procedimento para se obter a aprovação do produto pelas agências reguladoras. Enquanto a ideia progride em direção a uma nova invenção, é importante criar esboços e modelos tridimensionais para utilizá-los na redação e defesa de pedidos de patenteamento, assim como produzir protótipos do produto [4].

Dentre uma gama de candidatos a produtos comerciais que se encontram nas fases iniciais de pesquisa e desenvolvimento, poucos chegam efetivamente ao mercado, como ilustrado na Figura 19.1. Alguns dos motivos pelos quais uma ideia pode ser abandonada são: o produto não é considerado seguro ou eficiente para o paciente, a ideia infringe outras patentes, o mercado é limitado para garantir o retorno do investimento, o lucro potencial é muito pequeno ou a empresa não possui financiamento [4,7]. Por exemplo, no caso particular do desenvolvimento de medicamentos nos EUA, apenas um de cada 10.000 potenciais medicamentos pesquisados pelas companhias farmacêuticas passa pela fase de pesquisa e desenvolvimento e é aprovado pelos órgãos federais para uso em pacientes [7].





**Figura 19.1.** Processo de desenvolvimento de um novo produto em diferentes fases (adaptado de Harrison *et al.* [8]).

Quando se trata do desenvolvimento de novos medicamentos, os custos relacionados a esta etapa variam muito dependendo do tipo do produto, uma vez que este pode ser considerado como uma nova entidade molecular ou um medicamento já existente modificado (por exemplo, pelo uso de uma diferente forma de veiculação ou pela sua utilização em uma aplicação terapêutica distinta da original). No último caso, os custos diretos médios com pesquisa e desenvolvimento não excedem 25% dos custos com pesquisa e desenvolvimento de uma nova entidade molecular. Além disso, o tempo necessário para o desenvolvimento é reduzido, uma vez que se trata de uma molécula cujo comportamento já é relativamente bem conhecido. Por este motivo, os novos medicamentos desenvolvidos a partir da modificação de medicamentos já existentes representam cerca de 67% de todos os novos produtos farmacêuticos que surgem constantemente no mercado [9].

### 19.2.2. Testes pré-clínicos e testes clínicos

As agências públicas de saúde, como a FDA (*Food and Drug Administration*, Estados Unidos da América), a EMA (*European Medicines Agency*, Europa), a ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos*,

*Alimentos y Tecnología Médica*, Argentina) e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil) são responsáveis pela aprovação da realização dos testes clínicos em humanos (em conjunto com Comitês de Ética) e pela aprovação da comercialização de produtos biomédicos. Estas agências analisam os riscos associados aos produtos e seu desempenho no tratamento [4].

De acordo com a *Medical Device Amendments* (MDA), antecessora da FDA, conforme discutido por Ratner *et al.* [4], existem três classes de dispositivos biomédicos:

- a) Classe 1: Dispositivos de baixo risco, sujeitos a controles gerais apenas;
- b) Classe 2: Dispositivos de maior risco, e sujeitos a controles especiais;
- c) Classe 3: Dispositivos de risco ainda mais elevado, que requerem pré-aprovação de mercado, necessitando de estudos clínicos;

Para a aprovação dos dispositivos da classe 3, os órgãos governamentais dependem de evidências científicas válidas para determinar se há garantia razoável de que o dispositivo é seguro e eficaz sob suas condições de uso. Evidências científicas válidas são definidas como os resultados de pesquisas bem controladas e casos documentados conduzidos por especialistas qualificados, por exemplo. Estas evidências são conseguidas através dos testes pré-clínicos e dos testes clínicos [4].

Os testes pré-clínicos consistem em ensaios *in vitro* ou *in vivo* realizados em laboratório com o protótipo do produto. Por exemplo, testes de dispositivos de diagnóstico *in vitro* são feitos tipicamente com células de mamíferos ou células humanas ou em amostras clínicas humanas às quais a companhia tenha acesso. Se os testes obtêm sucesso, o protótipo é aprimorado e a empresa recorre a uma agência pública de saúde para a aprovação da realização dos testes clínicos [1,7].

Os testes clínicos, por sua vez, são realizados em humanos com o objetivo de validar a utilização do produto biomédico em pacientes. Esta etapa é composta por três fases diferentes: a fase 1 consiste em testes com 20 a 100 voluntários saudáveis para determinar a segurança e dosagem correta do produto; a fase 2 consiste em testes com 100 a 300 pacientes

voluntários para estabelecer a efetividade do produto e buscar efeitos colaterais e a fase 3 consiste em testes com 1000 a 5000 pacientes voluntários para verificar a efetividade do produto e monitorar as reações adversas decorrentes do uso prolongado. Quando as três fases dos testes clínicos são concluídas, a empresa analisa todos os dados coletados. Se as descobertas demonstram que o produto é seguro e efetivo, a empresa procura novamente as agências públicas de saúde para posterior lançamento do produto no mercado [7].

Os custos com testes clínicos são influenciados principalmente pelo tipo de problema clínico e pelo objetivo do estudo. Valores típicos de testes clínicos com produtos farmacêuticos são mostrados na Tabela 19.1.

Uma das dificuldades referentes à etapa de testes pré-clínicos e clínicos é que alguns dispositivos, especialmente os que envolvem biomateriais, podem requerer muito tempo e dinheiro e um grande número de pacientes para que sejam validados. Um *stent* impregnado com um fármaco, por exemplo, demanda no mínimo 6 a 12 meses (ou mais) de acompanhamento de centenas ou milhares de pacientes para que a maioria dos médicos tenha confiança no desempenho do produto. Já um implante ortopédico pode levar muitos anos para alcançar a aprovação [4].

**Tabela 19.1.** Custos típicos dos testes clínicos (adaptado de Hemels *et al.* [2] e Goldfarb [10]).

Fase de estudo	Custo médio por paciente (US\$)*	Custo médio por fase (US\$)
Fase 1	~15.700 (20-100 pacientes)	>15 milhões
Fase 2	~19.300 (100-300 pacientes)	~30 milhões
Fase 3	>26.000 (300-3000 pacientes)	6 a 7 vezes o custo da fase 1

\*baseado em mais de 70 testes envolvendo em torno de doze áreas terapêuticas

No que se refere ao desenvolvimento de um novo medicamento, uma das grandes dificuldades é o fato que a maioria dos compostos que passa por testes clínicos é abandonada sem obter aprovação. As razões para o abandono da pesquisa são geralmente agrupadas em três grandes categorias: segurança (por exemplo, toxicidade verificada em humanos ou animais); eficácia (por exemplo, baixa ou nenhuma atividade); economia (por exemplo, mercado limitado ou insuficiente para garantir o

retorno do investimento). Equipes de químicos, em geral, enviam uma média de 10.000 novos compostos para a unidade de estudos pré-clínicos, na qual estes compostos serão testados. Apenas 250 destes compostos serão aprovados no critério de atividade e falta de efeitos colaterais indesejáveis, sendo que a companhia envia o pedido de aprovação à FDA para cada um destes compostos. Destes 250, apenas 30 irão completar a fase 1 dos estudos clínicos e passar à fase 2. Cerca de 5 compostos irão completar a fase 2 e passar à fase 3 e cerca de 3 destes 250 serão aprovados na fase 3. Às vezes os compostos devem ser abandonados durante este processo. Uma característica muito única ao projeto de investimento é que, em geral, o valor completo de um projeto se perde se os testes laboratoriais falharem. Como consequência, se o composto falhar em um destes estágios, o projeto se encerra [7].

Verifica-se assim que a realização de testes pré-clínicos e clínicos representa uma etapa muito importante do processo de desenvolvimento de um produto biomédico, pois é somente através destes testes que as empresas fundamentam a argumentação para o marketing dos produtos e atraem investimentos [4].

### **19.2.3. Projeto de uma planta de produção**

Existem basicamente dois caminhos para trazer o produto ao mercado: licenciar o produto para outra empresa ou criar uma nova planta de produção [4].

As pequenas empresas normalmente buscam parcerias para manufaturar os seus produtos, uma vez que desenvolver capacidade operacional e especializar-se na produção de biomateriais e implantes requerem esforço, capital e gerenciamento significativos. Contudo, apesar dos custos e das complexidades, quando se trata de biomateriais, é importante criar processos únicos para garantir manufatura eficiente e bom desempenho dos produtos [4].

O projeto de uma planta industrial passa por uma série de estágios, que envolvem uma ampla variedade de habilidades, como pesquisa,

análise de mercado, estimativa de custo, projeto de peças individuais de equipamentos, dentre outras. Este projeto pode ser realizado com diferentes graus de detalhamento, dependendo da precisão requerida para a estimativa de custo, do propósito da estimativa e dos recursos disponíveis para tal análise. Quanto maior a precisão requerida, mais capital deve ser investido no projeto [3,11]. Peters e Timmerhaus [3] propuseram a seguinte classificação de acordo com o grau de detalhamento do projeto de uma planta industrial.

1) Projeto preliminar ou estimativa rápida

Refere-se a um estudo baseado em métodos aproximados e na estimativa grosseira dos custos. Nesta etapa, poucos detalhes são incluídos e o tempo consumido nos cálculos é pequeno. O projeto preliminar é usado apenas para comparar alternativas de investimento e identificar as mais rentáveis em termos de custos e benefícios, possibilitando determinar se é conveniente ou não continuar trabalhando no processo proposto.

2) Projeto com estimativas detalhadas

Neste tipo de estimativa, uma análise mais detalhada e cálculos são efetuados, estabelecendo-se o potencial custo/benefício do processo. O projeto com estimativas detalhadas é usado apenas para as alternativas mais rentáveis identificadas na fase de análise do projeto preliminar. Contudo, as especificações exatas dos equipamentos da planta não são fornecidas, e a elaboração do trabalho é reduzida.

3) Projeto definitivo do processo

Neste tipo de projeto, realizado apenas para a alternativa mais rentável segundo a análise dos projetos com estimativas detalhadas, especificações completas são apresentadas para todos os componentes da planta, e os custos exatos são estabelecidos, obtendo-se cotações de mercado. O projeto definitivo inclui as planilhas de dados, diagramas e informações suficientes para permitir a construção da planta, como a quantidade de matéria-prima requerida, as instalações e equipamentos disponíveis ou que precisam ser adquiridos ou construídos, as estimativas dos custos de investi-

mento total e de produção, dos lucros prováveis e do tempo de retorno do investimento e a localização da planta, entre outras informações essenciais.

A construção de uma planta piloto pode permitir a obtenção de dados mais detalhados acerca do projeto definitivo do processo. Os protótipos produzidos na planta piloto podem ser enviados aos possíveis consumidores para determinar se o produto é realmente satisfatório e se há um potencial de vendas razoável. Testes pré-clínicos para determinar a eficácia e a segurança do produto podem ser executados concomitantemente a esta etapa.

O estágio final consiste na aquisição dos equipamentos, na construção da planta, no *start up*, em melhorias gerais na operação e desenvolvimento de procedimentos operacionais padrão para fornecer os melhores resultados possíveis [3].

É importante ressaltar que poucos projetos grandes são finalizados e iniciam a produção em um único ano. Geralmente, as etapas de aquisição dos terrenos e equipamentos, a construção da planta e o início efetivo das atividades produtivas propriamente ditas leva em média três anos, sendo que a capacidade de produção é reduzida no início das atividades. No caso de produtos farmacêuticos, este período pode ser ainda maior, uma vez que a planta deve ser certificada para estar em conformidade com as normas de fabricação específicas de cada produto. Assim, deve ser considerado o tempo de inspeção e aprovação pelos órgãos regulatórios responsáveis (FDA, EMA, ANMAT, ANVISA ou correlato) antes de se dar início à produção. Um exemplo é o tempo entre o início da construção até a produção de um novo produto farmacêutico obtido por fermentação, de cerca de seis anos [12].

### **19.3. Estimativas de custo**

Nos itens a seguir são discutidos os valores típicos dos custos de cada etapa de desenvolvimento de um produto para aplicação biomédica, de acordo com dados da literatura. Também são abordadas algumas das

principais estratégias para a estimativa dos custos inicial e de produção, assim como para a análise de rentabilidade do investimento, com base nas estimativas de custo.

### 19.3.1. Custos envolvidos no desenvolvimento do produto

Na Tabela 19.2 é mostrada uma comparação entre os custos típicos relativos às etapas de desenvolvimento de um dispositivo biomédico (valores referentes ao ano de 2012 para os Estados Unidos). Nota-se que os maiores gastos dizem respeito à obtenção de aprovação do produto pelas agências reguladoras, tanto para a realização dos testes clínicos como para a comercialização. Percebe-se ainda que o custo total acumulado para o desenvolvimento de um dispositivo biomédico pode atingir cerca de US\$ 38 milhões e que o processo leva, em média, 8 anos. No entanto, foram computados somente os gastos iniciais antes do início da comercialização do produto, não sendo considerados os gastos com o projeto e operação da planta de produção, que serão detalhados no próximo item deste capítulo.

**Tabela 19.2.** Custos típicos envolvidos nas etapas de desenvolvimento de um dispositivo biomédico (adaptado de Ratner *et al.* [4]).

Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	Custo (US\$ milhões)
Idéia e desenvolvimento de protótipo									4
Testes pré-clínicos									2
Aprovação pelas agências reguladoras para testes em humanos									12
Testes clínicos									9
Aprovação pelas agências reguladoras para comercialização									11
<b>Custo total acumulado</b>									<b>38</b>

Em comparação com a indústria farmacêutica, o processo de desenvolvimento de um novo medicamento leva, em média, 12 a 15 anos, sendo gastos em torno de US\$800 milhões de dólares até que o medicamento seja aprovado para uso em humanos [7]. Na Europa e nos Estados Unidos, por exemplo, as etapas iniciais de desenvolvimento neste mesmo ramo industrial podem envolver investimentos de cerca de US\$35 bilhões, en-

quanto a etapa de testes clínicos, que tem em média de 8 a 9 anos de duração, pode representar 70% dos custos totais [13].

### **19.3.2. Estimativa de custo para uma nova planta de produção**

A avaliação econômica preliminar de um projeto para implantação de um processo industrial geralmente envolve três partes, a estimativa do capital de investimento ou inicial, a determinação do custo de produção ou operacional e a análise da viabilidade ou rentabilidade [8].

#### **19.3.2.1. Custo inicial**

Antes de iniciar o processo de produção de qualquer tipo de produto é necessário construir a planta industrial e esta fase demanda investir uma grande quantia de dinheiro. Este investimento é chamado capital inicial total, sendo definido pela soma do custo total do projeto, construção e instalação da planta industrial (conhecido como capital fixo), do capital de giro e do custo de partida [14].

O capital fixo, conforme já mencionado, é o montante necessário para projetar, construir e instalar todos os equipamentos e pode ser classificado em direto e indireto:

- 1) Capital fixo direto: abrange a construção e instalação dos equipamentos, o material e a mão de obra envolvida diretamente na edificação permanente. O capital fixo direto depende do ramo industrial. Por exemplo, para indústrias pequenas na área de biotecnologia, abrange cerca de US\$ 30 a 60 milhões, enquanto para indústrias maiores, pode chegar a US\$ 100 a 250 milhões [8].
- 2) Capital fixo indireto: engloba todos os custos que não fazem parte da instalação final, mas são requeridos para que esta seja finalizada, como engenharia, contingências, despesas gerais e frete, dentre outros [12].



Para se estimar o custo do capital fixo utilizam-se diversos procedimentos, como o escalonamento do custo de uma planta de tamanho ou capacidade diferente, pela projeção de valores do passado para o presente ou futuro e a estimativa dos custos de aquisição e instalação dos equipamentos. Também é preciso considerar outros fatores que podem alterar o custo de capital fixo, como diferenças nos materiais de construção, condições extremas de operação e maturidade tecnológica do projeto [11].

O primeiro passo para a estimativa do custo de capital fixo é a construção dos diagramas de fluxo do processo e determinação das capacidades e dimensões dos equipamentos e de características específicas requeridas para o processo. Assim é possível obter os preços de cada equipamento com fornecedores ou através de referências e dados levantados anteriormente. Uma das equações mais utilizadas para esta determinação (inclusive para o escalonamento de custos de plantas inteiras) é a Equação 19.1, que se baseia em dados de custo de equipamentos similares, considerando a capacidade do item e o efeito da inflação [14]:

$$C_{v,s} = C_{u,r} \left( \frac{V}{U} \right)^a \left( \frac{I_s}{I_r} \right) \quad \text{Equação 19.1}$$

onde  $C_{v,s}$  é o preço do equipamento em questão, de tamanho ou capacidade  $V$ , no ano  $s$ ;  $C_{u,r}$  é o preço do mesmo tipo de equipamento no ano  $r$ , de tamanho ou capacidade  $U$ ;  $a$  é o expoente aplicado à razão entre as capacidades para relacionar o custo de equipamentos de diferentes tamanhos (o coeficiente  $a$  varia de 0,38 a 0,9 e tem valor médio de 0,64) e  $I$  é o índice de custo no ano  $s$  ou  $r$ .

Para se considerar os efeitos da inflação na aquisição de equipamentos em anos diferentes, os índices comumente empregados na indústria química para a atualização de preços são o ENR (*Engineering News-Record Constructions Index*) para elementos ligados à construção civil, o M&S (*Marshall e Swift Process Industry Index*) para a análise de custo de equipamento instalado, mas não especificamente na planta concluída, e o CEPCI (*Chemical Engineering Plant Cost Index*), um dos índices mais acessíveis e precisos no ramo químico [14]. Na área farmacêutica, pode-

-se utilizar o CPI/PP (*Producer Price Index-Commodities/Pharmaceutical Preparations*) e o PPI (*Producer Price Index/Drugs and Pharmaceuticals*).

Outro fator importante a se considerar é o custo de instalação dos equipamentos, que pode ser muito maior do que seu preço de aquisição. Estão incluídos neste custo o transporte e a descarga no local, o aço estrutural, as tubulações, a instrumentação, o isolamento térmico e a pintura, dentre outros componentes. Na Tabela 19.3 estão indicadas faixas e valores médios de fatores de multiplicação comumente utilizados para estimar os custos de instalação a partir do preço de aquisição dos equipamentos [8], assim como os fatores relativos ao cálculo aproximado do investimento total a ser requerido em capital fixo (CF) de uma planta industrial. CF pode, como se nota na Tabela 19.3, ser estimado como um múltiplo direto (variando entre 5 a 8 vezes) do custo de aquisição dos equipamentos [14].

Outro custo incluso no capital inicial é o capital de giro (CG), o custo para manter a planta em funcionamento. Este capital servirá para a aquisição de insumos e peças de reposição, além de prover verba disponível para eventuais gastos de natureza mais imediata. São estimados os custos de matérias-primas por 1 a 2 meses, custos com mão de obra por 2 a 3 meses, além de utilidades e tratamento de resíduos para um mês de produção. Também se inclui no capital de giro a diferença entre o dinheiro devido por clientes (contas a receber) e o dinheiro devido aos fornecedores (contas a pagar). O capital de giro é recuperado caso a empresa venha a cessar as atividades e não sofre depreciação [11,12]. Para indústrias químicas, o capital de giro é geralmente de 10 a 20 % do capital total investido [11,14], porém para bioprocessos este valor pode ser maior, em torno de 15 a 20 % do capital fixo direto investido [8]. Entretanto, o capital de giro pode exceder 50% do capital fixo investido no caso de indústrias de serviço, sazonais ou com produtos de alto valor agregado como os biomateriais e fármacos [11]. Em alguns tipos de processos, o capital de giro pode ser melhor estimado através do custo de produção ou da porcentagem de vendas anuais (por exemplo, frações de 15 a 49% das vendas, ou mais comumente, de 30 a 35%) e não do capital investido inicialmente.

O terceiro e último componente do custo inicial é o custo de partida (CP) ou de *start-up*, que marca a transição entre a construção da planta e sua operação de fato. Este pode ser estimado em função do capital fixo e geralmente não ultrapassa 12% [14]. Para plantas químicas sugere-se 10% do custo do projeto [11] e para plantas biofarmacêuticas, de 5 a 10 % do custo fixo direto [8], incluindo a etapa de validação. Pode-se também calcular o custo de partida com base nos custos anuais de produção, como uma fração aproximada de 20% deste [15].

**Tabela 19.3.** Estimativa do custo de capital fixo com base no custo de aquisição dos equipamentos (adaptado de Harrison *et al.* [8]).

Item de custo	Faixa típica do fator de multiplicação	Valor médio comumente empregado
Custo direto da planta (CD)		
Custo de aquisição dos equipamentos (CC)	1,0 a 1,0	1,00 x CC
Instalação	0,2 a 1,5	0,50 x CC
Tubulação	0,3 a 0,6	0,40 x CC
Instrumentação	0,2 a 0,6	0,35 x CC
Isolamento	0,01 a 0,05	0,03 x CC
Instalação elétrica	0,1 a 0,2	0,15 x CC
Construção civil	0,1 a 2,0	0,45 x CC
Melhoria do terreno	0,05 a 0,20	0,15 x CC
Instalações auxiliares	0,2 a 1,0	0,50 x CC
		<i>Total = 3,53 x CC</i>
Custo indireto da planta (CI)		
Engenharia	0,2 a 0,3	0,25 x CD
Construção	0,3 a 0,4	0,35 x CD
		<i>Total = 2,12 x CC</i>
Custo total da planta (CTP = CD + CI)		<i>Total = 5,65 x CC</i>
Honorários do empreiteiro (HE)	0,03 a 0,08	0,05 x CTP
		<i>Total = 0,28 x CC</i>
Contingências (C)	0,07 a 0,15	0,10 x CTP
		<i>Total = 0,57 x CC</i>
Capital fixo final a ser investido (CF = CTP + HE + C)		<i>Total = 6,5*CC</i>

### 19.3.2.2. Custo de produção

O custo de produção para uma planta industrial é a soma de todas as despesas relacionadas com o dia a dia operacional da indústria, como

matérias-primas, mão de obra, serviços públicos, coleta de lixo e outras despesas [8]. Estes custos são classificados em três categorias: custos diretos, custos fixos e despesas gerais.

Os custos diretos envolvem todos os itens que variam de acordo com a taxa de produção. Quando há necessidade de diminuir a produção, estes itens também têm seu consumo diminuído de forma diretamente proporcional à redução do nível de produção. Fazem parte do custo de produção direto os seguintes itens:

- 1) Matéria-prima: custo das matérias-primas consumidas no processo de acordo com o diagrama de fluxo de material.
- 2) Utilidades: custo das utilidades requeridas pelo processo, como combustível, carvão, vapor de água, água para refrigeração, energia elétrica, água de suprimento, ar de instrumentação, gás inerte (como nitrogênio), refrigeração e outros serviços requeridos pela planta.
- 3) Tratamento de resíduos: custo de tratamento de água residual, eliminação de sólidos e materiais perigosos.
- 4) Mão de obra: custo dos operários requeridos para a operação da planta.
- 5) Trabalho de supervisão direta e serviços de escritório: custo administrativo, de engenharia e de suporte de pessoal. Alguns autores sugerem que os salários pagos aos operadores das centrais e supervisores sejam classificados como um custo fixo de produção para quase todas as fábricas de produtos químicos, visto que a operação da planta exige experiência e treinamento em segurança e não é usual a variação do quadro de trabalho com mudanças de curto prazo na demanda [12].
- 6) Manutenção e reparos: custo de mão de obra e materiais associados à manutenção dos equipamentos. Estes custos podem variar de 1 a 15% do custo inicial do projeto por ano. Para plantas industriais mais simples, operando em condições brandas e não corrosivas, uma provisão de 3 a 5% é indicada. Porém, para plantas complexas e que operam em condições severas de corrosão, este fator pode ser de 10 a 12% ou mesmo maior [11].

- 7) Suprimentos de operação: custo de suprimentos diversos para dar suporte à operação diária da planta, como lubrificantes, filtros e dispositivos de proteção pessoal. Tais despesas podem ser geralmente assumidas como sendo 6% da mão de obra ou de 0,5% a 1% do capital inicial por ano. Para processos altamente complexos e automatizados, estes custos podem aumentar substancialmente como uma porcentagem dos custos de mão de obra [11].
- 8) Taxas laboratoriais e outros serviços: custo de análises de rotina e especiais requeridas para o controle de qualidade da matéria-prima e do produto e a resolução de problemas. Este custo é normalmente de 10 a 20% do custo da mão de obra. No entanto, para certos produtos biofarmacêuticos que requerem um grande número de ensaios onerosos, este custo pode ser tão elevado quanto o da mão de obra em si. Para tais casos, é importante considerar o número e a frequência dos ensaios em detalhes [8].
- 9) Patentes e royalties: custo de uso de patentes ou de licenciamento de tecnologia. Estas despesas são geralmente incluídas nos custos de produção quando são pagas de acordo com a produção ou em montantes anuais, mas podem estar inclusas no capital inicial quando são feitas em um pagamento único [11].

Os custos de produção fixos incluem todos os itens que são independentes da taxa de produção, ou seja, que não são afetados diretamente pela operação da planta:

- 1) Depreciação: custos associados com a planta física (construções, equipamentos), geralmente com taxas de depreciação especificadas pelo governo federal de cada país. Para uma estimativa preliminar, o capital fixo é geralmente depreciado linearmente em um período de 10 anos. Porém, as taxas de depreciação podem variar com o tipo de bem envolvido (por exemplo, depreciação de equipamentos em 5 a 7 anos e de construções em 25 a 30 anos) e com número de turnos diários de operação da planta industrial, sofrendo drás-

tica redução nos casos de funcionamento ininterrupto da planta. O terreno não sofre depreciação [11].

- 2) Taxas locais e seguro: custos associados com taxas da propriedade e seguro sobre responsabilidades legais. As taxas do seguro dependem em grande parte da manutenção segura e do bom estado de conservação da planta. Para bioprocessos é indicado estimar um seguro de 0,5 a 1% do capital inicial, porém o processamento de materiais inflamáveis, explosivos, ou tóxicos geralmente aumenta este valor. O imposto sobre a propriedade é geralmente atribuído em 2 a 5% do custo inicial [8].
- 3) Despesas com a planta (*overhead*): custos inerentes à operação das instalações auxiliares que dão suporte ao processo de produção, que não podem ser cobrados ou identificados como parte da obra, produto ou ativo, independente do volume de produção. Envolvem serviços de contabilidade, proteção contra incêndios e serviços de segurança, serviços médicos, refeitório, instalações recreativas e benefícios para os funcionários [11,14]. Tais despesas podem ser estimadas como 5 a 10 % do capital inicial [8].

A terceira categoria de custos de produção engloba as despesas gerais, custos associados a atividades de administração e gerência não diretamente associadas ao processo de produção, detalhados conforme se segue:

- 1) Custos administrativos: todos os custos para a administração da indústria, incluindo gerência, recursos humanos, compras e aquisições, contabilidade, serviços legais e outras atividades relacionadas. Em empresas de pequeno porte muitos destes serviços são terceirizados. Uma estimativa inicial usando uma abordagem baseada no quadro de funcionários sugere o custo de 65% da mão de obra [12].
- 2) Custo de distribuição e venda: despesas com a venda e a propaganda necessárias para vender os produtos, incluindo salários dos representantes e outros itens associados. Despesas com marketing incluem as despesas de pesquisa e análise de mercado, estudos de concorrência, e quaisquer outros custos agregados. Dispêndios com

vendas e marketing são muito dependentes do tipo de produto, a exemplo dos produtos de consumo ou produtos especiais, quem podem chegar a até 5% do custo total de produção [12,14].

- 3) Pesquisa e desenvolvimento: custo de atividades de pesquisa relacionadas ao processo e ao produto, incluindo o desenvolvimento de novos produtos, estudos de escalonamento, testes clínicos para produtos médicos, salários e fundos de pesquisa relacionados à aquisição de equipamentos e suprimentos. As despesas com pesquisa e desenvolvimento variam de acordo com o tipo de indústria, podendo chegar a 15% das receitas para empresas biotecnológicas e farmacêuticas [12,14].

Uma metodologia sugerida por Turton e colaboradores [14] utiliza fatores multiplicativos para a estimativa de alguns dos itens de custo de produção anteriormente citados e está sumarizada na Tabela 19.4. Ressalta-se que cada tipo de produto apresenta custos diferenciados, que devem então ser levados em consideração na hora de realizar esta estimativa.

**Tabela 19.4.** Fatores de multiplicação típicos para a estimativa dos itens do custo de produção de produtos químicos (adaptado de Turton e colaboradores (2003) [14]).

Item de custo	Faixa típica do fator de multiplicação	Valor médio
1. Custos diretos*		
A. Matéria-prima ( $C_{MP}$ )	Dado requerido do processo	-
B. Tratamento de resíduos ( $C_{TR}$ )	Dado requerido do processo	-
C. Utilidades ( $C_{UT}$ )	Dado requerido do processo	-
D. Mão de obra operacional ( $C_{MOP}$ )	Dado requerido do processo	-
E. Supervisão direta e serviços de escritório	(0,1 a 0,25) $C_{MOP}$	0,18 $C_{MOP}$
F. Manutenção e reparos	(0,02 a 0,1) CF	0,06 CF
G. Suprimentos de operação	(0,1 a 0,2) item anterior (1F)	0,009 CF
H. Taxas laboratoriais	(0,1 a 0,2) $C_{MOP}$	0,15 $C_{MOP}$
I. Patentes e royalties	(0 a 0,06) $C_{TP}$	0,03 $C_{TP}$
Custos diretos totais de produção ( $C_{DTP}$ )	$C_{MP} + C_{TR} + C_{UT} + 1,33 C_{MOP} + 0,03 C_{TP} + 0,069 CF$	
2. Custos fixos		
A. Depreciação	0,1 CF	0,1 CF
B. Taxas locais e seguro	(0,014 a 0,05) CF	0,032 CF
C. Despesas com a planta	(0,5 a 0,7) (itens 1D + 1E + 1F)	0,708 $C_{MOP}$ + 0,036 CF
Custos fixos totais de produção ( $C_{FTP}$ )	0,708 $C_{MOP}$ + 0,168 CF	
3. Despesas gerais		
A. Custos administrativos	(0,15) (itens 1D + 1E + 1F)	0,177 $C_{MOP}$ + 0,009 CF
B. Custo de distribuição e venda	(0,02 a 0,2) $C_{TP}$	0,11 $C_{TP}$
C. Pesquisa e desenvolvimento	0,05 $C_{TP}$	0,05 $C_{TP}$
Custos totais de despesas gerais de produção ( $C_{TDGP}$ )	0,177 $C_{MOP}$ + 0,009 CF + 0,16 $C_{TP}$	
Custos totais de produção ( $C_{TP}$ )	$C_{TP} = C_{DTP} + C_{FTP} + C_{TDGP}$ $C_{TP} = 1,23 (C_{MP} + C_{TR} + C_{UT}) + 2,73 C_{MOP} + 0,304 CF$	

\* custos determinados das informações providas no diagrama de fluxo do processo e no custo unitário; CF: Capital Fixo Investido.

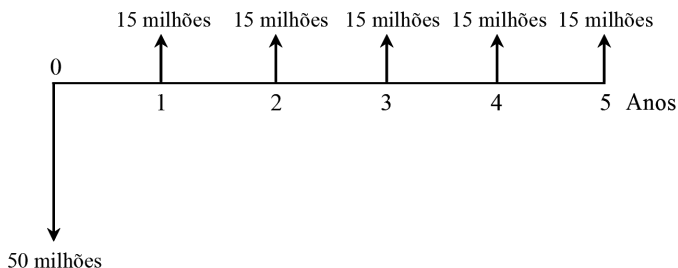
Geralmente as empresas dividem seu custo operacional anual pela taxa de produção anual, resultando no custo do produto final em unidades monetárias por quilograma ou por unidade de produto produzida. Para empresas de novos produtos no setor de biotecnologia, este custo pode apresentar uma faixa muito ampla de valores, por exemplo, de US\$1/kg até US\$ 10.000.000/kg, dependendo do dispêndio em certas áreas do custo de produção (tratamento de resíduos, testes clínicos, etc) [8].



### 19.3.2.3. Análise de rentabilidade de um investimento

Para que uma empresa recupere o valor investido em sua instalação, deve gerar receitas que excedam seus dispêndios com a produção e, preferencialmente, se traduzam em lucros. Para tanto, são produzidos produtos com valor de mercado no mínimo maior que o das matérias-primas utilizadas em sua obtenção. Para se estimar a lucratividade anual do empreendimento é necessário construir um diagrama do fluxo de caixa da empresa que represente todos os investimentos, despesas e receitas conforme exemplo fornecido na Figura 19.2 para um investimento com duração prevista de cinco anos.

As saídas e entradas de caixa são representadas por uma seta vertical e a soma destas movimentações anuais gera um fluxo de caixa líquido como o representado na Figura 19.2. O tamanho da linha vertical é proporcional ao valor que esta descreve e convencionalmente utiliza-se a linha abaixo do eixo horizontal quando há despesa e acima quando há receita [14].



**Figura 19.2.** Exemplo de um diagrama típico de construção, instalação e operação de uma planta industrial.

Com as estimativas de capital de investimento, custo de produção e receitas de um projeto, pode-se avançar para a avaliação de sua rentabilidade e atratividade do ponto de vista de investimento [8]. Há diversos parâmetros de lucratividade para avaliar a viabilidade de um projeto e neste capítulo serão abordados os quatro principais, explicitamente o período de recuperação do investimento, o valor presente líquido, a taxa interna de retorno e a taxa simples de retorno do investimento.

### 1) Período de Recuperação

Este parâmetro de lucratividade considera o período que o investimento levaria para recuperar o capital inicial investido, podendo ser calculado utilizando a Equação 19.2 [14]:

$$T_r = \frac{CF + CP}{FM} \quad \text{Equação 19.2}$$

onde  $T_r$  é o tempo de recuperação do capital em anos;  $CF$  o capital fixo total,  $CP$  o custo de partida e  $FM$  o fluxo monetário ou receita líquida anual (se repetitivo) resultante do funcionamento efetivo da planta (não inclui, neste caso, os dispêndios para a implantação do investimento). Caso o fluxo monetário anual não seja repetitivo, pode-se calcular o valor presente líquido ( $VPL$ ) das movimentações anuais distintas das envolvidas no investimento inicial e converter o total para equivalente anual [14]. A estimativa do  $T_r$  não contabiliza o capital de giro, pois considera-se que este é recuperado ao final do investimento.

Este parâmetro apresenta três pontos fracos, o primeiro é que considera apenas o período necessário para pagar o investimento, sem considerar as receitas a longo prazo. Neste caso, um projeto que tenha o período de retorno menor e que pode ter suas receitas diminuídas no decorrer dos anos poderia ser considerado melhor que um projeto com retorno maior em um prazo mais longo. Outro ponto fraco é que este método deixa de considerar o padrão de rendimentos, não diferenciando projetos com receitas crescentes e decrescentes, apenas o valor final até o tempo de retorno [11]. Finalmente, este parâmetro não computa o efeito nem da taxa de juros e nem da inflação, que podem ter grande impacto em localidades com instabilidade econômica. Para o cômputo da taxa de juros,  $T_r$  é calculado de maneira que os fluxos monetários a cada ano são considerados até que a equação abaixo seja obedecida, ou seja, até que a soma dos fluxos monetários anuais expressos em valores equivalentes aos do momento de implantação do investimento se igualem à soma do capital fixo total e dos dispêndios com a partida no mesmo ano de referência:

$$\sum_{t=0}^{T_r} FM_t (1+i)^{-t} \geq 0 \quad \text{Equação 19.3}$$

onde  $FM_t$  é o fluxo monetário a cada ano de vida da planta (em  $t$  igual a zero,  $FM_t$  é igual à soma de  $CF$  e  $CP$ , com sinal negativo),  $i$  a taxa de juros do investimento e  $t$  o período de investimento.

## 2) Valor Presente Líquido

O valor presente líquido ( $VPL$ ) de um projeto é a soma de todos os valores do fluxo de caixa trazidos para o presente, a uma dada taxa de juros, incluindo as despesas iniciais de implantação do investimento. Neste caso, uma taxa  $i$  de juros ou de desconto ( $i$ ) é escolhida, geralmente a mínima taxa atrativa de retorno, e o valor presente é calculado segundo a Equação 19.4 [11]:

$$VPL = \sum_{t=0}^n FM_t (I + i)^{-t} \quad \text{Equação 19.4}$$

onde  $n$  é o número total de períodos de tempo entre o início e o fim do investimento, sendo, também neste caso,  $FM_0$  é igual à soma de  $CF$  e  $CP$  com sinal negativo.

Este parâmetro é mais útil do ponto de vista econômico quando comparado à abordagem anterior, visto que permite determinar o valor monetário do investimento como um todo em um único momento no tempo mesmo para situações em que ocorram variações anuais de despesas e receitas [12]. Ao se comparar diferentes alternativas, o investimento considerado mais atrativo é aquele que apresenta o  $VPL$  mais alto.

## 3) Taxa Interna de Retorno

Este parâmetro de lucratividade reflete a taxa de juros ( $i_{int}$ ) na qual o valor presente de todas as receitas se iguala ao valor presente de todas as despesas, conforme apresentado na Equação 19.5:

$$VPL_{int} = \sum_{t=0}^n FM_t (I + i_{int})^{-t} = 0 \quad \text{Equação 19.5}$$

A análise deste parâmetro dá um indicativo do que se pode esperar do valor presente do investimento à medida que se varia a taxa de juros. Quanto mais alta for a taxa interna de retorno, mais atrativo é o investimento.

#### 4) Taxa Simples de Retorno

Outro parâmetro de lucratividade simples de ser aplicado considera a relação entre a receita líquida anual típica ( $FM$ ) e o investimento total ( $CF + CP$ ) para determinar uma taxa de retorno  $i_{ret}$  conforme a Equação 19.6:

$$i_{ret} = \frac{FM}{CF + CP} \quad \text{Equação 19.6}$$

Por esta abordagem, determina-se qual é a porcentagem do investimento que retorna anualmente, não se considerando juros no período e partindo-se do pressuposto que o fluxo monetário anual não se modifica com o tempo. Este parâmetro é geralmente utilizado para comparar duas ou mais alternativas de investimento, a fim de verificar se a aplicação do capital na indústria é rentável em comparação com outro tipo de investimento. Outra forma de utilização é assumir uma margem de lucro aceitável e incluí-la como uma despesa fictícia. Se a taxa de retorno simples for igual ou superior a zero, o investimento é atrativo [3].

### 19.4. Estudo de caso

Selecionou-se como caso para este estudo a produção de micropartículas do polímero biocompatível PLA (poli(L-ácido láctico)) incorporando o agente bioativo 17 alfa-metiltestosterona (MT), um composto andrógeno sintético de uso alternativo à testosterona. Dentre as aplicações clínicas da MT destacam-se sua utilização em terapias de substituição hormonal, sua ação como um andrógeno funcional e como um inibidor esteroidal da produção de estrogênio endógeno, seu uso na prevenção e tratamento de tumores sensíveis a hormônios, dentre outras, sendo tal composto ativo por via oral [16,17].

Nos tratamentos com MT por via oral a dosagem é individualizada, com base na idade, sexo e diagnóstico do paciente, assim como no aparecimento de reações adversas. No caso de terapia de reposição em homens, é sugerida a dosagem de 10 a 50 mg/dia. Para mulheres com carcinoma de mama, usam-se de 50 a 200 mg/dia [18,19].

A incorporação da MT em partículas poliméricas poderia alterar favoravelmente a atividade biológica do composto bioativo, contribuindo, por exemplo, para a redução de efeitos colaterais e mesmo para a diminuição ou espaçamento da dosagem caso fossem alcançados perfis de liberação no organismo mais favoráveis.

Dados estatísticos indicam que cerca de 5% dos adolescentes masculinos apresentam retardo na puberdade aos 14 anos, e aproximadamente 1% dos homens apresenta este tipo de retardo aos 18 anos de idade [20]. Especificamente no caso de adolescentes, quando há indicação do uso da MT, a terapia consiste na administração diária de 1 a 4 cápsulas contendo 10 mg do hormônio cada uma por um período de 4 a 6 meses.

Com base nestes dados, para este estudo de caso estabeleceu-se como meta a obtenção de MT encapsulada em partículas de PLA em quantidade suficiente para o tratamento de cerca de 5000 pacientes tomando, em média 2 cápsulas de 10 mg de MT por dia por cinco meses. Optou-se pelo uso de tecnologia baseada na aplicação de CO<sub>2</sub> em estado supercrítico para a produção das partículas contendo MT, visto que a MT apresenta caráter hidrofóbico acentuado e se dispõe de uma extensa coletânea de dados experimentais para a obtenção de dispositivos constituídos de PLA para sua liberação controlada [21].

O nível de produção estabelecido possivelmente representa uma fração relativamente pequena do mercado, entretanto, como o valor a ser agregado no produto final deve ser significativo, sua implantação pode se mostrar atrativa frente a outras alternativas de investimento.

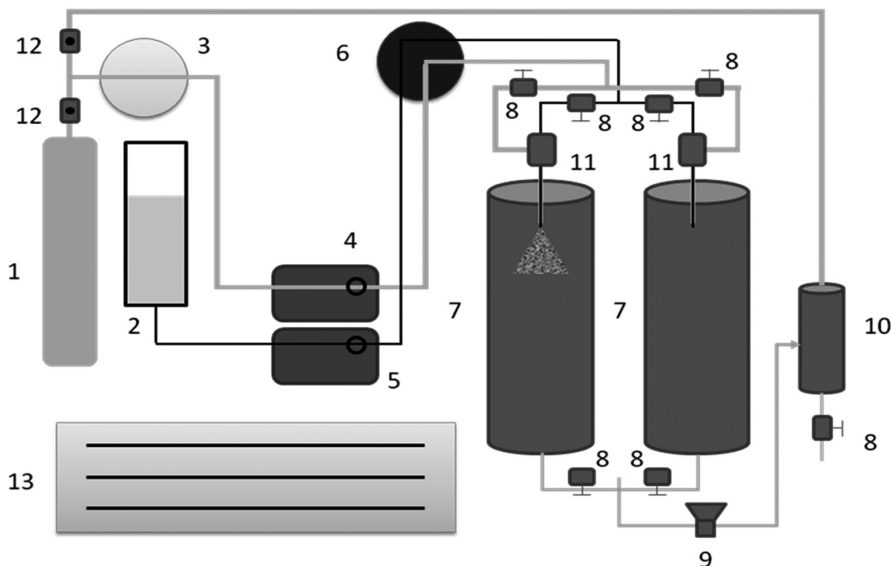
A análise da viabilidade econômica foi realizada a partir da estimativa do investimento total requerido (em escala de ordem de grandeza), por intermédio de fatores e índices baseados nos preços dos principais equipamentos, matérias-primas, utilidades, tratamento de resíduos e mão de obra operacional a serem empregados. Apesar de o desvio em relação ao valor correto do investimento necessário nesta etapa poder ser elevado, tais cálculos possibilitam obter a primeira estimativa econômica do retorno do investimento e o impacto dos principais componentes do custo.

Seguindo-se a metodologia apresentada neste capítulo, dá-se início ao estudo da viabilidade econômica com a determinação do custo dos equipamentos básicos selecionados para a constituição da unidade produtiva. Teve-se por base o trabalho de Sacchetin (2012) [21], em que a obtenção de partículas de PLA incorporando MT foi fundamentada no uso da modalidade de tecnologia supercrítica SAS (*supercritical fluid as an anti-solvent*) e que aponta como condições operacionais mais apropriadas de produção o uso de soluções de metiltestosterona e PLA em diclorometano a 1,5% m/v em uma razão mássica de 0,75:1, respectivamente, vazão de solução orgânica de 0,5 mL/min, temperatura e pressão no vaso de precipitação de 40°C e 80 bar e vazão de CO<sub>2</sub> de 17 g/min. Tal procedimento possibilita a obtenção das partículas de PLA contendo MT com tamanho médio de 21 µm contendo até 0,4 g de MT por grama de PLA. O fluxograma proposto para o processo é ilustrado na Figura 19.3.

Em linhas gerais, conforme já mencionado no capítulo sobre produção de micro e nanopartículas utilizando fluidos supercríticos, no método SAS o fluido supercrítico e a solução polimérica contendo o agente bioativo a ser encapsulado são alimentados simultaneamente e em separado dentro de um vaso de precipitação através de um bico injetor [22]. A expansão do volume e conseqüente diminuição da densidade resultantes da difusão do anti-solvente na mistura polímero-agente bioativo reduzem a solubilidade dos solutos. Por outro lado, a evaporação do solvente no fluido supercrítico leva ao aumento das concentrações de hormônio e polímero, com supersaturação, nucleação e formação das partículas, que são então coletadas ao fim da operação [23,24].

Nesta estimativa de custo, considerou-se que a unidade a ser montada seria parte constituinte de uma empresa já estabelecida que apresenta uma certa infra-estrutura no ramo farmacêutico, como setores equipados para a preparação de soluções, equipamentos para o monitoramento do processo e áreas específicas destinadas ao controle de qualidade do produto.

Todos os equipamentos, válvulas e outros componentes indicados na Figura 19.3 serão considerados na estimativa de custo de capital inicial,



**Figura 19.3.** Representação esquemática de uma unidade de produção de partículas utilizando dióxido de carbono supercrítico como antissolvente (SAS): (1) cilindro de CO<sub>2</sub>; (2) reservatório de solução de hormônio e polímero em diclorometano; (3) condensador de CO<sub>2</sub>; (4) bomba de CO<sub>2</sub>; (5) bomba para o transporte da solução presente em (2); (6) trocador de calor; (7) vasos de precipitação das partículas; (8) válvulas de bloqueio; (9) válvula controladora de pressão; (10) destilador *flash* de alta pressão; (11) capilares de injeção; (12) válvulas de sentido único e; (13) estufa para remoção final do solvente.

ressaltando-se que suas capacidades individuais foram selecionadas com base em sistemas comercialmente disponíveis para a extração de produtos bioativos de plantas contendo dois vasos de pressão de 12 L cada. A opção por tal abordagem fundamenta-se no fato de que uma unidade de extração pode ser facilmente convertida em um sistema de formação de partículas pela introdução dos capilares de injeção.

O sistema de produção proposto na Figura 19.3 apresenta, então, dois vasos de precipitação de 12 L de capacidade para permitir a operação contínua de produção de partículas. Os vasos de precipitação devem operar de forma alternada: enquanto um vaso está em produção, o outro se encontra em fase de despressurização, remoção das partículas, limpeza, pressurização e/ou em repouso para atingir o equilíbrio térmico. O tanque *flash* tem 2 L de capacidade, sendo utilizado para a separação da mistura CO<sub>2</sub>-diclorometano contendo hormônio não precipitado

após o vaso de precipitação, enquanto o condensador é utilizado para fornecer CO<sub>2</sub> líquido na entrada da bomba. O fluido refrigerante do *chiller* é recirculado na cabeça da bomba de CO<sub>2</sub> para evitar cavitação da mesma. A válvula controladora de pressão do tipo BPR (*back pressure regulator*) controla a pressão no interior dos vasos de precipitação em 80 bar (8 MPa). As válvulas de sentido único permitem a recirculação do dióxido de carbono recuperado como fase leve no destilador *flash*. O diclorometano e o hormônio que são removidos do vaso de precipitação são recuperados como fase pesada no destilador *flash* e são também recirculados no processo. Finalmente, a estufa é utilizada para remover quantidades residuais de diclorometano presentes nas partículas (teor máximo permitido de 600 ppm). Na Tabela 19.5 são apresentados os valores de comercialização dos principais componentes do sistema de produção das partículas. Tais valores foram obtidos através de cotação com fornecedores, compras anteriores de equipamentos similares e com dados típicos do custo das matérias-primas e da usinagem de equipamentos de aço inoxidável.

O material de construção de todas as partes do sistema que operam em alta pressão é aço inox 316, capaz de suportar pressões de até 200 bar. O reservatório de solução pode ser constituído de aço inox 304, com capacidade de 100 L, porém não suporta altas pressões. A bomba de CO<sub>2</sub> selecionada permite o bombeamento de CO<sub>2</sub> com vazões de até 350 g/min e a de solução orgânica de até 50 g/min. O *chiller* tem potência de 3.500 W e fornece água a 5 °C, suficientes para a operação do sistema. O dispositivo de aquecimento, de 2.500 W, opera a 40 °C, recirculando água na camisa do vaso de precipitação para manter a temperatura constante durante a produção das partículas. A estufa selecionada tem 100 L de volume interno, com circulação forçada de ar e opera a 40 °C.

Pela metodologia proposta, o custo de uma unidade de produção, sem a parte predial, pode ser calculado através da utilização dos 6 primeiros componentes do custo direto da planta (CD), ou seja, 2,43 x CC. Desta forma, os equipamentos utilizados na planta de produção de partículas, completamente montados, devem custar cerca de US\$ 269.000,00. A título de exemplo, uma unidade de extração de agentes bioativos de plantas



com a mesma capacidade (2 colunas de 12 L) comercializada pela empresa Thar Process (EUA) é cotada em US\$ 295.000,00. Assim, o valor estimado apresentou um desvio de apenas cerca de 10% do valor comercial. A composição total do capital fixo da unidade de produção de partículas pode ser visualizada na Tabela 19.6.

**Tabela 19.5.** Estimativa dos preços de equipamentos da planta de produção de partículas.

Equipamento	Quantidade	Preço unitário (US\$)*	Custo total (US\$)
Vaso de expansão de 12 L	2	27.000,00	54.000,00
Tanque flash a alta pressão de 2 L	1	5.000,00	5.000,00
Reservatório de solução de PLA e MT em DCM	1	600,00	600,00
Bomba de CO <sub>2</sub>	1	20.000,00	20.000,00
Bomba de solução de PLA e MT em DCM	1	11.100,00	11.100,00
Válvula controladora de pressão	1	2.500,00	2.500,00
Condensador	1	7.500,00	7.500,00
Sistema de aquecimento	1	2.500,00	2.500,00
Estufa	1	2.500,00	2.500,00
Válvulas de bloqueio	7	500,00	3.500,00
Válvulas de sentido único	2	750,00	1.500,00
Custo total de compra de equipamento (CC)		110.700,00	

\* valores unitários estimados a partir da aquisição de acessórios, cotações de equipamentos e dos custos de confecção de vasos de pressão.

**Tabela 19.6.** Estimativa do custo de capital fixo com base no custo de aquisição dos equipamentos da unidade de produção de partículas

Item de custo	Fator de multiplicação	Valor total (US\$)
<b>Custo direto da planta (CD)</b>	$3,53 \times CC$	390.770,00
<b>Custo indireto da planta (CI)</b>	$2,12 \times CC$	234.685,00
<b>Custo total da planta (CTP = CD + CI)</b>	$5,65 \times CC$	625.455,00
<b>Honorários do empreiteiro (HE)</b>	$0,28 \times CC$	30.995,00
<b>Contingências (C)</b>	$0,57 \times CC$	63.100,00
<b>Capital fixo final a ser investido (CF = CTP + HE + C)</b>	$6,5 \times CC$	719.550,00

Apesar do tamanho relativamente pequeno da unidade de produção, o capital fixo total pode ser considerado como elevado devido às altas pressões envolvidas, que exigem equipamentos com espessuras razoáveis para permitir a operação de maneira segura.

Para a estimativa do custo de produção, admitiu-se que a unidade industrial operaria durante 330 dias por ano, em três turnos diários

de 8h, correspondendo a 7.920 horas/ano, de forma a maximizar a utilização das instalações industriais ao longo do período de vida da empresa, diminuindo assim o impacto do investimento inicial em termos do capital fixo sobre o custo do produto final. Visto que o processo projetado baseou-se nos dados apresentados por Sacchetin (2012) [21], que foram obtidos em escala de bancada usando uma coluna de 500 mL de capacidade, para a determinação do custo de produção das partículas de PLA contendo MT, devem ser consideradas alterações em alguns aspectos operacionais críticos para permitir a obtenção, na escala industrial pretendida, de um produto com características similares às relatadas pela autora mencionada. Mantendo constantes a concentração da solução orgânica, a pressão e a temperatura do vaso de precipitação, os principais parâmetros que poderiam ser considerados como críticos são a concentração de solvente orgânico no vaso de precipitação [25] e a velocidade da solução orgânica no capilar de injeção [26]. O primeiro parâmetro pode ser mantido constante utilizando a mesma relação entre as vazões da solução orgânica e do dióxido de carbono supercrítico nas escalas laboratorial e industrial, enquanto que o segundo pode ser mantido constante pela seleção do diâmetro do capilar. Os vasos de precipitação aqui propostos são 24 vezes maiores que o utilizado na escala laboratorial, entretanto, devido à limitação de vazão da bomba de CO<sub>2</sub>, um fator de escala um pouco menor, de 20, foi selecionado para dar continuidade à análise. No caso de Sacchetin (2012) [21], uma vazão de CO<sub>2</sub> de 17 g/min foi utilizada e, portanto, a vazão na escala industrial deve ser de 340 g/min. Para manter a relação entre as vazões da solução orgânica e de CO<sub>2</sub> constante, a vazão de solução orgânica industrial deve ser de 10 mL/min. Considerando que a razão entre as massas de metiltestosterona e PLA na solução de DCM é de 0,75, que nas partículas formadas tal razão é de 0,4 e que a solução injetada contém 1,5% (m/v) de hormônio e polímero em diclorometano [21], pode-se calcular a quantidade de matéria prima gasta por ano de operação. Os valores obtidos podem ser observados na Tabela 19.7.

**Tabela 19.7.** Estimativa do custo das matérias-primas utilizadas na produção das partículas. Fonte: PLA - ChangChun SinoBiomaterials Co., Ltd., China); MT - Lab Express International, EUA; DCM - Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda., Brasil; CO<sub>2</sub> – White Martins Gases Industriais Ltda., Brasil.

Material	Quantidade (kg/ano)	Preço unitário* (US\$/kg)	Custo total (US\$/ano)
PLA	40,87	3.200,00	130.784,00
MT	16,16	1.495,00	24.160,00
DCM	200,00	5,00	1.000,00
CO <sub>2</sub>	8.320,00	0,25	2.080,00
Custo total da matéria-prima (C <sub>RM</sub> )			158.024,00

\*dados de cotações realizadas em janeiro de 2013 com fornecedores de produtos para operação em escala industrial. Os valores em reais foram convertidos para dólares na cotação do Banco Central do Brasil do dia da cotação.

As quantidades de CO<sub>2</sub> e de DCM utilizadas foram obtidas considerando-se uma perda de 5 e 3% do total utilizado durante o ano, respectivamente. Estes valores estão associados às perdas durante a despressurização do sistema e por solubilização nas partículas. O CO<sub>2</sub> também é perdido por dissolução no diclorometano que deixa a unidade de destilação *flash*. É importante ressaltar que os custos com matéria prima devem ser estimados com base em orçamentos para compra de material em grande escala e com pureza em níveis adequados (por exemplo, grau USP para MT e PLA e grau analítico para os demais).

O segundo custo direto apresentado na Tabela 19.4 é o gerado pelo tratamento de resíduos produzidos durante a operação da unidade industrial. No caso da produção de partículas utilizando tecnologia supercrítica, o sólido gerado é o produto de interesse e o diclorometano e o dióxido de carbono recuperados no destilador *flash* são recirculados no processo. Assim, praticamente nenhum resíduo é gerado no processo. Cuidados especiais com a remoção de diclorometano residual podem ter algum impacto extra no investimento de sistemas de segurança da unidade de produção e não no tratamento de efluentes. Desta forma, o custo relacionado com este item será desprezado no cálculo do custo de produção.

A quantidade de utilidades necessárias para o processamento pode ser estimada através do balanço de energia na unidade industrial. Para tal, foi utilizado o simulador SuperPro Design® [27] considerando a fase

vapor como não ideal. Na Tabela 19.8 são apresentados os valores obtidos para a unidade de produção considerada neste estudo de caso.

**Tabela 19.8.** Utilidades utilizadas na unidade de produção de partículas.

Equipamento	Energia (MWh/ano)	Custo Especifico (US\$/MWh)	Custo total (US\$/ano)
Bomba de CO <sub>2</sub>	3,2	75,00	240,00
Bomba de solvente	1,1	75,00	83,00
Condensador	3,8	70,00	266,00
Aquecedor	1,4	75,00	105,00
Destilador Flash	0,5	70,00	35,00
Custo total de utilidades (C <sub>UT</sub> )			729,00

O custo das utilidades requeridas no processamento é muito baixo devido à pequena escala da unidade de produção de partículas. Nestes cálculos foram utilizados os custos específicos de energia elétrica (US\$ 75,00/MW) comercializados nos leilões de energia realizados em dezembro de 2012 pelo governo brasileiro e de água de refrigeração a 5 °C (US\$ 70,00/MW) obtidos do simulador SuperPro Design<sup>®</sup>. Nota-se que tais valores têm impacto praticamente desprezível sobre o custo de produção das partículas contendo hormônio ao se comparar estes dados com os relatados na Tabela 19.7.

Finalmente, o custo de mão de obra operacional pode ser estimado utilizando as tabelas apresentadas por Ulrich (1984) [28] que fornecem a quantidade de horas de mão de obra (HMO) por hora de operação (HOP). Os valores obtidos para a unidade de processamento deste estudo podem ser visualizados na Tabela 19.9.

**Tabela 19.9.** Estimativa dos dispêndios com a mão de obra necessária para a produção das partículas.

Equipamento	HMO/HOP	HMO total (h/ano)	Custo HMO (US\$/h)	Custo total (US\$/ano)
Vaso Precipitador	2,0	15840	4,00	63.360,00
Bomba de CO <sub>2</sub>	0,5	3960	4,00	15.840,00
Bomba de solvente	0,5	3960	4,00	15.840,00
Condensador	1/3	2640	4,00	10.560,00
Aquecedor	1/3	2640	4,00	10.560,00
Destilador Flash	1/3	2640	4,00	10.560,00
Custo total de mão de obra operacional (C <sub>MOP</sub> )				126.720,00

Segundo Ulrich (1984) [28], a fração de horas de operador por hora de utilização dos equipamentos do tipo condensador, aquecedor e destilador *flash*, é de apenas 0,1. Esta fração foi ajustada na presente estimativa para o valor de 0,33 para resultar em um número inteiro de funcionários por turno, igual a quatro.

Com os valores dos cinco componentes básicos do custo direto, pode-se calcular os custos fixos e os custos gerais, e pela sua soma, o valor total do custo de produção das micropartículas de PLA contendo a metiltestosterona (indicado na Tabela 19.10 para a unidade de produção com duas colunas de 12 L).

O custo específico por grama de metiltestosterona encapsulada, de US\$ 47,03, não pode ser considerado como o custo final do produto, visto que esse deve ser ainda formulado em um veículo apropriado. Ainda, conforme já mencionado, o custo final do produto pode sofrer aumentos consideráveis se forem requeridos também ensaios de eficácia e segurança *in vivo*, o que seria o caso do material aqui considerado, visto que não há no mercado um produto a ele equivalente.

**Tabela 19.10.** Composição do custo de produção de micropartículas de PLA encapsulando metiltestosterona obtidas por tecnologia supercrítica

<b>Item</b>	<b>Valor</b>
Capital total de investimento (US\$)	719.550,00
Custo total da matéria prima (US\$/ano)	158.024,00
Custo de utilidades (US\$/ano)	729,00
Custo de tratamento de efluentes (US\$/ano)	0,00
Custo de mão de obra operacional (US\$/ano)	126.720,00
Custo total de produção (US\$/ano)	759.976,00
Capacidade da planta (kg de partículas/ano)	57,02
Custo específico (US\$/kg de partículas)	13.328,00
Custo específico (US\$/g de metiltestosterona)	47,03

Para a continuidade da análise da viabilidade econômica do investimento, seria necessário estabelecer o valor de comercialização do produto, estimando-se com tal valor o lucro bruto do qual seriam descontadas as taxas e impostos pertinentes para a determinação do lucro líquido. Tendo-se em mãos o lucro líquido, seria possível calcular o tempo de retorno do investimento, seu valor presente e suas taxas de retorno (simples e interna).

Para ilustrar a finalização da análise econômica, será considerado, de forma bastante conservadora, que o produto formulado teria um custo final de US\$ 60,00/g de metiltestosterona e que seria comercializado por US\$ 75,00/g de metiltestosterona, resultando em um faturamento anual (F) de US\$ 1.212.000,00.

Sabendo que os impostos sobre as receitas são calculados pela Equação 19.7, e que para a maior parte das empresas de grande porte podem atingir entre 40 e 50%, tem-se, para 40% de taxaço:

$$I = (Faturamento - Despesas) \times Taxaço = (F - C_{TP}) \times 0,4 \quad \text{Equação 19.7}$$

$$I = (1.212.000,00 - 759.976,00) \times 0,4 = \text{US\$ } 180.810,00$$

O fluxo monetário anual após a taxaço pode ser estimado como:

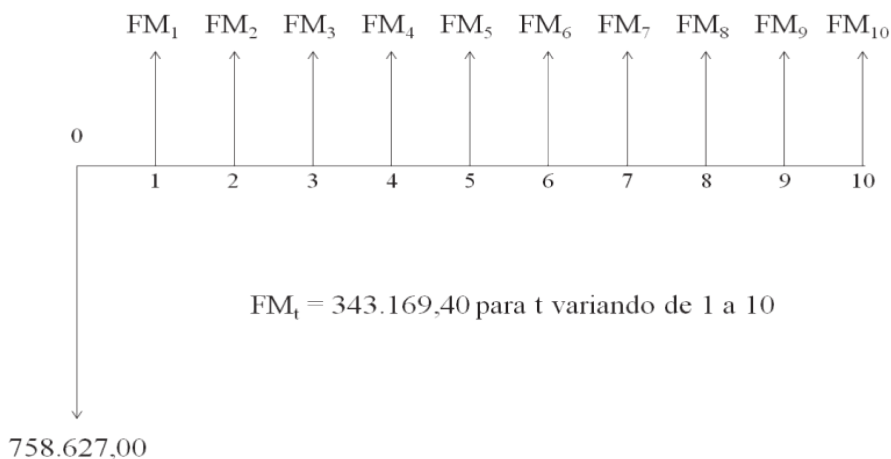
$$FM_t = \text{Lucro Líquido} + \text{Depreciação} = (F - C_{TP})(1 - 0,4) + 0,1 \times CF \quad \text{Equação 19.8}$$

$$FM_t = (1.212.000,00 - 759.976,00) \times 0,6 + 0,1 \times 719.550,00 = \text{US\$ } 343.169,40$$

Supondo que o investimento tenha vida útil de 10 anos, e que as despesas de partida da planta sejam estimadas como 10 % de seu custo fixo direto (CD), seu fluxo de caixa pode ser representado pela Figura 19.4.

Para este investimento, o tempo de recuperação ( $T_r$ ) sem computar juros é de 2,2 anos e, computando-se o efeito de juros anuais de 20%, tem-se um  $T_r$  entre 3 e 4 anos. O valor presente líquido do investimento é de US\$ 675.908,70, a taxa simples de retorno é de 45,2% ao ano e a taxa interna de retorno tem praticamente o mesmo valor, de 44,1%. Apesar de aparentemente se tratar de um bom investimento, o efeito do processamento do princípio ativo causa um aumento no seu custo específico de 40 vezes (varia de US\$ 1,50/g de MT para US\$ 60,00/g de MT). Isto pode ter apreciável impacto no valor de revenda ao consumidor, diminuindo a atratividade do produto. Entretanto, se houver compensadora diferença da atividade biológica do medicamento ou a redução de efeitos colaterais, da frequência ou mesmo da dosagem

de administração, tal aumento do valor de comercialização pode ser ainda encarado como conveniente pelo usuário. Caso se queira reduzir o custo final do produto, pode-se, por exemplo, considerar o uso de outros tipos de polímeros biocompatíveis, de preço mais acessível que o PLA.



**Figura 19.4.** Fluxo de caixa representativo do investimento na produção de partículas de PLA contendo MT.

A título de comparação, tomando-se por base as formulações comerciais denominadas Android e Testred, ambas da Valeant Pharmaceuticals International, em que cada cápsula para administração por via oral contém 10 mg de MT, se as características farmacológicas do material produzido fossem mantidas, seria possível produzir 1.616.000 cápsulas por ano, que atenderiam com folga a demanda inicialmente estabelecida. De fato, esta quantidade de cápsulas seria suficiente para o tratamento anual de cerca de 2.250 a 13.500 adolescentes com retardo na puberdade para os quais poderiam ser administradas respectivamente de 1 a 4 cápsulas por dia, contendo 10 mg do hormônio cada uma, por um período de 4 a 6 meses. Caso o preço final das cápsulas possa ser aumentado, os lucros podem passar para cifras bastante atrativas (por exemplo, o preço de 30 comprimidos Methitest, produzidos pela Global Pharmaceuticals e contendo cada um 10 mg de MT, é de cerca de US\$ 250,00).

## 19.5. Conclusões

Discutiu-se neste capítulo que a viabilidade econômica está baseada na oportunidade de um produto apresentar melhor relação custo/benefício em comparação a produtos já existentes e a outros produtos novos. Para ganhar vantagem competitiva, as empresas precisam estabelecer a viabilidade econômica do produto e adaptar planos de desenvolvimento efetivos para estar de acordo com as necessidades do mercado [2].

Quando é necessário realizar um novo projeto industrial, a viabilidade econômica é analisada a fim de fornecer estimativas de custos que serão gerados durante a implantação e operação do projeto [12]. Ainda assim, os valores levantados não são exatos e sim uma previsão sobre um provável custo. A precisão e confiabilidade da estimativa irão depender do conhecimento do processo analisado e do nível de esforço empregado na preparação do estudo de viabilidade [11].

O estudo de caso analisado mostrou que mesmo para a obtenção de uma estimativa preliminar da ordem de grandeza do investimento selecionado, uma quantidade razoável de cálculos e levantamentos deve ser efetuada, e que os valores obtidos devem ser cuidadosamente interpretados para não conduzirem a conclusões precipitadas de viabilidade.

## 19.6. Bibliografia

- [1] S.S. Mehta, Commercializing successful biomedical technologies. Basic principles of the development of drugs, diagnostics and devices, Cambridge University Press: Estados Unidos, 2008.
- [2] M. Hemels, M. Wolden, T.R. Einarson, Drug. Inf. J. 2009, 43, 749-756.
- [3] M.S. Peters, K.D. Timmerhaus, Plant design and economics for chemical engineers, 5<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Inc.: New York, 2003.
- [4] B.D. Ratner, A.S. Hoffman, F.J. Schoen, J.E. Lemons, Biomaterials Science – An introduction to materials in medicine, 3<sup>rd</sup> Edition, Elsevier Inc.: Canada, 2013.
- [5] Y. Holtzman, T. Figgatt, MDDI Medical Device and Diagnostic Industry News Products and Suppliers, 2012.
- [6] B.P. Schmutz, R.E. Santerre, Health Econ. 2013, 22(2), 157-167.
- [7] E. Pennings, L. Sereno, Eur. J. Oper. Res. 2011, 212, 374-385.



- [8] R.G. Harrison, P.W. Todd, S.R. Rudge, D. Petrides, *Bioseparations science and engineering*. Oxford University Press: Estados Unidos, 2003.
- [9] Congressional Budget Office. *Research and Development in the Pharmaceutical Industry*, 2006.
- [10] N.M. Goldfarb, *J. Clin. Res. Best Pract.* 2006, 2, 12, 1-2.
- [11] K.K. Humphreys, *Project and Cost Engineers' Handbook*, 4<sup>th</sup> Ed., Marcel Dekker, New York, 2005.
- [12] G.P. Towler, R. Sinnott, *Chemical engineering design: principles, practice, and economics of plant and process design*, 2<sup>nd</sup> Ed., Elsevier Ltd., United kingdom, 2013.
- [13] S. Simões, *Pharmaceutical industry: New trends and challenges*. Palestra proferida no 20 Curso de La "Red Iberoamericana de Nuevos Materiales para el Diseño de Sistemas Avanzados de Liberación de Fármacos en Enfermedades de Alto Impacto Socioeconómico (RIMADEL)". Buenos Aires, Novembro de 2012.
- [14] R. Turton, R.C. Bailie, W. Whiting, J.A. Shaewitz, *Analysis, Synthesis and Design of Chemical Processes*. Prentice Hall, New Jersey, 2003.
- [15] J.R. Couper, *Process Engineering Economics*. Marcel Dekker, New York, 2003.
- [16] G. Mor, M. Eliza, J. Song, B. Wiita, S. Chen, F. Naftolin, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001, 79, 239-246.
- [17] IPCS-Inchem (International Programme on Chemical Safety - Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations). Methyltestosterone (PIM 908). Disponível em <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim908.htm>. Acesso em 30/01/2013
- [18] PDR Network (Rede da Physician's Desk Reference). Android Capsules (Methyltestosterone). Disponível em <http://www.pdr.net/drugpages/concisemonograph.aspx?concise=570>. Acesso em 30/01/2013a.
- [19] PDR Network (Rede da Physician's Desk Reference). Testred Capsules (Methyltestosterone). Disponível em <http://www.pdr.net/drugpages/concisemonograph.aspx?concise=583>. Acesso em 30/01/2013b.
- [20] D.A. Wilson, P.L. Hofman, H.L. Miles, K.E. Unwin, C.E. McGrail, W.S. Cutfield, *J. Pediatr.* 2006, 148, 89-94.
- [21] P.S.C. Sacchetin. *Produção de micropartículas poliméricas por tecnologia de fluidos supercríticos para aplicação como veículo na administração oral de 17  $\alpha$ -metiltestosterona para tilápias do Nilo*. Tese de doutorado. Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, SP, Brasil, 2012.
- [22] M.J. Cocero, Á. Martín, F. Mattea, S. Varona, *J. Supercrit. Fluids* 2009, 47, 545-555.
- [23] I. Pasquali, R. Bettini, F. Giordano, *Adv. Drug Delivery Rev.* 2008, 60, 399-410.
- [24] M. Bahrami, S. Ranjbarian, *J. Supercrit. Fluids* 2007, 40, 263-283.
- [25] E. Reverchon, I. De Marco, *Chem. Eng. J.* 2011, 169, 358-370.
- [26] S.P. Lin, R.D. Reitz, *Annu. Rev. Fluid Mech.* 1998, 30, 85-105.
- [27] Intelligen Inc. (2013). Disponível em <http://intelligen.com/downloads/SuperProInstaller.v85.b07.exe>. Acesso em 30/01/2013.
- [28] G.D. Ulrich, *A guide to chemical engineering process design and economics*. John Wiley & Sons: New York, 1984.