



DESVERTICALIZAÇÃO DAS CADEIAS PRODUTIVAS NO SETOR DE
PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS E A UTILIZAÇÃO DAS EMPRESAS
CMOs (CONTRACT MANUFACTURING ORGANIZATION)

Felipe Rodrigues da Silva

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia de Produção, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia de Produção.

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Rio de Janeiro
Setembro de 2016

DESVERTICALIZAÇÃO DAS CADEIAS PRODUTIVAS NO SETOR DE
PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS E A UTILIZAÇÃO DAS EMPRESAS
CMOs (CONTRACT MANUFACTURING ORGANIZATION)

Felipe Rodrigues da Silva

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO.

Examinada por:

Prof. Heitor Mansur Caulliraux, D.Sc.

Prof. Samuel Jurkiewicz, D.Sc.

Prof. Adriano Proença, D.Sc.

Prof. Jorge Carlos Santos da Costa, D.Sc.

Prof. José Vitor Bomtempo Martins, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

SETEMBRO DE 2016

Silva, Felipe Rodrigues da

Desverticalização das cadeias produtivas no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas *CMOs* (*Contract Manufacturing Organization*)/ Felipe Rodrigues da Silva – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2016.

XX, 290 p.: il.; 29,7 cm

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Tese (doutorado) – UFRJ / COPPE / Programa de Engenharia de Produção, 2016.

Referências Bibliográficas: p. 209 - 221

1. Terceirização de atividades produtivas. 2. Produção de Biomedicamentos. 3. *CMOs* (*Contract Manufacturing Organization*). I. Caulliraux, Heitor Mansur II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia de Produção. III. Título.

*“Ninguém caminha sem aprender a caminhar, sem
aprender a fazer o caminho caminhando e sem
refazer e retocar o sonho pelo qual se pôs a
caminhar”*

Paulo Freire em ‘Pedagogia da Esperança’

Dedicatória

À minha amada Família
Certamente a base de tudo e que incondicionalmente acreditou, confiou e
invariavelmente apoiou as minhas escolhas e decisões!

Agradecimentos

Bom, são muitas as pessoas e instituições a quem devo no mínimo um muito obrigado. Todas elas colaboraram de alguma forma no árduo exercício de projetar e idealizar o sonho de uma Tese de Doutorado.

Primeiramente agradeço a Deus por ter me guiado em toda essa trajetória e ter colocado em minha vida pessoas tão especiais no mais amplo e abrangente sentido. A todas elas devo um agradecimento que não necessariamente vem aqui descrito em ordem de importância ou grau hierárquico.

Agradeço a toda minha família. Especialmente à “tropa de choque” constituída pelos meus pais, Manoel e Liége, meu irmão Eduardo, meus tios Luiz Carlos e Lucia e aos meus avós maternos e paternos, sempre vivos nas melhores recordações. A vocês devo tudo. Agradeço imensamente pelo carinho e apoio incondicionais.

Ao Programa de Engenharia de Produção da COPPE/UFRJ pela oportunidade e ao Grupo de Produção Integrada (GPI) por todo o processo de troca de idéias, conhecimentos e, conseqüentemente, aprendizados. Em especial aos professores Heitor Caulliraux (também orientador deste trabalho) e Adriano Proença por terem acreditado e apostado no enorme desafio de receber e conduzir alunos provenientes de “outras áreas”. Agradeço não somente pela orientação no que diz respeito aos aspectos técnicos e conceituais, como também por compartilharem experiências adquiridas ao longo de suas vidas profissionais e acadêmicas.

Aos incansáveis companheiros de Bio-Manguinhos que percorreram comigo todo esse desafiador caminho. Á Claudia, Marília, Cíntia e Cristine um muito obrigado pela convivência e compartilhamento de todo esse turbilhão de emoções e sentimentos que atravessamos por esses dias, meses e anos dedicados ao doutoramento.

Aliás, o que falar de Bio-Manguinhos ? Não tenho palavras para agradecer pela enorme confiança em mim depositada e pela maravilhosa oportunidade de poder mergulhar no profundo e desconhecido desafio do Doutorado. Em especial aos diretores (Artur, Dr. Akira, Antonio, Malu, Lorena e Marcos Freire) por idealizarem esse audacioso projeto de parceria entre Bio-Manguinhos e COPPE/UFRJ. Tenho certeza que os frutos serão colhidos rapidamente.

A toda equipe do Departamento de Vacinas Bacterianas de Bio-Manguinhos pela habitual confiança e por todo o suporte prestado para que eu pudesse desenvolver o estudo com a tranquilidade necessária. Em especial, agradeço à minha chefe e parceira, Maria do Carmo, e a toda Divisão de Ativação e Conjugação de Polissacarídeos. Vocês foram fundamentais em todo esse processo !

Agradeço também aos membros da Banca (Heitor, Adriano, Samuel, José Vitor e Jorge Costa) por aceitarem o convite para a participação e por toda contribuição dada ao trabalho através de comentários, sugestões, críticas e recomendações. Todo esse processo é de suma importância para o enriquecimento do estudo.

Um agradecimento especial também às empresas e aos especialistas da área estudada que disponibilizaram seus tempos e abriram suas portas para me receber, colaborando com as diversas fases de pesquisa desta tese. A contribuição destes profissionais foi fundamental e indispensável para o desenvolvimento deste estudo.

Por fim, e de maneira alguma com menor importância, agradeço àquelas pessoas que estão ao nosso lado incondicionalmente. “Faça chuva ou faça sol”. Sem essas pessoas nada disso seria possível. Aos ETERNOS amigos de família, de infância, do colégio, da faculdade, do mestrado, do futebol, da música, do trabalho, de vizinhança... Enfim, aos amigos da vida !!! Prefiro me reservar ao direito de não citar nomes, já que além do eminente risco de cometer injustiças com alguns deles, é extremamente delicado o exercício de agradecer a todos em um espaço tão curto e delimitado por linhas e palavras. Meu muito obrigado a todos vocês ! Gratidão realmente é a palavra !

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

DESVERTICALIZAÇÃO DAS CADEIAS PRODUTIVAS NO SETOR DE
PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS E A UTILIZAÇÃO DAS EMPRESAS
CMOs (CONTRACT MANUFACTURING ORGANIZATION)

Felipe Rodrigues da Silva

Setembro/2016

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Programa: Engenharia de Produção

A decisão entre fazer internamente ou desverticalizar uma atividade é considerada estratégica para uma organização. A proposta deste trabalho consistiu em estudar o panorama atual do setor de biomedicamentos, buscando entender como, por que, aonde e de que forma as organizações da área estão optando por desverticalizar suas atividades produtivas. Considerando a recente tendência ao movimento, diversas empresas (chamadas *CMOs*) estão se especializando na prestação de serviços de produção. A pesquisa utilizou como principais fontes de informações o levantamento literário e as percepções obtidas com especialistas entrevistados em campo. Confirmou-se a ocorrência do movimento em empresas do ramo, influenciada principalmente por questões como redução de custos, foco nas atividades principais, ganho de flexibilidade operacional e estabelecimento de estratégias de longo prazo. Os processos de *scale-up* e produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III foram apontados como os mais frequentemente desverticalizados, seguidos de perto pelas etapas de processamento final e, por fim, as complexas atividades para fabricação de uma IFA (terceirizadas somente em ocasiões pontuais). O estudo demonstrou a necessidade de processos robustos para seleção de empresas *CMOs* e enfatizou a importância da transparência nos contratos de prestação de serviços. Avaliou ainda a interferência de circunstâncias relacionadas à complexidade de processos biológicos, porte das empresas, localização geográfica e a influência de questões de propriedade intelectual. O trabalho apresenta também um sucinto levantamento das principais empresas *CMOs* que prestam serviços na área. Por fim, conclui-se que os processos decisórios para desverticalizar atividades produtivas em empresas de biomedicamentos devem ser avaliados cuidadosamente e dependem de uma análise em conjunto das circunstâncias abordadas por esse estudo.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

THE OUTSOURCING IN THE BIOMEDICINES MANUFACTURING SECTOR
AND THE USE OF CMOs (CONTRACT MANUFACTURING ORGANIZATIONS)

Felipe Rodrigues da Silva

September/ 2016

Advisor: Heitor Mansur Caulliriaux

Department: Production Engineering

The decision between doing internally or outsource an activity is considered strategic to an organization. The purpose of this work was to study the current situation of the biopharmaceutical industry, seeking to understand how, why and where the organizations of the area are choosing to outsource their production activities. Considering a recent tendency to the movement, several companies (called CMOs) are specializing in providing production services. The research used as main sources of information literary references and insights obtained from interviewed experts in the area. The occurrence of the movement was confirmed in biopharmaceutical companies, mainly influenced by issues of cost, focus in core activities, operational flexibility and long-term strategies. The steps of scale up/ batches production for phase III clinical trials were identified as the most frequently outsourced, followed closely by the final processing and, finally, the complex activities for API manufacturing. The study demonstrated the need of robust systematic processes for the selection of CMOs companies and emphasized the importance of transparency in outsourcing contracts. It also evaluates the interference of circumstances related to the complexity of biological processes, company size, geographic location and the influence of intellectual property issues. At the end, there is a brief survey of the main CMOs companies providing services in this area around the world. It was possible to conclude that the decision to outsource productive activities in biopharmaceutical companies should be carefully evaluated and depends on the analysis of all the circumstances addressed in this work.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 APRESENTAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	1
1.2 PROPOSTA DE TESE.....	19
1.3 QUESTÃO CENTRAL DA PESQUISA	19
1.4 JUSTIFICATIVA, ORIGINALIDADE E RELEVÂNCIA DO TRABALHO	19
1.5 OBJETIVOS - GERAL E ESPECÍFICOS.....	20
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	22
2. PESQUISA NO ACERVO LITERÁRIO.....	24
2.1 BUSCA EM PERIÓDICOS E LEVANTAMENTO DE ARTIGOS DE REFERÊNCIA.....	24
2.2. PRINCIPAIS LIVROS CONSULTADOS PARA A PESQUISA.....	28
2.3 INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS PELA INTERNET.....	30
3. REFERENCIAL TEÓRICO - O MERCADO E A PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS	32
3.1 PRINCIPAIS BIOFÁRMACOS COMERCIALIZADOS	33
3.2 PRINCIPAIS VACINAS COMERCIALIZADAS.....	43
3.3 TECNOLOGIAS PARA PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS	55
3.3.1 Ciclo de vida de biomedicamentos.....	55
3.3.2 Principais competências fundamentais requeridas	61
3.3.3 Principais competências de produção requeridas.....	73
3.3.3.1 Produção de Biofármacos.....	73
3.3.3.2 Produção de Vacinas	86
3.3.4 Produção de Biomedicamentos x Farmoquímicos	96
4. A DESVERTICALIZAÇÃO E O EMPREGO DAS EMPRESAS CMOs NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA	104
4.1 A ESTRATÉGIA DA DESVERTICALIZAÇÃO	104
4.2 A DESVERTICALIZAÇÃO NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA..	121
4.3 A SELEÇÃO DE UMA CMO PARA PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS.....	129

4.4 O MERCADO DA TERCEIRIZAÇÃO NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA.....	142
5. METODOLOGIA DE PESQUISA PROPOSTA.....	151
5.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA.....	152
5.2 PROTOCOLO DE PESQUISA.....	156
5.2.1 Preparação inicial.....	156
5.2.2 Seleção dos entrevistados.....	156
5.2.3 Coleta de dados.....	159
5.2.4 Análise de dados.....	165
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	168
6.1 FASE I – ESTUDO DE CAMPO.....	168
6.2 FASE II – ESTUDO DE CAMPO.....	171
6.3 FASE III – ESTUDO DE CAMPO.....	177
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	204
7.1 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	207
8. REFERÊNCIAL BIBLIOGRÁFICO.....	209
APÊNDICE I.....	224
APÊNDICE II.....	226
APÊNDICE III.....	228
APÊNDICE IV.....	229
APÊNDICE V.....	247
APÊNDICE VI.....	250
APÊNDICE VII.....	251

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: As dez maiores companhias farmacêuticas em vendas (bilhões de dólares) em 2015	9
Figura 2: Depósitos de patentes até 2012 no programa de busca de patentes <i>Derwent Innovations Index</i> , relacionando as empresas farmacêuticas com o percentual de depósitos para biofármacos (proteínas terapêuticas)	13
Figura 3: Dinâmica global do mercado farmacêutico e a importância crescente dos biomedicamentos	15
Figura 4: Principais livros consultados como base para a pesquisa	29
Figura 5: Volume de vendas em dólares das 20 maiores empresas transnacionais de medicamentos químicos e biológicos no período entre 2006 e 2010	43
Figura 6: As cinco vacinas mais vendidas em 2014 e a previsão para 2020	49
Figura 7: As dez companhias com maior <i>market share</i> em venda de vacinas em 2014	50
Figura 8: Valores (em milhões de dólares) obtidos nos últimos anos com a venda de vacinas pediátricas	52
Figura 9: Valores (em milhões de dólares) obtidos nos últimos anos com a venda de vacinas adultas	52
Figura 10: Participação dos produtores no mercado público nacional de vacinas em 2014 (% doses fornecidas)	54
Figura 11: Cadeia de pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos	57
Figura 12: Tecnologia do DNA recombinante resumida com utilização de sistema de expressão bacteriano	74
Figura 13: Forma de operação de bioreatores. (A) Esquema com as diferentes formas de operação de bioreatores em células animais (CASTILHO e MEDRONHO, 2002). (B) Comparação das concentrações celulares obtidas em função do modo de operação dos bioreatores	81
Figura 14: Exemplo das condições clássicas utilizadas em processos fermentativos em geral	85
Figura 15: Esquema de um processo clássico para produção de biofármacos ou vacinas em geral	86
Figura 16: Fluxograma de produção clássico de vacinas bacterianas	92
Figura 17: Esquema de produção clássico de biofármacos e possíveis fontes de variação de processo encontradas na fabricação	100
Figura 18: Esquema de orientação para processos decisórios de terceirização	107

Figura 19: Fazer ou comprar sob a ótica da frequência e da especificidade do ativo ..	110
Figura 20: Matriz de Kraljic	111
Figura 21: Processo decisório: Fazer ou Comprar ?.....	112
Figura 22: Pirâmide com alguns dos principais fatores influentes na terceirização.....	119
Figura 23: Ordem de importância dos fatores influentes na terceirização	120
Figura 24: Atividades oferecidas por empresas <i>CMOs</i> prestadora de serviços na área de biomedicamentos	125
Figura 25: Valores de mercado global na área de prestação de serviços à indústria farmacêutica.....	143
Figura 26: Instalações certificadas fora dos EUA pelo FDA para prestação de serviços farmacêuticos.....	146
Figura 27: Resultados obtidos na Fase I de pesquisa sobre a localização do fenômeno de desverticalização de atividades na indústria biofarmacêutica	170
Figura 28: Percepção dos respondentes da Fase II do estudo quanto às etapas do ciclo produtivo de biomedicamentos mais frequentemente desverticalizadas	173
Figura 29: Resultados da Fase II do estudo sobre os fatores e circunstâncias que influenciam a desverticalização na indústria biofarmacêutica	175
Figura 30: Percepção dos entrevistados da Fase III do estudo quanto às etapas do ciclo produtivo de biomedicamentos mais frequentemente desverticalizadas	179
Figura 31: Percepção dos entrevistados da Fase III do estudo quanto aos fatores e circunstâncias que mais influenciam na desverticalização em etapas produtivas de biomedicamentos	187
Figura 32: Sequencial para terceirização de atividades em uma empresa de biomedicamentos	194
Figura 33: Etapas a serem seguidas para contratação de uma <i>CMO</i> segundo o entrevistado MP.....	195
Figura 34: Ascensão da terceirização na indústria farmacêutica indiana	200

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Mercado farmacêutico por região/países 2012.....	5
Tabela 2: As maiores empresas farmacêuticas em vendas do mundo em 2012.....	7
Tabela 3: Os medicamentos mais vendidos no mundo em 2012.....	10
Tabela 4: Quantidade de artigos encontrados e lidos por combinação de palavras-chaves em bases nacionais.....	26
Tabela 5: Quantidade de artigos encontrados e lidos por combinação de palavras-chaves em bases internacionais.....	27
Tabela 6: Exemplos de trabalhos extraídos da internet.....	31
Tabela 7: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “citocinas”.....	35
Tabela 8: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “fatores de crescimento”.....	36
Tabela 9: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “hormônios”.....	37
Tabela 10: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “enzimas”.....	38
Tabela 11: Lista dos medicamentos comercializados do grupo fatores de coagulação sanguínea.....	39
Tabela 12: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “Anticorpos Monoclonais”.....	40
Tabela 13: Empresas farmacêuticas e seus biofármacos comercializados, enfatizando os produzidos em parcerias entre as empresas.....	42
Tabela 14: Exemplos de produtos comerciais obtidos em <i>E. coli</i>	77
Tabela 15: Exemplos de produtos comerciais obtidos em células animais.....	78
Tabela 16: Características preconizadas por diversos autores: Verticalização x Desverticalização.....	114
Tabela 17: Critérios para categorizar uma pesquisa.....	152
Tabela 18: Procedimentos para pesquisa sistemática.....	155
Tabela 19: Número de participantes em cada fase do estudo.....	159
Tabela 20: Características de cada Fase do estudo.....	160
Tabela 21: Respondentes da empresa <i>Beta</i> - Fase I do estudo.....	169
Tabela 22: Especialistas parcipantes da Fase II do estudo.....	171
Tabela 23: Testes realizados na Fase II do estudo.....	172
Tabela 24: Listagem com os entrevistados na Fase III do estudo.....	178
Tabela 25: Níveis de gestão x Desverticalização das atividades de produção.....	193
Tabela 26: Serviços oferecidos pela empresa AVID.....	256
Tabela 27: Divisão por área dos serviços oferecidos pela <i>CMO</i> Lonza.....	278

Tabela 28: Áreas de atuação da *CMO* Lonza 278

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Volume de vendas e gastos em P&D em 2012 das principais empresas farmacêuticas de 2013 (valores em bilhões de dólares)	11
Quadro 2: Resumo dos sistemas para produção de proteínas farmacêuticas recombinantes humanas.....	79
Quadro 3: Principais diferenças entre medicamentos biológicos e farmoquímicos.....	97
Quadro 4: Principais fatores e circunstâncias influentes na terceirização de uma forma geral, segundo trabalhos de autores variados	117
Quadro 5: Síntese das principais informações obtidas nas entrevistas de Fase III do estudo (Fonte: Elaboração própria)	216
Quadro 6: Áreas de atuação da Alkermes e status de aprovação das suas instalações.	253
Quadro 7: Lista de serviços oferecidos pela planta do DCB.....	268

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHP - *Analytic Hierarchy Process*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AP - Água Purificada

APCI - Ionização Química à Pressão Atmosférica

BCG - *Bacillus Calmette-Guérin* ou vacina contra a tuberculose é uma vacina obtida através da bactéria *Mycobacterium bovis*, em estado atenuado

BHK - Células de rim do *hamster* neonato

BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social.

BPF - Boas Práticas de Fabricação

BPC - Boas Práticas Clínicas

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CHO - Células de ovário de *hamster* chinês empregadas para a produção de biomedicamentos

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CLAE-EM - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência combinada como Espectrometria de Massas

CMO - “*Contract Manufacturing Organization*”, expressão em inglês que se refere a empresas que prestam serviços de manufatura.

CRO - “*Contract Research Organization*”, expressão em inglês que se refere a empresas que prestam serviços de desenvolvimento tecnológico.

DMF - “*Drug Master File*”, expressão em inglês que se refere a um documento que descreve características de produção de um medicamento e, geralmente, é enviado ao FDA como informação complementar.

DTP - Vacina contra difteria, tétano e coqueluche

EM - Espectrometria de Massas

EMA - “*European Medicines Agency*”, expressão em inglês que se refere à Agência Reguladora Europeia.

EUA - Estados Unidos da América

FDA - “*Food and Drug Administration*”, expressão em inglês que se refere à Agência Reguladora dos EUA responsável pelo controle e regulamentação dos alimentos, medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados de sangue humano.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz.

GAVI Alliance - “Aliança Global para Vacinas e Imunizações”

GLP - “*Good Laboratory Practices*”, expressão em inglês que se refere a Boas Práticas de Laboratório

GMP - “*Good Manufacturing Practice*”, expressão em inglês que se refere a Boas Práticas de Fabricação

GSK - “*GlaxoSmithKline*”, termo que se refere a uma empresa de produtos biofarmacêuticos.

HPLC - Sigla em inglês para Cromatografia Líquida de Alta Performance

HVAC – Tecnologia destinada ao controle ambiental interior de uma determinada área. Estes locais geralmente possuem um restrito controle das condições ambientais, especialmente em termos de temperatura, de humidade e de renovação do ar.

ICH - “*International Conference on Harmonization*”, expressão em inglês que se refere a Conferência Internacional para Harmonização dos requerimentos para registro de produtos farmacêuticos para uso em humanos.

IFA - Insumo Farmacêutico Ativo

IMS Health - instituto mundial de pesquisa e consultoria que atua fornecendo dados e informações globais para a exploração do mercado do setor farmacêutico.

HPV - *Human papilloma vírus* que causa diversas infecções, sobretudo em peles e mucosas orais e genitais

MDIC - Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior.

MMRV - Vacina tetraviral combinada contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela

LPS - Lipopolissacarídeos

OGM - Organismos Geneticamente Modificados

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Panamericana de Saúde

PMDA - “*Pharmaceuticals and Medicals Devices Agency*”, expressão em inglês que se refere à Agência Reguladora do Japão responsável pelo controle e regulamentação dos medicamentos, cosméticos, equipamentos médicos, materiais biológicos e produtos derivados de sangue humano.

PDP - Parceria de Desenvolvimento Produtivo

PEG - Polietileno glicol

P&D - Pesquisa e Desenvolvimento

PROMETHEE - *Preference Ranking Organization Method for Enrichment Evaluations*

PUBMED - “*National Library of Medicine's Collection Database*” expressão em inglês que se refere à biblioteca nacional de coleta de bancos de dados na área de Medicina.

SUS - Sistema Único de Saúde.

TGA - “*Therapeutic Goods Administration*”, expressão em inglês que se refere à Agência Reguladora da Austrália responsável pelo controle e regulamentação dos medicamentos, serviços médicos e produtos derivados de sangue humano ou tecidos.

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

WFI – Água de alta qualidade utilizada em plantas farmacêuticas para fabricação de injetáveis (*Water for injection*)

DEFINIÇÕES

Biofarmacêuticos – nesse trabalho emprega-se esse termo para definir medicamentos obtidos a partir de processos biológicos, como por exemplo, vacinas e biofármacos;

Células HeLa - linhagem de células humanas isoladas originalmente de uma paciente com câncer cervical em 1951 - essas células são tidas como “imortais”, uma vez que podem se replicar ilimitadamente sob condições de cultivo adequadas - são utilizadas em diversos campos da medicina, tais para pesquisa e produção de vacinas, quimioterápicos, anticorpos monoclonais, dentre outros;

Células Vero - linhagem de células utilizadas para culturas celulares - isoladas originalmente de células epiteliais do rim de macacos verdes africanos *Cercopithecus aethiops* - são muito utilizadas como sistema hospedeiro para propagação viral;

Core Business – parte central, principal, de um conjunto de negócios

DNA - Ácido Desoxirribonucleico - composto orgânico cujas moléculas contêm as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento de todos os seres vivos e alguns vírus. O seu principal papel é armazenar as informações necessárias para a construção das proteínas.

Downstream – processo realizado após fermentação quando o produto é separado e purificado

Fabricação “in-house” - fabricação na própria empresa

Filtros “HEPA” – Filtros compostos por uma malha de fibras disposta aleatoriamente e diâmetro de poros definidos, cujo objetivo principal é evitar a propagação de microorganismos e a consequente contaminação do ambiente através do ar, por tanto, são muito importantes para prevenir infecções.

Joint venture – associação de duas ou mais empresas, com objetivos específicos, executada pela formação de uma nova entidade jurídica

Know-how – conjunto de informações (normalmente não patenteáveis) com as quais consegue se fabricar um produto ou reproduzir determinado processo.

Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (Fonte: ANVISA);

Outsourcing – aquisição de insumos ou serviços de terceiros

Pipeline - carteira de projetos ou portfólio de produtos (menos utilizado dessa forma)

Portfólio – conjunto de ativos de negócios

RNA - Ácido Ribonucleico - sua função varia de acordo com a classe do RNA. Por exemplo, o RNA mensageiro orienta quais os aminoácidos e em que ordem serão utilizados para sintetizar proteínas.

Ramp-up - fase inicial da fabricação em escala industrial marcada pelo crescimento gradual da produção até alcançar a estabilização.

Royalties – pagamentos por uso de uma invenção, um processo, uma patente ou uma jazida.

Site – local de instalação industrial

Spin-off – separação de parte de uma empresa em nova entidade jurídica, guardando ou não vínculos acionários com a empresa da qual se separou.

Stakeholder – parte interessada em uma empresa; comumente a expressão abrange a comunidade, os clientes, os fornecedores, os funcionários e os acionistas;

Upstream - é o processo realizado para obtenção do produto, desde o inóculo até a fermentação.

1. INTRODUÇÃO

Neste capítulo o objetivo é contextualizar a pesquisa, através de uma visão em linhas gerais das principais características da indústria farmacêutica global, na qual se encontram inseridas as organizações biofarmacêuticas, entendidas como aquelas que produzem bioprodutos voltados à saúde humana (biomedicamentos) a partir de processos biotecnológicos. Dentre as organizações biofarmacêuticas, estão diversas empresas *CMOs* (*Contract Manufacturing Organization*) que atuam nessa área prestando serviços sob contratos de terceirização para a produção em larga escala de biomedicamentos. Essa Tese estudou o estabelecimento de redes, acordos ou parcerias entre as empresas de biomedicamentos e as *CMOs* biofarmacêuticas.

1.1 APRESENTAÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO DA PESQUISA

Caracterização da Indústria Farmacêutica Global

A indústria farmacêutica, a partir do início do século XIX, seguiu um caminho paralelo ao da indústria química clássica, nos seus primeiros cento e cinquenta anos de vida. Começou a divergir ao fim da Segunda Guerra Mundial, quando uma vertente biotecnológica passou a ter papel muito significativo na produção de fármacos. É um setor intensivo em pesquisa e tecnologia. Um determinado composto químico ou biológico, candidato potencial a uma nova droga, é pesquisado *in vitro* e em animais quanto a sua atividade e toxicidade antes de ser testado em seres humanos. Uma vez comprovada sua segurança e eficácia farmacológica, é pesquisado quanto aos seus aspectos de viabilidade técnica e econômica. A descoberta e a produção de uma nova droga é tarefa complexa na qual, além da própria empresa, podem participar uma intrincada rede composta por laboratórios, institutos de pesquisa, universidades e até hospitais (WONGTSHOWSKI, 2007).

Pode-se dividir o desenvolvimento da indústria farmacêutica moderna em cinco períodos: 1820-1880; 1880-1930; 1930-1960; 1960-1980 e pós 1980. Entre 1820 e 1880 o setor se desenvolve a partir da descoberta e isolamento dos princípios ativos de várias plantas e remédios conhecidos, tendo a Revolução Industrial contribuído para o fenômeno de aparecimento dos primeiros estabelecimentos farmacêuticos. O período entre 1880 e 1930 assiste a formação das verdadeiras indústrias farmacêuticas intensivas

em pesquisa. Estas, em conjunto com cientistas acadêmicos e institutos de saúde pública, desenvolveram os fármacos de segunda geração. Entre 1930 e 1960, período marcado pela Segunda Guerra Mundial, a indústria farmacêutica passou por grandes transformações. As grandes indústrias alemãs cedem espaço às indústrias norte-americanas e estas passam a dominar o mercado com os fármacos de terceira geração, representados por vitaminas, corticóides e hormônios sexuais, sulfonamidas, anti-histamínicos e antibióticos. Já o período entre 1960 e 1980 é marcado como uma das fases de maior prosperidade da indústria farmacêutica. Sobretudo na década de 60, não só o poder aquisitivo da população aumenta significativamente de uma forma geral, mas também ocorre o lançamento de diversos programas governamentais voltados para a saúde pública. Esse momento experimentou grandes avanços relacionados à propriedade intelectual (representado pelo depósito de um grande número de patentes) e de regulamentações muito mais rigorosas e exigentes do que as anteriores, a partir da tragédia da talidomida. Nesse período também foram lançados os genéricos, outro marco da indústria farmacêutica, onde os fármacos com patentes expiradas eram vendidos por valores mais acessíveis pelo nome de seu princípio ativo (WONGTSHOWSKI, 2007).

O período pós-1980 marca o aparecimento e a produção de medicamentos a partir da biotecnologia, foco principal desse trabalho, com o desenvolvimento de moléculas e processos derivados da fisiologia, biologia, bioquímica, biofísica, enzimologia e biologia molecular. Entre 1973 e 1975, Herbert Boyer e Stanley Cohen, em trabalhos realizados na Universidade da Califórnia, em São Francisco, descobriram a tecnologia recombinante, quando introduziram genes estranhos no DNA de uma bactéria, ocasionando a produção das proteínas correspondentes a estes genes. Estava aberto então o caminho para a fabricação de proteínas com propriedades terapêuticas, utilizando-se das bactérias como “fábricas”. Outra descoberta significativa ocorreu em 1985 quando cientistas britânicos desenvolveram a técnica de fusão de células, produzindo os anticorpos monoclonais. Os avanços da biologia molecular levaram um grande número de cientistas, sobretudo na área acadêmica, a aprofundar-se nesse assunto, surgindo assim centenas de pequenas empresas para a pesquisa e produção de novos medicamentos. Em 1976, o próprio Herbert Boyer junto com um capitalista de risco chamado Robert Swanson, fundaram a *Genentech* que se tornou uma empresa de grande expressão na área de biotecnologia (WONGTSHOWSKI, 2007). Na época a

empresa era considerada um modelo de sucesso para as *start-ups* do setor de biotecnologia, tidas como organizações inicialmente de pequeno porte formadas pela colaboração entre cientistas de universidades, capitalistas de risco e gestores profissionais (GOMES, 2014). Em março de 2009, a *Genentech* tornou-se um membro do *Grupo Roche*, sendo parte do acordo em que a fusão de ambas as empresas combinariam suas multimilionárias operações farmacêuticas nos Estados Unidos (GENENTECH, 2012).

Inicialmente, as empresas farmacêuticas tradicionais presas ao paradigma da síntese química, que já na época estava se aproximando de seu limite tecnológico, não se deram conta das oportunidades oriundas da nova trajetória biotecnológica. As tentativas de entrar no mercado foram frustradas pela falta de *expertise* em P&D em proteínas e à resistência interna devido à mudança de paradigma, não somente dos cientistas, mas de toda a estrutura de recursos enraizada na tecnologia de síntese química. Essa situação ensejou uma onda de acordos entre as farmacêuticas e as empresas de biotecnologia, iniciada por licenciamentos e desenvolvimentos conjuntos e posteriormente aquisições (ELLERY & HANSEN, 2012).

No início dos anos 80 as grandes indústrias farmacêuticas esperavam que as pequenas empresas que desenvolviam medicamentos à base de biotecnologia fossem até elas solicitar auxílio no lançamento dos medicamentos descobertos. Foi assim quando a *Genentech* licenciou o *Humulin*, primeiro hormônio humano produzido por biotecnologia através da *Lilly* e o antineoplásico *interferon A*, produzido pela *Roche* em 1986. Porém, a partir da segunda metade dos anos 80 esse panorama mudou, e as empresas de biotecnologia começaram a lançar no mercado seus próprios produtos, sem ajuda das grandes indústrias farmacêuticas. Nessa época, a *Genentech* lançou em 1985 o hormônio de crescimento (*Protopon*) e em 1987 o ativador do plasminogênio do tipo tecidual-tPA (*Activase*), e a *Amgen* lançou em 1989 o produtor de glóbulos vermelhos eritropoetina (*Epogen*). Todos esses medicamentos alcançaram patamares de venda superiores a U\$\$ 100 milhões, o que despertou de vez o interesse das indústrias farmacêuticas tradicionais por drogas produzidas por processos biotecnológicos. O *Boston Consulting Group*, em seu levantamento de 1980, identificou que apenas 2% do total de pesquisas efetuadas pelas indústrias farmacêuticas norte-americanas situavam-se no campo da biotecnologia, enquanto que em 1993, esse percentual subiu para 34% (WONGTSHOWSKI, 2007).

Assim, a partir dos anos 1990, o setor farmacêutico tem passado por diversas transformações motivadas por movimentos de fusões, aquisições, desconcentração de produção ou desverticalização das mais diversas atividades – subcontratação de operações não realizadas internamente. Adicionalmente, o advento crescente dos genéricos e a expiração de patentes de medicamentos têm colaborado para a ampliação da atuação de novos países nesse mercado, inclusive Brasil e Índia (FRANÇOSO & STRACHMAN, 2013).

Dados do *IMS Health* demonstram que em 2011 o setor farmacêutico movimentou cerca de US\$ 942,2 bilhões e em 2012 US\$ 965,4 bilhões em dólares constantes. A Tabela 01 mostra a concentração por região, segundo a metodologia utilizada pelo *IMS Health* (2014a) nos seus relatórios, com as respectivas taxas de crescimento e participações de mercado. Os nove países desenvolvidos respondiam por uma participação de 64,4% do mercado mundial. Os países farmacêuticos emergentes conhecidos por *Pharmerging*, que o *IMS Health* dividiu por níveis, respondem por 23,2%. Note-se a liderança dos EUA com 34% da participação mundial e a forte participação dos cinco países da Europa (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) com 15,4%.

Ainda de acordo com a Tabela 01, no que diz respeito aos países de mercado farmacêutico emergente, a China – classificada como emergente de nível 1 - já respondia por uma participação de 8,5% e crescimento de 22,3%. Os emergentes de segundo nível (Brasil, Rússia e Índia) respondiam por uma participação de 6,2%, com taxa média de crescimento no mesmo período de 15,6%. Países como Brasil e Índia cresceram 14,6% e 15,1% respectivamente, com participações de 3% e 1,5% do mercado mundial. É possível perceber ainda as fortes participações e crescimentos dos países do nível 3 e o resto do mundo, respectivamente 8,6% e 12,4%; 9,4% e 4,7% (IMS HEALTH, 2014b).

Embora apresentem grande participação de mercado, os países desenvolvidos apresentaram baixas taxas de crescimento, com média de 2,9% no período de 2008 a 2012, ao passo que os *Pharmerging* 15%. Os dados de crescimento mostram que os mercados desenvolvidos tendem à estabilização, ao passo que os em desenvolvimento crescerão fortemente nos próximos anos (IMS HEALTH, 2014a). A Tabela 01 apresenta ainda uma previsão do tamanho do mercado em 2017, bem como as taxas previstas de crescimento de cada região para o período entre 2013 a 2017.

Ainda segundo o *IMS Health* (2014b, p. 33), o forte crescimento dos mercados farmacêuticos emergentes, sobretudo China, Índia e Brasil, fez com que a disposição na classificação (*ranking*) dos maiores mercados farmacêuticos mudasse substancialmente. O Brasil que em 2007 ocupava o 10º lugar subiu para 6º em 2012 e em 2017 provavelmente será o 4º. A China em 2007 era a 5º, passou para 3º em 2012 e será o 2º em 2017, com aproximadamente a metade do americano. A Índia 16º, 13º e 11º, respectivamente. Ao comparar os dados de 2012 desses países com o líder absoluto EUA, estabelecendo o índice 100 para seu tamanho (US\$ 328,2 bilhões) constata-se que o Brasil, China e Índia possuem os índices 8, 25 e 4, respectivamente. Isso dá uma idéia da dimensão do mercado americano (GOMES, 2014).

Tabela 1: Mercado farmacêutico por região/países 2012

Regiões	2012 US\$ Bilhões	Participação %	2008 – 2012 TCAC* %	2017** US\$ Bilhões	2013 – 2017** TCAC %
Global	965,4	100	5,4	1.170 – 1.200	3 – 6
Desenvolvidos	621,6	64,4	2,9	650 – 680	1 – 4
EUA	328,2	34,0	3,0	350 – 380	1 – 4
UE5	148,7	15,4	2,4	140 – 170	0 – 3
França	36,7	3,8	0,3	30 – 40	(-2) – 1
Alemanha	42,1	4,4	3,8	41 – 51	1 – 4
Itália	26,2	2,7	2,9	23 – 33	0 – 3
Espanha	19,9	2,1	1,7	13 – 23	(-4) – (-1)
Reino Unido	23,9	2,5	3,4	20 – 30	1 – 4
Japão	111,3	11,5	3,0	90 – 120	2 – 5
Canadá	22,0	2,3	3,1	20 – 30	1 – 4
Coréia do Sul	11,3	1,2	6,3	10 – 20	3 – 6
<i>Pharmerging</i>	223,9	23,2	15,0	370 – 400	10 – 13
China	81,7	8,5	22,3	160 – 190	14 – 17
Nível 2	59,6	6,2	15,6	90 – 110	10 – 13
Brasil	28,5	3,0	14,6	38 – 48	11 – 14
Rússia	17,1	1,8	17,7	23 – 33	8 – 11
Índia	14,0	1,5	15,1	22 – 32	11 – 14
Nível 3	82,6	8,6	9,4	100 – 130	5 – 8
Resto do Mundo	120,0	12,4	4,7	125 – 155	2 – 5

Fonte: IMS Health, 2014a, p.34

*TCAC – Taxa de Crescimento Anual Proposta

**Estimativa

Segundo McKelvey *et al.* (2004), o setor farmacêutico pode ser analisado sob o ponto de vista de um sistema setorial de inovação ou uma rede, tendo como característica a forte interação entre os atores que o compõem. Essa característica de sistema ou rede deve-se ao fato de que atividades relacionadas à inovação envolvem, direta ou indiretamente, uma grande variedade de atores, incluindo: diferentes tipos de firmas; outras organizações de pesquisas, tais como universidades e outros centros; instituições financeiras; órgãos reguladores e consumidores. Todos esses atores

interagem mediante uma rede de relacionamentos, incluindo transações de mercado, comando e controle, competição, colaboração e cooperação.

Uma configuração em rede é formada pela cooperação entre várias organizações, muitas vezes heterogêneas, em que cada nóculo consiste de uma organização e seus fluxos são representados pelo conteúdo das atividades conjuntas (da identificação de oportunidades às atividades de P&D, incluindo também a produção e até mesmo à comercialização). A fim de que essas atividades com atores heterogêneos cumpram com seus objetivos, torna-se necessária a existência de mecanismos de coordenação entre as organizações que compõem a rede (PELLEGRIN *et al.* 2006).

Ainda sobre o sistema configurado em redes, no que se refere à desverticalização/terceirização das diferentes etapas da cadeia produtiva farmacêutica, na percepção de Paranhos (2008) as organizações do setor tendem a realizar parcerias de P&D com as *start-ups* e as universidades do setor, além de estabelecerem contratos de *outsourcing* com as empresas do tipo *Contract Research Organizations* (CROs) para o desenvolvimento do produto e produção dos lotes para ensaios clínicos iniciais, *Contract Manufacturing Organizations* (CMOs) para as atividades de produção, validação e formulação das tecnologias e com as chamadas *Contract Sales Organizations* (CSO's) para venda e distribuição do produto. As empresas dessa forma podem torna-se extremamente desintegradas.

As transformações em curso na indústria farmacêutica mundial têm como características principais a globalização, a concentração, a especialização e a descentralização geográfica. A globalização é consequência da mobilidade de capital, da revolução nas comunicações e da abertura generalizada de mercados. Em função desses fatores, a indústria de uma forma geral padronizou seus produtos fazendo com que não haja necessariamente relação geográfica entre cliente e fornecedor. Clientes globalizados desejam, idealmente, que seus fornecedores atendam suas demandas em qualquer lugar do mundo, com produto em condições comerciais. Já a concentração é o processo de criação de empresas de grande porte que se beneficiam basicamente do poder de escala. Dentre vários exemplos na indústria biofarmacêutica, destaca-se a criação da *GSK* em 2000 (oriunda da fusão entre *SmithKline*, *Glaxo* e *Burroughs-Wellcome*), da *Novartis* em 1996 (a partir da *Ciba-Geigy* e *Sandoz*) e da *Pharmacia* em 2000 (produto da fusão da *Pharmacia*, *Upjohn* e *Monsanto*). A especialização também ocorre em diversos setores industriais. Esse processo tem o curioso efeito de fazer com

que empresas que descobriram, e primeiro comercializaram certos produtos, posteriormente os abandonassem. As unidades que inicialmente fabricavam um determinado produto são vendidas pelos criadores originais ou, alternativamente, alocadas à *joint ventures* ou a empresas criadas por *spin-offs*, como forma indireta de venda. A descentralização geográfica é um fenômeno relativamente novo na indústria, onde a produção tende a migrar para países onde há insumos e mão de obras excedentes, reduzindo, portanto seus custos (WONGTSHOWSKI, 2007).

Outra característica importante do setor farmacêutico é a alta concentração das empresas que lideram o mercado em termos de venda. Em 2012, as dez maiores empresas mundiais responderam por cerca 41% de participação de mercado, apesar de individualmente nenhuma responder por mais de 6%, conforme descreve a Tabela 02. A *Pfizer* que vinha mantendo a liderança há muitos anos, perdeu-a em função da expiração das patentes do *Lipitor* e do *Viagra*.

Tabela 2: As maiores empresas farmacêuticas em vendas do mundo em 2012

Posição	Empresa	Origem	Vendas US\$ Bilhões	Crescimento em relação a 2011 (%)	Market Share (%)
1	Novartis	Suíça	50,76	-0,2	5,93
2	Pfizer	EUA	46,93	-16,3	5,48
3	Merck & Co	EUA	40,12	1,2	4,69
4	Sanofi	França	37,78	-0,7	4,41
5	Roche	Suíça	35,07	2,8	4,10
6	GlaxoSmithKline	GB	32,71	-1,9	3,82
7	AstraZeneca	GB	31,98	-12,8	3,74
8	Johnson & Johnson	EUA	27,93	3,3	3,26
9	Abbott	EUA	26,72	4,9	3,12
10	Teva	Israel	24,85	3,1	2,90
11	Lilly	EUA	21,98	-7,2	2,57
12	Amgen	EUA	17,21	3,4	2,01
13	Boehringer Ingelheim	Alemanha	17,15	7,7	2,00
14	Bayer	Alemanha	16,21	2,6	1,89
15	Takeda	Japão	15,96	-11,5	1,86
Σ	As dez maiores	-	354,85	-	41,45
Σ	Mercado Mundial		856,10	-	100

Fonte: IMS Health (2014a)

Determinados fatores contribuem para esta concentração no setor, tais como o custo com P&D, economias de escala, papel da demanda, condições de oportunidade e ambiente regulatório extremamente rigoroso (FRANÇOSO & STRACHMAN, 2013). Historicamente, o aperfeiçoamento da legislação deveu-se em grande medida à

repercussão dos efeitos teratogênicos da talidomida na década de 60. Por consequência, o atendimento às questões exigidas para comprovação da segurança de um dado produto inovador, implica custos mais elevados no projeto de desenvolvimento do mesmo. Embora haja variações entre os países, todos os estágios de P&D são submetidos às mais diferentes formas de regulamentação, a fim de garantir produtos seguros aos consumidores. A Organização Mundial de Saúde estipula normas para garantia de Boas Práticas de Fabricação e testes de eficiência e segurança de novos medicamentos. O órgão americano de regulamentação e inspeção *Food and Drug Administration* (FDA) é a referência do setor, em virtude de suas normas bastante restritivas e rigorosas (CAPANEMA & PALMEIRA FILHO, 2007). Na Europa, esse papel é realizado pela *European Medicines Agency* (EMA ou EMEA) e no Brasil pela ANVISA.

Segundo Gomes (2014), esse ambiente altamente exigente no que diz respeito à regulação pode ser considerado uma barreira significativa de entrada para novos atores, contribuindo para a perpetuação da concentração do setor. Através da Figura 1 (exposta a seguir), percebe-se que as companhias que lideravam o mercado em 2012 (Tabela 2) são praticamente as mesmas que continuam no topo em 2015. A principal diferença está no fato de que elas vão se alternando entre si nas posições mais altas da tabela conforme o passar do tempo. A maioria das empresas posicionadas entre as dez primeiras colocações em 2015 (Figura 1) teve um aumento nas vendas em relação ao ano de 2012 (Tabela 2), sendo que a líder do mercado em 2015 (*Johnson & Johnson*) praticamente triplicou seu faturamento em vendas em relação ao ano de 2012 (STATISTA, 2015).

Convém ressaltar que a maioria dessas empresas está envolvida não só na produção de medicamentos, mas também na fabricação de produtos para saúde em geral, dispositivos médicos, *kits* para diagnósticos, dentre outros. Entre as dez maiores companhias em vendas, existem empresas farmacêuticas com divisões especializadas em biomedicamentos, bem como outras dedicadas exclusivamente aos medicamentos biotecnológicos. A *Roche*, da Suíça, embora não seja uma empresa dedicada exclusivamente a produtos de cunho biotecnológico, tem a maior venda de biomedicamentos do mundo. Já a *Amgen*, com base na Califórnia, é considerada a líder em vendas dentre as companhias dedicadas exclusivamente à produção de biotecnológicos (STATISTA, 2015).

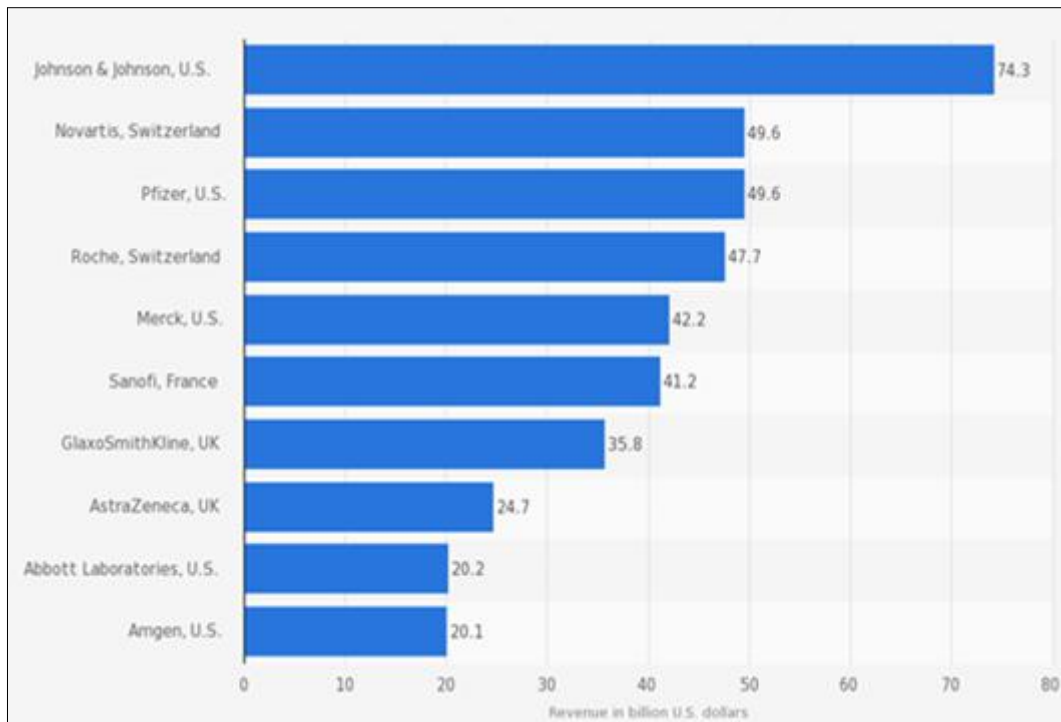


Figura 1: As dez maiores companhias farmacêuticas em vendas (bilhões de dólares) em 2015

Fonte: Adaptado de STATISTA, 2015 (<http://www.statista.com/statistics/272717/top-global-biotech-and-pharmaceutical-companies-based-on-revenue>)

A concentração também é fortemente observada no que diz respeito à comercialização de produtos (Tabela 3). Em 2012, os quinze medicamentos mais vendidos do mundo responderam por mais de US\$ 99 bilhões em vendas, o que correspondia a 11,6% do mercado mundial. No mesmo ano, os vinte mais vendidos responderam por US\$ 121,6 bilhões ou 14,2% das vendas. Dados recentes do *IMS Health* (2014c) dão conta que o *Humira* em 2013 assumiu a liderança com US\$ 9,85 bilhões. É interessante observar que o *Lipitor* (anticolesterol) que liderou o mercado farmacêutico por muitos anos apareceu em 2012 na 14^o colocação, em virtude da expiração da sua patente. Já o *Crestor*, também um medicamento anticolesterol ainda sob patente, assumiu a 3^o colocação. Os medicamentos com vendas superiores a US\$ 1 bilhão são denominados *blockbusters* e constituem a espinha dorsal da estratégia das multinacionais baseadas em inovação. Destaca-se que dos quinze medicamentos mais vendidos em 2012, sete (indicados em negrito), com vendas de US\$ 46,3 bilhões e 5,41% do mercado mundial eram de origem biológica, revelando o impacto crescente da biotecnologia no setor de medicamentos (GOMES, 2014).

Tabela 3: Os medicamentos mais vendidos no mundo em 2012

Posição	Medicamento	Princípio ativo	Empresa	Expiração da patente	Área Terapêutica	Vendas (US\$ bilhões)
1	Seretide	Fluticasone/salmeterol	GSK	EUA 2010; UE 2013	Asma	8,9
2	Humira	Adalimumab	Abbott	EUA 2016; UE 2018	Inflamação	8,5
3	Crestor	Rosuvastatin	AstraZeneca	2016	Anti-colesterol	8,3
4	Nexium	Esomeprazole	AstraZeneca	2014	Refluxo	7,5
5	Enbrel	Etanercept	Amgen	EUA 2018;* UE 2014	Inflamação	7,5
6	Remicade	Infliximab	J & J	EUA 2028; UE 2014	Inflamação	7,3
7	Abilify	Aripiprazole	BMS	2015	Esquizofrenia	7,0
8	Lantus	Insulina glargine	Sanofi-Aventis	2015	Diabetes	6,6
9	Mabthera/ Rituxan	Rituximab	Roche/Genentech/ Biogen Idec	EUA, 2016; UE, 2013	Oncologia	6,0
10	Cymbalta	Duloxetine	Eli Lilly		Antidepressivo	5,8
11	Avastin	Bevacizumab	Roche/Genentech	EUA, 2019; UE 2022	Oncologia	5,4
12	Plavix	Clopidogrel	BMS/Sanofi-Aventis	2011	Cardiovascular	5,2
13	Spiriva	Tiotropium/bromide	Boehringer Ingelheim/Pfizer	2014	Agente respiratório	5,1
14	Lipitor	Atorvastatina	Pfizer	2011	Anti-colesterol	5,1
15	Herceptin	Trastuzumab	Roche/Genentech	EUA, 2019; UE, 2014	Oncologia	5,0
Σ	15 maiores					99,2
Σ	Biológicos					46,3
Σ	Mercado Mundial					856,1**

Fonte: IMS Health (2014c)

*A proteção original expirou em 2012 nos EUA. Uma nova patente estendeu a proteção por mais 16 anos // ** Refere-se aos medicamentos de marca e genéricos, 61% e 27% respectivamente; os restantes 12% o *IMS Health* classifica como “outros”. Isso explica a diferença com o valor de US\$ 965,4 bilhões, referente ao mercado global da Tabela 1 (IMS HEALTH, 2014a, p. 23).

Outra forte característica do setor farmacêutico é a realização de investimentos altamente significativos em inovação tecnológica. Esse setor é tido como fortemente baseado em conhecimento (*Science based*), apoiado pela pesquisa e desenvolvimento (P&D). Nesta indústria, os investimentos em P&D são intensivos, e chegam a representar um percentual significativo do faturamento entre as principais empresas do setor (FRANÇOZO e STRACHMAN, 2013).

O Quadro 1 apresenta dados sobre os investimentos das principais empresas farmacêuticas em Pesquisa e Desenvolvimento, quando comparado com os seus respectivos faturamentos em vendas (Tabela 2). Conforme já observado, o mercado farmacêutico tem uma dinâmica intensa de movimentação, sendo o investimento em

Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) geralmente maciço e de cunho altamente estratégico para as empresas do setor.

Quadro 1: Volume de vendas e gastos em P&D em 2012 das principais empresas farmacêuticas de 2013 (valores em bilhões de dólares)

Posição em 2013	Empresa Farmacêutica	Gastos em P&D (2012) (US\$ bilhões)	% sobre as vendas (2012) (Tabela 02)
1	Pfizer	7,046	15,01
2	Novartis	8,831	17,40
3	Merck	7,911	19,71
4	Sanofi	6,117	16,19
5	Roche	8,032	22,90
6	GlaxoSmithKline	5,255	16,06
7	Astrazeneca	4,452	13,92
8	Johnson & Johnson	5,632	19,19
9	Abbott	2,900	10,85
10	Eli Lilly	5,074	23,08
11	Teva	1,283	5,16
12	Amgen	3,318	19,27
13	Takeda	3,720	23,30
14	Bayer	2,522	15,55
15	Boehringer Ingelheim	3,012	17,56

Fonte: Adaptado de TOPFOREINGSTOCKS.COM, 2013

Neste ambiente, é fundamental considerar a projeção de expressiva mudança no mercado farmacêutico nos próximos anos, provocada pelo investimento e lançamento de cada vez mais produtos com base na biotecnologia, sendo diversos deles destinados ao tratamento de doenças do envelhecimento, e que tendem a substituir as moléculas sintéticas responsáveis pela maior parte das vendas em um futuro próximo. Segundo as projeções, os produtos de biotecnologia devem capturar 23% das vendas do mercado farmacêutico mundial em 2018, contra 19/20% alcançados em 2011. O valor total das vendas de biomedicamentos deve crescer 51% entre 2011 e 2018, passando de 142 para 215 bilhões de dólares (EVALUATEPHARMA, 2012). Assim, os investimentos em inovação tecnológica estão cada vez mais migrando do setor de química fina (farmoquímicos sintéticos) para a área biotecnológica, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento.

Comercialmente, os biomedicamentos emergiram como um fator crítico para o crescimento da indústria farmacêutica nas últimas décadas. Eis algumas características recentes desse mercado (ELLERY & HANSEN, 2012):

a) em 2010 as vendas alcançaram US\$ 116 bilhões, tendo apresentado 7% de aumento em relação a 2009 e 20% do total do setor, com crescimento entre 2004 – 2010 de 12,8% acumulado;

b) diferentemente dos medicamentos de síntese, o mercado é concentrado em alguns poucos produtos, *i.e.*, mais de 50% do mercado se concentra em 20 produtos dentre os mais de 250 existentes. O destaque vai para os anticorpos monoclonais, que responderam por US\$ 47 bilhões de vendas em 2010;

c) desempenho futuro do setor, prevendo alcançar US\$ 145 bilhões em 2015/2016, comparado à virtual estagnação do mercado de síntese entre 2010 e 2015;

Através de um levantamento sobre depósito de patentes, por exemplo, realizado no *Derwent Innovations Index* pelas principais empresas farmacêuticas nacionais/mundiais atuantes na área de produtos biológicos, foi possível observar que o percentual de biomedicamentos ainda é pequeno quando comparado aos químico-sintéticos (Figura 2). Entretanto, esse diagnóstico pode ser explicado por diversos fatores, dentre os quais os seguintes:

- A maioria das empresas farmacêuticas não é tradicionalmente de origem biotecnológica;
- As empresas farmacêuticas nem sempre desenvolvem os seus produtos comerciais de origem biotecnológica e as patentes depositadas são majoritariamente de produtos ainda em desenvolvimento;
- As principais empresas farmacêuticas podem ter adquirido as empresas responsáveis pelo desenvolvimento desses produtos (movimento comum no setor);

O fato é que o mercado de medicamentos de origem biológica ainda possui um amplo espaço para evolução e exploração se comparado à indústria de medicamentos químico-sintéticos (MADEIRA, 2013).

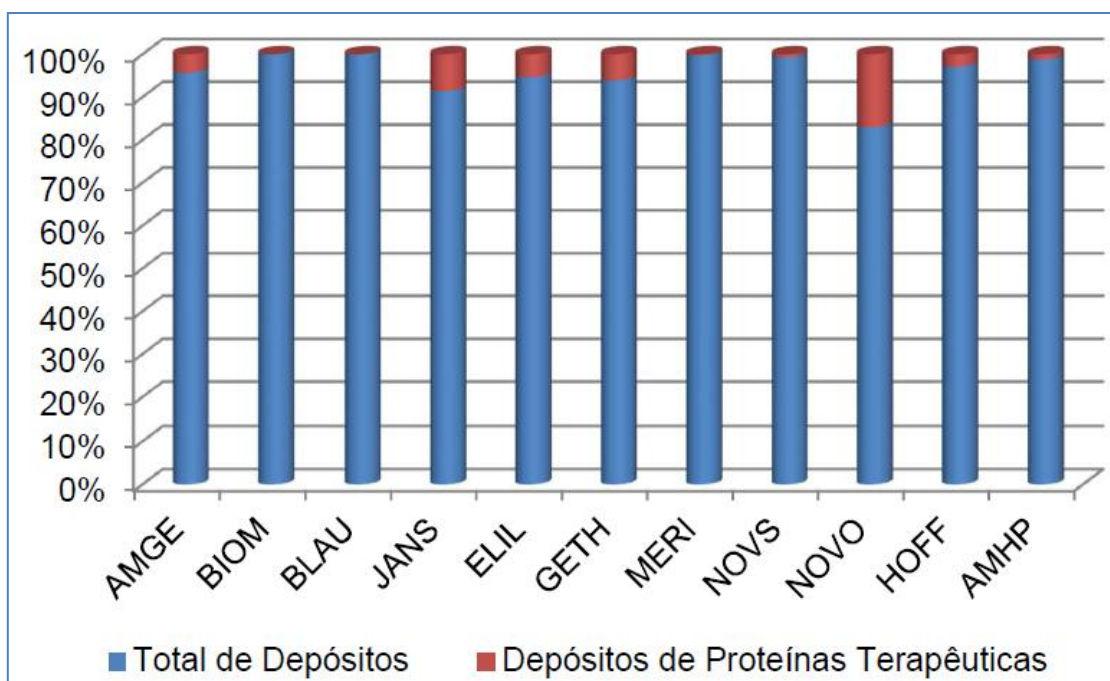


Figura 2: Depósitos de patentes até 2012 no programa de busca de patentes *Derwent Innovations Index*, relacionando as empresas farmacêuticas com o percentual de depósitos para biofármacos (proteínas terapêuticas)

Legenda das empresas (*Assigne Code*): AMGE = Amgen/ BIOM = Bio-Manguinhos/ BLAU = Blau Farmacêutica ou Blausiegel/ JANS = Janssen Biotech/ ELIL = Eli Lilly ou Lilly & Co Eli/ GETH = Genentech/ MERI = Merck / NOVS = Novartis/ NOVO = Novo Nordisk/ HOFF = Roche ou Hoffmann La Roche & Co/ AMHP = Wyeth.

Fonte: MADEIRA, 2013

A produção de biotecnológicos para fins farmacêuticos

A biotecnologia moderna teve origem em 1953, com a descoberta da estrutura da molécula de DNA por James Watson e Francis Crick. Em seguida, desenvolvimentos posteriores culminaram na descoberta das tecnologias do DNA recombinante (engenharia genética) por Herbert Boyer e Stanley Cohen em 1973 e do hibridoma para a produção de anticorpos monoclonais por Georges Köhler e Cesar Milstein em 1975. Através dessas tecnologias foi possível obter medicamentos, como proteínas recombinantes, vacinas ou anticorpos monoclonais, que constituem o núcleo da terapêutica baseada em produtos biofarmacêuticos (WALSH, 2003).

A tecnologia para produção de medicamentos biotecnológicos envolve o uso de organismos vivos, atenuados ou inativados, inteiros ou em subunidades, geneticamente modificados ou não, para produção de vacinas ou biofármacos em quantidades industriais. A fabricação desses biomedicamentos requer um desafio tecnológico extraordinário, envolvendo atividades complexas que contemplam processos de bioreação sofisticados, sistemas de purificação de alto desempenho, controle de

qualidade com metodologias altamente sensíveis, dentre outras abordagens envolvidas (BAETAS, 2004). Por serem geralmente constituídas de proteínas, as moléculas dos medicamentos biológicos são grandes e complexas em comparação com as obtidas por síntese química, consideradas simples e pequenas. Naturalmente, após tornar-se um negócio rentável e com boas perspectivas para o futuro, essas novas tecnologias acabaram sendo absorvidas e capturadas pelas grandes transnacionais farmacêuticas, além de ocasionar o aparecimento de empresas voltadas especificamente para a biotecnologia, conhecidas como “novas empresas de biotecnologia” (GOMES, 2014).

O mercado para produtos baseados em biotecnologia segue, de maneira geral, a mesma dinâmica do mercado para produtos farmacêuticos baseados em síntese química: concentrado tanto em termos das empresas líderes quanto em termos dos países nos quais se localiza o comércio, produção e geração de tecnologia. Porém, enquanto no mercado de produtos farmacêuticos de origem sintética as grandes empresas farmacêuticas lideram a dinâmica de competição, no mercado de produtos baseados em biotecnologia existe uma complementaridade entre empresas de biotecnologia de menor porte, conhecidas como *startups*, altamente intensivas em tecnologia e atuando na fronteira do conhecimento, e empresas de grande porte (COPANI & URGO, 2012). Dentre as principais razões para esta complementaridade está o elevado grau de incerteza e risco ainda presentes no campo tecnológico em que estão inseridas as empresas de biotecnologia, a dificuldade em completar todas as fases de ensaios clínicos até o registro do produto, onde é fundamental atender às rigorosas exigências das agências regulatórias e a necessidade de uma logística eficiente de distribuição e comercialização dos produtos (REZAIE *et al.* 2008; OLIVEIRA & TELLES, 2011). Segundo Andrade (2010) as firmas biotecnológicas geralmente não são concebidas para se tornarem empreendimentos necessariamente integrados, aptos a atuar em todos os estágios da cadeia como as firmas que compõem a *Big Pharma* e o setor de genéricos, nem para competir diretamente com elas.

Os dados apresentados anteriormente, assim como os que serão expostos ao longo deste trabalho, demonstram uma clara transição em direção aos produtos biotecnológicos como fator de crescimento da indústria farmacêutica, o que tem estimulado uma movimentação de grandes empresas para acessar plataformas de biotecnologia, não apenas para o desenvolvimento de medicamentos inovadores, mas também para o lançamento de biossimilares.

Um exemplo interessante no que diz respeito à migração da produção de medicamentos de origem farmoquímica para os de origem biotecnológica é a israelense *Teva*, a maior empresa de genéricos do mundo, sendo também a maior da América do Norte neste segmento e a 10^a do setor farmacêutico mundial. Segundo Reis *et al.* (2011) mediante fusões, aquisições e parcerias ela está transpondo sua estratégia voltada para genéricos e desenvolvendo um portfólio de produtos inovadores em novas plataformas produtivas, em especial na biotecnologia. Desde 1999 vem realizando parcerias no sentido de desenvolver e comercializar medicamentos genéricos recombinantes, ou seja, biossimilares, cópias de medicamentos de origem biotecnológica. Em 2010, adquiriu a *Ratiopharm*, empresa alemã líder de genéricos na Europa, por US\$ 2,5 bilhões. A *Ratiopharm* visando superar o segmento de genéricos adquiriu competências no desenvolvimento e produção de *biossimilares*, com dois registros de biossimilares da filgastrima autorizados pela EMA. Portanto a *Teva*, que tinha como negócio principal a produção e comercialização de genéricos, está atualmente em fase de migração para os biomedicamentos inovadores e biossimilares (GOMES, 2014).

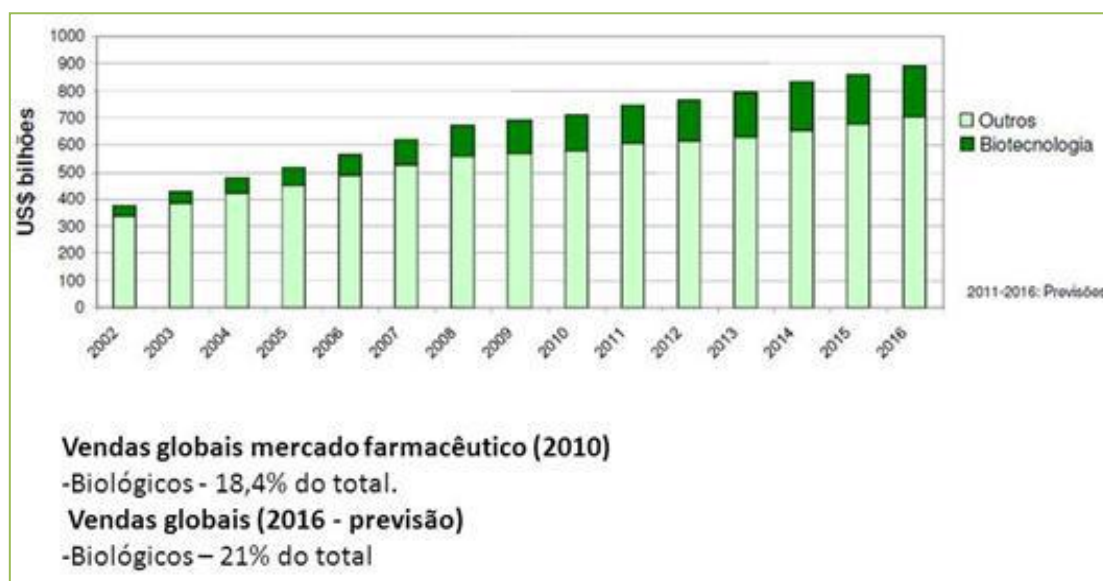


Figura 3: Dinâmica global do mercado farmacêutico e a importância crescente dos biomedicamentos

Fonte: Adaptada de EVALUATEPHARMA, 2010 (figura elaborada por BNDES)

Em um cenário altamente competitivo, considerando principalmente a redução de margens causada pela expiração das patentes e os elevados investimentos necessários para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos, as indústrias biofarmacêuticas têm buscado estratégias e alternativas voltadas, por exemplo, para a minimização de custos. Assim, as empresas têm se utilizado de diversos arranjos, como *joint-ventures*, fusão,

aquisição e parcerias, adquirindo outras empresas, formando associações, como participação em redes tecnológicas com instituições de P&D e firmas de biotecnologia (GADELHA, 2002 e BAETAS, 2004). No passado as empresas do ramo biofarmacêutico tinham uma estratégia diferente, já que normalmente produziam todos seus produtos internamente, de forma integrada e limitavam o acesso a terceiros. A situação está mudando com os recursos internos ficando escassos com o estreitamento da linha de produtos, com diversas drogas perdendo suas patentes, dificultando as vendas e prejudicando a competitividade (CHATURVEDI, 2008).

O surgimento da possibilidade do emprego de recursos mais seguros e de maneira mais eficiente, baseado nos mais variados serviços prestados por fabricantes terceirizados, fornece à indústria biofarmacêutica uma flexibilidade não disponível em épocas anteriores. Assim, a adoção da terceirização de atividades para desenvolvimento ou fabricação de biomedicamentos, respectivamente em empresas do tipo *CROs* ou *CMOs*, pode representar uma situação "ganha-ganha" para a organização contratante e para o prestador de serviços.

Embora a terceirização da produção de medicamentos biofarmacêuticos seja ainda uma alternativa considerada relativamente nova, a demanda por esses serviços têm crescido rapidamente. Além disso, considerando que as grandes companhias farmacêuticas concentram cada vez mais esforços no aumento da proporção de produtos biotecnológicos em seus *portfólios*, a expectativa é que o mercado de *outsourcing* na área de biomedicamentos cresça em um ritmo acelerado no futuro. O foco deste estudo é prioritariamente os contratos de terceirização realizados para fabricação de biotecnológicos em escala industrial, contemplando o *scale-up* do processo e a produção dos lotes para estudos clínicos de fase III, a fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA) e o processamento final dos lotes para comercialização. Para essas etapas do ciclo de vida de um produto biofarmacêutico, as empresas que oferecem esses serviços são as *CMOs*.

O Brasil está adquirindo lentamente experiência na área de Biotecnologia, mas ainda está bastante atrasado em relação aos concorrentes do BRICS, que é o mercado de países emergentes composto por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul. Como os países concorrentes têm no mínimo 15 anos de experiência nessa área, parcerias com diversas colaborações de grupos internacionais capacitados estão sendo desenvolvidas

para que em poucos anos o Brasil esteja no mesmo patamar de seus concorrentes (MADEIRA *et al.*, 2013).

Em 2008, o banco de dados da ANVISA registrava apenas doze empresas produtoras de biomedicamentos no país. Dessas, somente sete eram nacionais (*Fiocruz, Cristália, Blausiegel, Eurofarma, Silvestre Lab, Aché e Prodotti*) (FERMAM, 2010). A partir de 2009, com o estabelecimento da política industrial calcada nas PDPs (Parceria de Desenvolvimento Produtivo), a expansão da biotecnologia no Brasil tem acontecido principalmente por meio de *joint-ventures* de grandes empresas nacionais de genéricos, com forte presença do Estado, na esfera do financiamento e na compra exclusiva dos biossimilares produzidos (GOMES, 2014). Além da incorporação de tecnologias complexas, o objetivo é que o país passe a produzir biomedicamentos internamente, reduzindo assim o déficit da balança comercial nessa área.

Recentemente, destaca-se a criação de dois novos laboratórios nacionais para a produção de medicamentos biológicos, com o apoio financeiro do *BNDES* (Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social), os quais apresentam como objetivo alavancar a produção interna de biofármacos no país (SCARAMUZZO, 2012). A empresa *Bionovis* é uma sociedade dos laboratórios nacionais *Aché, EMS, Hypermarchas e União Química*, com aporte de capital de R\$ 500 milhões nos cinco anos iniciais, sendo R\$ 200 milhões de investimento dos caixas das sócias e o restante podendo ser do apoio financeiro do *BNDES* (UNIÃO QUÍMICA, 2012). A *Bionovis* seria inicialmente formada por oito empresas. Porém, os laboratórios nacionais *Biolab, Cristália e Eurofarma* decidiram criar um segundo laboratório, a *Orygen Biotecnologia*, por falta de afinidade com as demais empresas farmacêuticas. A *Orygen*, que neste momento não conta mais com a *Cristália*, encontra-se em fase final de negociação para início de suas operações e também produzirá medicamentos biológicos e biossimilares contando com um aporte inicial de capital do *BNDES* (SCARAMUZZO, 2012 e FOLHA DE SÃO PAULO, 2013).

Embora a política industrial nacional de biotecnologia esteja voltada principalmente para formação de grandes empresas, existem no Brasil algumas pequenas companhias atuando no setor biotecnológico, tais como a *Recepta Biopharma, a Nanocore, a FK Biotec, a Cryopraxis*, todas consideradas ainda *startups* em fase de crescimento. Segundo Rydlevsky *et al* (2013) existe mais de cem empresas de biotecnologia no Brasil, atuando nas mais diversas áreas, com investimentos estimados

pelo governo de US\$ 1 bilhão ao ano e originadas a partir da seguinte premissa: “tudo começa na universidade, onde são abrigadas nas incubadoras e lá amadurecem e se associam a grandes conglomerados nacionais e internacionais”. O processo de geração de novas empresas *startups* de biotecnologia depende da disponibilidade de programas de financiamento (público ou privado) idealizados para a sua viabilização (GOMES, 2014).

Apesar de sua modesta participação de 3% na produção mundial de medicamentos, o Brasil tem relevância crescente tanto para a indústria convencional quanto para a biofarmacêutica, por ser o 6º maior mercado consumidor. E os produtos de origem biotecnológica já respondem pela maior parcela das despesas do Sistema Único de Saúde (SUS) com medicamentos. Recentemente, um estudo produzido pelo Grupo Farma Brasil (GFB) demonstrou que a importação de medicamentos biológicos cresceu mais de cinco vezes em relação à última década. Em 2015, esses produtos responderam por quase um terço do déficit comercial do setor de US\$ 6,6 bilhões. Enquanto em 2005 os biomedicamentos respondiam por 12% do saldo negativo, em 2015 representavam 28,6%, refletindo o alto valor agregado desses produtos e a expansão da compra dos mesmos pelo SUS (FONTES, 2016).

No Brasil, a prática da terceirização não é ainda observada com frequência na fabricação de biomedicamentos, uma vez que ainda existem poucas empresas com capacidade de produção certificadas pelos órgãos regulatórios e com as competências necessárias atuando nessa área. Porém, esse movimento vem se tornando cada vez mais frequente na produção de compostos sintéticos (farmoquímicos). Com base na demanda no mercado interno, muitos laboratórios contratam empresas do setor para complementar suas linhas para produção de efervescentes, comprimidos, xaropes, produtos injetáveis, embalagens, dentre outros (SCARAMUZZO, 2012).

Considerando todo o contexto descrito acima, o objetivo deste trabalho é estudar detalhadamente o setor de produção de medicamentos biotecnológicos, em sua atual complexidade, em especial quanto ao seu processo contemporâneo global de desverticalização, onde diversas organizações da área têm transferido para empresas *CMOs* prestadoras de serviços parte ou a totalidade os seus processos produtivos.

1.2 PROPOSTA DE TESE

A proposta deste trabalho consiste em estudar o panorama atual do setor de produção de medicamentos produzidos a partir de processos biotecnológicos (biomedicamentos), buscando entender em quais etapas do ciclo de produção desses produtos as organizações estão optando por desverticalizar suas atividades através da terceirização em *CMOs*, assim como identificar e avaliar os principais fatores e circunstâncias que influenciam nesse processo.

1.3 QUESTÃO CENTRAL DA PESQUISA

Tendo em vista a importância estratégica da decisão de fazer ou terceirizar a produção de biofarmacêuticos em organizações do ramo, apresenta-se como norteadora a seguinte questão central de pesquisa:

“Considerando o panorama atual da indústria de biomedicamentos global, que fatores e circunstâncias têm influenciado organizações da área a optarem pela desverticalização e terceirização de algumas de suas atividades produtivas em empresas do tipo *CMOs* e em que parte das etapas de produção esse fenômeno vem ocorrendo com mais frequência?”

1.4 JUSTIFICATIVA, ORIGINALIDADE E RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Existe uma lacuna na literatura mundial sobre a extensão e as circunstâncias em que as organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos buscam a terceirização de suas atividades produtivas (finalísticas). Em revisão sistemática realizada na literatura, foram encontrados alguns trabalhos sobre a terceirização de atividades na indústria química e farmoquímica, sobretudo voltados para a área de logística. Porém, corroborando a originalidade do tema, não há registros de estudos aprofundados sobre a desverticalização quando aplicada às etapas produtivas de medicamentos fabricados por processos biotecnológicos. No Brasil, o tema ainda é discutido de maneira incipiente, não havendo inclusive o registro de empresas voltadas especificamente para a prestação de serviços produtivos (*CMOs*) no campo da biotecnologia aplicada à saúde.

A contribuição a ser dada por essa tese de doutorado seria, sobretudo na consolidação de um conhecimento técnico-científico sobre o assunto, obtendo

informações de grupos especialistas atuantes nessa área, que proporcionem aos profissionais envolvidos uma importante ferramenta a ser empregada em ocasiões de processos decisórios entre o comprar ou o fazer. O fornecimento de informações confiáveis pode apontar para uma janela de oportunidades, seja de forma individual ou através de parcerias com organizações prestadoras de serviços.

As decisões relativas à verticalização ou desverticalização das atividades produtivas dizem respeito ao que uma determinada organização vai produzir internamente ou vai adquirir via terceiros. Portanto, a decisão de fazer ou comprar (*make-buy*) é geralmente complexa, uma vez que influencia nos relacionamentos internos e externos de uma empresa, nos processos e métodos produtivos, nas capacidades tecnológicas e produtivas, na estrutura de despesas gerais, nas competências principais (*core competencies*), na posição competitiva em relação ao mercado, dentre outros fatores. Sendo assim, são decisões extremamente importantes para uma dada organização, integrando indiscutivelmente parte fundamental de seu planejamento estratégico. Dessa forma, pode-se considerar que o tema abordado nesse trabalho é contemporâneo, tendo inclusive resultado em Prêmios Nobel na área de economia nas últimas décadas (Ronald Coase em 1991 e Oliver Williamson em 2009) e apresenta relação direta com a atuação na área de gestores, pesquisadores, produtores de medicamentos, prestadores de serviços, dentre outros atores.

Além disso, a resposta da questão de pesquisa (descrita no item anterior) pode ser crucial sob o ponto de vista da introdução, disponibilidade e produção com excelência de biomedicamentos para o mercado farmacêutico mundial, atendendo consequentemente às necessidades da sociedade. Na área da saúde, em particular no setor de produção de medicamentos biotecnológicos, o atendimento às demandas globais é um desafio, sobretudo em um mercado altamente competitivo, marcado historicamente por aquisições, fusões e, mais recentemente, pela contratação de empresas que prestam serviços de produção altamente especializados e baseadas em tecnologia de ponta.

1.5 OBJETIVOS - GERAL E ESPECÍFICOS

De acordo com Booth *et al*, a proposta e a significância do objetivo geral podem ser apresentados em três passos:

1. **Nessa pesquisa pretendo estudar** de que forma e em quais etapas as organizações que atuam no setor de produção de biomedicamentos têm optado pela desverticalização das suas atividades produtivas em empresas *CMOs*...
2. **Na qual se deseja identificar e mapear**, com base nas informações pesquisadas na literatura e através dos dados coletados em campo, as condições em que esse movimento ocorre quando considerado um panorama atual do setor...
3. **Objetivando** a elaboração de uma análise detalhada sobre a ocorrência do movimento no mundo, os fatores e circunstâncias que influenciam nesse processo as perspectivas de difusão do fenômeno no Brasil.

A partir do objetivo geral, foram então estabelecidos os objetivos específicos que delinearam os caminhos seguidos por esse trabalho:

- Explorar na literatura de que forma o setor de produção de biomedicamentos está organizado, verificar a ocorrência do fenômeno da desverticalização em empresas da área e identificar as atividades produtivas mais frequentemente terceirizadas no setor;
- Avaliar os principais fatores e circunstâncias que possam influenciar nas decisões de desverticalização de atividades produtivas em empresas do ramo;
- Avaliar características gerais do movimento de desverticalização/terceirização no setor produtivo de biomedicamentos → Porte e características das empresas participantes, localização geográfica do fenômeno, procedimentos adotados para a seleção e contratação de *CMOs*, dentre outros pontos;
- Evidenciar as peculiaridades e diferenças existentes entre a produção de medicamentos biológicos e os fármacos químicos sintéticos, quanto aos processos produtivos e as exigências regulatórias (que consequentemente alteram o perfil, as características e a frequência de ocorrência da terceirização de atividades de produção entre as duas áreas);
- Identificar, através da literatura e das informações obtidas em campo, os principais pontos a serem considerados para a desverticalização das atividades produtivas e utilização das empresas *CMOs* na área;

- Mapear as principais empresas *CMOs* que prestam serviços na área de produção de biomedicamentos, citando exemplos de casos de desverticalização de atividades entre empresas na área;
- Construir dessa forma uma abordagem útil para gestores, produtores de biomedicamentos, prestadores de serviços, dentre outros interessados na pesquisa;

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

De forma a alcançar os objetivos estabelecidos no item anterior, esse documento está estruturado da seguinte forma:

- ✓ No Capítulo 1 é realizada uma breve introdução para contextualização do tema de pesquisa em um cenário global e em seguida é apresentada a proposta de tese, a definição da questão central de pesquisa, os objetivos (gerais e específicos) do trabalho, assim como as justificativas de originalidade e relevância do estudo;
- ✓ O Capítulo 2 descreve a forma como foi realizada a pesquisa no acervo literário para o levantamento de dados e informações – são relatados os principais livros utilizados e a sistemática de busca em artigos, periódicos, internet e outras fontes de referência para a pesquisa;
- ✓ Ao longo dos capítulos 3 e 4 encontra-se o referencial teórico obtido através da pesquisa no acervo literário. Inicialmente são apresentados dados e informações gerais sobre os mercados em que estão inseridos as vacinas e os biofármacos. Em seguida é realizada uma descrição do ciclo de vida de um produto biofarmacêutico, assim como descritas as competências fundamentais requeridas para produção de biomedicamentos. Em um momento seguinte são detalhadas as principais competências de produção necessárias para a fabricação clássica de vacinas e biofármacos. Os procedimentos são descritos em linhas gerais e, em seguida, diferenciados quanto às suas peculiaridades e características para a produção dos fármacos sintéticos (farmoquímicos). Por fim, no capítulo 4 encontram-se descritas as principais causas e consequências da decisão de desverticalizar/terceirizar identificadas na literatura, primeiramente sob uma lógica geral que aborda

inclusive a teoria dos custos de transações e, finalmente, sob uma ótica voltada especificamente para o setor biofarmacêutico;

- ✓ O capítulo 5 descreve a metodologia proposta por esse estudo para a obtenção de dados e informações em campo através do contato com especialistas gestores atuantes na área estudada. Primeiramente a partir da coleta de questionários preenchidos (Fases I e II do estudo) e, em seguida, através da realização de entrevistas semi-estruturadas (Fase III do estudo). São apresentados os instrumentos utilizados para coleta e análise dos dados, as classificações metodológicas do estudo e as limitações encontradas para operacionalizar a metodologia sugerida;
- ✓ Os resultados obtidos em campo e a discussão dos mesmos encontram-se expostos detalhadamente no capítulo 6;
- ✓ O capítulo 7 apresenta as considerações finais do autor sobre o trabalho, assim como descreve as limitações encontradas e as perspectivas para a elaboração de novos estudos sobre o tema;
- ✓ O oitavo capítulo descreve todo o referencial bibliográfico utilizado para elaboração desta tese;
- ✓ Ao final do trabalho encontram-se os Apêndices que contemplam os questionários empregados na pesquisa, o roteiro utilizado nas entrevistas semi-estruturadas, a transcrição das entrevistas realizadas em campo e uma listagem abrangente das principais *CMOs* existentes em torno do mundo;

2. PESQUISA NO ACERVO LITERÁRIO

Este capítulo é dedicado aos procedimentos e critérios utilizados para a pesquisa no acervo literário durante a construção desse trabalho. A pesquisa inicia-se com uma etapa bibliográfica de caráter exploratório que visa fundamentar os estudos da tese de acordo com o referencial teórico existente. Em linhas gerais, buscaram-se aqui conceitos e informações sobre o panorama atual da indústria de biomedicamentos global e suas vertentes, assim como a coleta de dados sobre a utilização da desverticalização em empresas dos mais variados setores, incluindo o farmacêutico.

A busca pelas fontes bibliográficas, que serviu como alicerce para o desenvolvimento deste trabalho, seguiu alguns procedimentos fundamentais. Dentre eles, destacam-se os seguintes:

- Buscas por palavras-chaves em diversas bases de periódicos consultadas;
- Buscas por relatórios ou publicações de organizações, companhias ou instituições especializadas no tema de interesse;
- Referências usadas em disciplinas cursadas pelo pesquisador;
- Buscas em sítios eletrônicos especializados em vendas de livros;
- Recomendações dadas por pesquisadores, profissionais da área pesquisada, orientadores e participantes da pesquisa;
- Levantamento e acesso dos materiais disponíveis na internet;

2.1 BUSCA EM PERIÓDICOS E LEVANTAMENTO DE ARTIGOS DE REFERÊNCIA

A pesquisa é um procedimento reflexivo sistemático controlado e crítico, que permite descobrir novos fatos ou dados, relações ou leis, em qualquer campo do conhecimento. É um procedimento formal levando ao conhecimento de um mundo real que não se apresenta como uma totalidade, mas como um recorte do que se faz dele, concebido a partir do foco e dos instrumentos utilizados. Nesse sentido, a pesquisa está direcionada à procura de fatos e princípios, sendo uma diligente busca para averiguar algo. Pesquisar é encontrar “respostas para as questões propostas através da utilização de métodos científicos” (MARCONI & LAKATOS, 2006).

A metodologia científica caracteriza-se pela escolha de procedimentos sistemáticos para descrição e explicação de uma determinada situação em estudo, e sua escolha deve estar relacionada a dois critérios básicos: a natureza do objetivo a qual se aplica à investigação e o objetivo que há em jogo no estudo (FACHIN, 2001).

Booth, Williams e Colomb (2003) pontuam que a pesquisa é uma coleta de informações para responder questões que busquem solucionar um problema e, portanto, está presente nas atividades cotidianas de qualquer pessoa. Desse modo, a pesquisa parte da identificação de questões a serem explicadas face ao conhecimento mais aprofundado dessas dentro do seu contexto. Reconhecer e recortar uma determinada realidade e participar da investigação requer a definição do caminho a ser trilhado. Essa sistematização científica é a única forma de não se perder na complexidade do fenômeno a ser estudado. A metodologia vem cumprir a função de guiar o pesquisador para que ele não se embrenhe em situações, informações e espaços não relacionados às hipóteses, objeto e objetivos propostos (BARBOSA, 2009).

Inicialmente, durante o estabelecimento da questão de pesquisa para esse estudo, foram definidas as bases de periódicos a serem consultadas. Naquele momento, o principal critério adotado foi a consulta em periódicos relevantes nas áreas de saúde, produção de medicamentos e gestão de empresas de biotecnologia. Dentre as principais bases de dados consultadas destacam-se as seguintes: Banco de Teses da CAPES, “SciELO”, “*Science Direct*”, “Web of Science”, “Emerald” e no “Pubmed” (*National Library of Medicine's Collection Database*). O método desta pesquisa também seguiu as recomendações para a consulta a publicações institucionais. Foram consultadas teses, monografias, relatórios técnicos e descritivos sobre temas relacionados à desverticalização das atividades de produção de biomedicamentos voltados para a saúde humana e a utilização de empresas CMOs que prestam serviços de produção sob contratos. Outros meios utilizados foram fontes secundárias de informação, sítios eletrônicos de empresas da área, e principalmente o estudo realizado em campo com a aplicação de questionários e a realização de entrevistas semi-estruturadas com gestores especialistas na área de interesse (metodologia descrita detalhadamente no capítulo 4).

A pesquisa bibliográfica foi importante para a construção do objeto de trabalho, o entendimento do contexto global em que o tema está inserido e a familiarização com assuntos relacionados à desverticalização e terceirização das etapas produtivas no âmbito da indústria biofarmacêutica. Já na ocasião seguinte, com o objeto de tese mais

claramente definido, a pesquisa bibliográfica foi direcionada para a identificação das etapas produtivas onde as empresas da área buscavam a desverticalização das suas atividades, dos fatores e circunstâncias em que as organizações optavam por terceirizar essas atividades e ao levantamento das principais *CMOs* atuantes no campo da biotecnologia voltada à saúde.

Para definição do escopo a ser utilizado no estudo, foram identificados alguns termos ou combinações de palavras chaves para a pesquisa, a partir das quais se realizou as buscas. Inicialmente, quando o objeto da tese ainda não estava totalmente delineado, as primeiras combinações de palavras pesquisadas foram: “*Pilot Plant in Biopharmaceutical Industry*”, “*Pilot Bioproduction Facility*”, “*Pilot Scale in Biopharmaceutical Industry*”, “*Scale-up of Manufacturing Processes*”, “*Biotechnology Companies*” e “*Business Model and Strategy in Biopharmaceutical Industry*”.

Em seguida, quando o tema, os objetivos e a questão central de pesquisa deste trabalho foram mais claramente estabelecidos, as palavras chaves e as combinações resultantes também foram alteradas. No Brasil, a prestação de serviços no campo da produção de biomedicamentos ainda é muito pouco comum. No entanto, ainda assim alguns trabalhos relevantes sobre a terceirização de serviços e produção no campo químico e farmacêutico foram localizados por meio de buscas no *Scielo* e no *Banco de Teses da CAPES* conforme ilustrado na Tabela 4.

Tabela 4: Quantidade de artigos encontrados e lidos por combinação de palavras-chaves em bases nacionais

Palavras-Chaves	<i>Scielo</i>		<i>Banco de Teses - CAPES</i>	
	Resultado Total	Resultado após análise de título e resumo	Resultado Total	Resultado após análise de título e resumo
Terceirização	5 registros	3 lidos	143 registros	4 lidos
Terceirização da Produção	1 registro	1 lido	56 registros	1 lido
Terceirização da Produção Biotecnologia	0 registros	---	0 registros	---
Terceirização da Produção Vacinas	0 registros	---	0 registros	---
Duplicados	---	1 registro	---	1 registro

Fonte: Elaboração própria

No que se refere à busca em artigos e periódicos internacionais, a lógica se deu utilizando como base quatro palavras chaves: “*Outsourcing*”, “*Biotech*”, “*Pharma*” e “*Manufacturing*” “*Outsourcing Biotech*”. As palavras foram combinadas de diferentes maneiras:

- “*Outsourcing Manufacturing Biotech*”
- “*Outsourcing Pharma*”
- “*Outsourcing Manufacturing Pharma*”.

Em relação aos artigos e trabalhos encontrados, houve uma leitura de seus títulos e resumos resultando na amostra de trabalhos considerados relevantes. Alguns filtros foram inseridos de acordo com a necessidade de excluir materiais não relacionados com a questão de pesquisa. Conforme apresentado na Tabela 5, em virtude do alto número de artigos obtidos no “*Science Direct*”, optou-se por utilizar o filtro por período de tempo (10 anos). Nos demais sítios eletrônicos pesquisados (“*Web of Science*” e “*Emerald*”) não foram utilizados filtros de tempo. No “*Pubmed*” não foram encontrados trabalhos com relevância para este estudo. A partir dos resultados totais obtidos das “palavras-chaves”, foi utilizada uma filtragem com base na leitura dos títulos dos artigos. Em seguida, estabeleceu-se uma segunda e definitiva filtragem com base na leitura dos resumos dos artigos (abstracts) para seleção dos artigos a serem lidos em sua totalidade. A Tabela 5 quantifica os resultados obtidos nas buscas:

Tabela 5: Quantidade de artigos encontrados e lidos por combinação de palavras-chaves em bases internacionais

Palavras-Chaves	<i>Science Direct</i>		<i>Web of Science</i>		<i>Emerald</i>	
	Resultado Total	Resultado após análise de título e resumo	Resultado Total	Resultado após análise de título e resumo	Resultado Total	Resultado após análise de título e resumo
<i>Outsourcing Biotech</i>	355	2 lidos	23	---	114	3 lidos
<i>Outsourcing Manufacturing Biotech</i>	263	2 lidos	7	---	81	2 lidos
<i>Outsourcing Pharma</i>	300	1 lido	43	1 lido	63	2 lidos
<i>Outsourcing Manufacturing Pharma</i>	201	1 lido	6	---	46	1 lido
Duplicados	---	1	----	----	----	2

Fonte: Elaboração própria

A busca foi realizada no período entre Março de 2013 e Outubro de 2015 e resultou em um total de 19 artigos lidos em sua totalidade dispostos no item de Referencial Bibliográfico ao final desse trabalho.

Cabe ainda ressaltar dois pontos interessantes observados durante a busca e coleta de trabalhos relacionados ao campo de terceirização na indústria farmacêutica. O primeiro é a grande quantidade de trabalhos encontrados com foco na terceirização de serviços, porém na área de P&D do setor de farmacêutico. A outra questão que merece ressalva é a grande concentração de empresas prestadoras de serviços em biotecnologia para fins farmacêuticos na Ásia (sobretudo em países como Índia, China, Singapura e Malásia), o que resultou em um grande número de artigos oriundos dessa região do mundo.

2.2. PRINCIPAIS LIVROS CONSULTADOS PARA A PESQUISA

Os livros utilizados para o desenvolvimento deste trabalho tiveram como principal objetivo contextualizar o tema de pesquisa. Por conta da ausência de uma ferramenta mais eficiente para a busca de livros, os mesmos passaram por um procedimento metodológico mais simples do que para o levantamento de artigos periódicos. A estratégia utilizada foi a utilização integrada de busca nos endereços eletrônicos mercadológicos (principalmente a *Amazon*) em conjunto com sugestões e recomendações dadas pelos orientadores e pesquisadores especializados no tema da pesquisa. Os livros utilizados serviram como alicerce de sustentação para os assuntos relacionados a este trabalho.

Com o objetivo de contextualizar o histórico de surgimento e a evolução da indústria farmacêutica e de biotecnologia ao longo dos anos, foram utilizados principalmente os livros “Gestão em Biotecnologia” de Nunes & Pereira Jr. (2006) e “Indústria Química – Riscos e Oportunidades” de 2007 escrito por Pedro Wongtshowski. Essas obras também foram importantes no levantamento de informações relacionadas às principais características de processos, instalações, equipamentos, legislações, mão de obra, dentre outras peculiaridades existentes na área de produção de biofarmacêuticos e nos fatores que a diferencia para a indústria de farmoquímicos.

O livro “Tecnologia do Cultivo de Células Animais”, de Moraes, Augusto e Castilho (2008) foi utilizado também como base para o conhecimento dos principais processos e tecnologias disponíveis para a obtenção de biofármacos e vacinas. A obra descreve detalhadamente os procedimentos tecnológicos para a fabricação de diversos tipos de produtos farmacêuticos com base em biotecnologia.

Já o livro “Global Services Outsourcing” de McIVOR (2010) funcionou como um manual para esse estudo até aqui. A obra foi fundamental para o embasamento de decisões do tipo “fazer ou comprar” e para o aprofundamento das discussões relacionadas ao emprego da terceirização, considerando um panorama mundial. O livro “Produção, Estratégia e Tecnologia – Em Busca de Vantagem Competitiva” de Hayes *et al.*, de 2008 também teve grande importância para o entendimento de questões relacionadas às vantagens ou desvantagens competitivas obtidas por organizações que optam pela terceirização de suas atividades. A opção pela desverticalização pode ser considerada uma decisão estratégica para as organizações. A obra também serviu de base para um melhor conhecimento das características dos diversos tipos de processos produtivos nas áreas mais diversificadas.



Figura 4: Principais livros consultados como base para a pesquisa

Fonte: Elaboração própria

Além dos livros já citados, valiosas referências foram utilizadas ao longo da pesquisa como alicerces à estrutura metodológica do estudo. Em uma das disciplinas cursadas pelo autor no início do curso, denominada “Introdução ao Ofício Acadêmico”, destacaram-se livros importantes na definição do caminho que o autor deveria conduzir em sua trajetória doutoral. Dois desses livros, o de Umberto Eco, “Como se faz uma tese” e o de Booth, Colomb e Williams, “The craft of research”, tiveram papéis fundamentais no que se refere ao planejamento e execução dos estudos realizados até aqui.

Os procedimentos para rastreamento das referências citadas (técnica *snow ball* ou *bola de neve*) também foram utilizados para aumento de material a ser consultado principalmente saindo de obras do tipo *handbooks* ou coletâneas.

2.3 INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS PELA INTERNET

Embora o setor biofarmacêutico apresente como uma de suas características a restrição de informações por questões de sigilo industrial, em algumas ocasiões os dados puderam ser acessados pelos endereços eletrônicos de empresas e instituições que atuam na área.

Como exemplo, uma das obras acessadas de grande relevância para esse estudo foi o relatório “*Global Contract Manufacturing Companies – Pharmaceutical and Biotechnology*” de 2011 (acessado em 14 de Abril de 2015 pelo endereço eletrônico <http://www.paragonbioservices.com/LinkClick.aspx?fileticket=CYCb05Z6DIQ%3D&tabid=137>). No documento, extraído do endereço eletrônico de uma das empresas *CMOs* atuantes na área, foram encontradas diversas informações sobre as principais organizações que prestam serviços de produção de biofarmacêuticos.

A Tabela 6 apresenta um levantamento com os principais conteúdos disponibilizados e acessados gratuitamente na internet. Além dos trabalhos exemplificados na referida tabela, uma grande quantidade de material e informações foi obtida por meio de consultas aos endereços eletrônicos das próprias empresas que atuam no setor, sobretudo as *CMOs* que prestam serviços na produção de biofarmacêuticos. Essas informações estão descritas detalhadamente no Apêndice VII desse estudo e referenciadas no capítulo 8 deste trabalho. O referido apêndice contempla um

levantamento abrangente e detalhado sobre as principais empresas *CMOs* atuantes no campo biofarmacêutico,.

Tabela 6: Exemplos de trabalhos extraídos da internet

Nome	Descrição/Organização	Endereço Eletrônico
<i>Global Contract Manufacturing Companies – Pharmaceutical and Biotechnology (2011)</i>	Informações e características das principais organizações que prestam serviços de produção de biofarmacêuticos	http://www.paragonbioservices.com/LinkClick.aspx?fileticket=CyCb05Z6DIQ%3D&tabid=137
<i>Outsourcing in Pharmaceutical Industry</i>	Informações sobre o crescimento do mercado de outsourcing ao longo dos anos	< http://www.bionity.com/en/whitepapers/49803/outsourcing-in-pharmaceutical-industry.html >
Guia para a indústria: Validação de Processos – Princípios e Práticas	Guia do FDA voltado para a Indústria Biofarmacêutica	www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf .

Fonte: Elaboração própria

3. REFERENCIAL TEÓRICO - O MERCADO E A PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS

Este capítulo e o seguinte são dedicados à apresentação do referencial teórico obtido a partir da busca e levantamento bibliográfico descrito no Capítulo 2. A exploração do tema de pesquisa foi realizada inicialmente (itens 3.1 e 3.2) com a apresentação em linhas gerais dos principais biomedicamentos (biofármacos e vacinas) comercializados recentemente, objetivando revelar um panorama global e geral do mercado biofarmacêutico. Em seguida, o item 3.3 descreve de forma abrangente as principais tecnologias utilizadas para a fabricação de biomedicamentos. Inicialmente são abordadas as etapas que constituem o ciclo de vida de biomedicamentos (3.3.1), em seguida são descritas as principais competências e tecnologias necessárias para a fabricação de vacinas e biofármacos (3.3.2 e 3.3.3) e então é apresentada uma análise das principais diferenças entre os processos produtivos de biomedicamentos e fármacos químico-sintéticos (3.3.4).

A indústria de biotecnologia não somente se converteu na fonte mais importante de novos medicamentos, como também é um setor estratégico do ponto de vista social e econômico. Atualmente é um dos motores de crescimento, gerador de conhecimento e emprego da área tecnológica (MADEIRA, 2013). As moléculas biotecnológicas têm oferecido não somente novas opções para aquelas doenças anteriormente tratadas com drogas farmoquímicas, como também para a melhora nas perspectivas de tratamento de patologias mais complexas. O desenvolvimento e a produção de vacinas e biofármacos têm fornecido uma importante base de conhecimento para a prevenção e tratamento de algumas doenças complexas e de grande incidência como a esclerose múltipla, o mal de Alzheimer, os tumores cerebrais, a leucemia linfocítica crônica, diversos tipos de câncer, dentre muitas outras enfermidades que estão presentes ou que podem ser prevenidas em um contexto global.

O mercado biofarmacêutico tem experimentado um rápido crescimento nos anos recentes e alguns medicamentos biológicos já podem atualmente ser considerados *blockbusters*. Segundo Zhang (2015), o mercado global biofarmacêutico cresceu em

uma taxa média de aproximadamente 14% ao ano entre 2007 e 2013, estando seu valor atual estimado em aproximadamente 20% do mercado farmacêutico total. Entre os anos de 2014 e 2018, a previsão é que o mercado biofarmacêutico global continue crescendo em uma taxa média de 11,8%, podendo chegar a U\$344 bilhões de dólares em 2018, com perspectivas de responder por entre 23 e 27% do total do mercado farmacêutico global. Dentro desse mercado, o setor que tem crescido mais rapidamente é da produção de anticorpos terapêuticos, cuja a previsão é de chegada a aproximadamente U\$120 bilhões de dólares em 2018, representando uma taxa de crescimento de cerca de 14% ao ano durante este período de tempo.

Em face ao panorama mundial da saúde populacional, pesquisadores, cientistas e produtores buscam novas soluções e/ou o melhoramento de alternativas já encontradas. A busca permanente por inovações e melhorias nessa área procura incessantemente aumentar a eficácia do produto, a segurança do uso, redução de custos no processo produtivo, a redução dos efeitos colaterais no paciente, dentre outros vários fatores de melhorias a serem alcançadas (MADEIRA, 2013). Dessa forma, observar, identificar e debater os aspectos econômicos e a dinâmica do mercado biofarmacêutico mundial são fundamentais para o entendimento do assunto e das possibilidades estratégicas existentes para um melhor desempenho das indústrias que atuam na área.

3.1 PRINCIPAIS BIOFÁRMACOS COMERCIALIZADOS

A terminologia “biofármacos” tem sido amplamente utilizada, porém há uma discussão conceitual embutida na questão. O termo “biofármacos” é utilizado para designar proteínas e substâncias derivadas de ácidos nucleicos, usadas com finalidade terapêutica ou para diagnóstico *in vivo* e produzidas por meios que não a extração direta de fontes biológicas. Quando considerados conjuntamente com vacinas e biomoléculas extraídas de fontes naturais, são globalmente denominados na área de “produtos biológicos” voltados à área de saúde (MORAES *et al.*, 2008).

Por meio de consenso geral, inicialmente formado na década de 1980, descreve-se os biofármacos como sendo pertencentes a uma classe de produtos terapêuticos produzidos através de técnicas da biotecnologia, isto é pela tecnologia de DNA recombinante ou pela tecnologia de hibridoma nos casos dos produtos baseados em anticorpos monoclonais murinos. Em resumo, para classificar uma proteína terapêutica como biofármaco, deve-se avaliar qual foi o bioprocessamento utilizado na sua obtenção. Em

contraste, estão as proteínas terapêuticas obtidas por extração direta de uma fonte, que não são consideradas biofármacos. Como exemplos de moléculas ou produtos que não são considerados biofármacos, estão a insulina extraída do tecido pancreático de animais de matadouro e os fatores de coagulação sanguínea extraídos diretamente do sangue. Portanto, podemos definir que um biofármaco é uma proteína ou fármaco baseado em ácido nucléico (produto da terapia gênica), utilizado para fins terapêuticos ou para fins de diagnóstico *in vivo*, produzidos por processos que não utilizam etapa de extração direta de uma fonte biológica. Nesse trabalho foram focadas as proteínas terapêuticas consideradas biofármacos, ou seja, aquelas produzidas através de processos biotecnológicos (WALSH, 2002 e MADEIRA, 2013).

Pode-se dividir a distribuição de biofármacos por vendas em grupos de produtos que apresentam uso terapêutico similar ou semelhança estrutural. A maioria dos produtos com vendas anuais superiores a US\$ 250 milhões está entre um dos seis grupos de proteínas terapêuticas abordados nesse capítulo. São eles os seguintes - citocinas, fatores de crescimento, hormônios, enzimas, fatores de coagulação sanguínea e anticorpos monoclonais (MADEIRA, 2013). A seguir serão descritas características de mercado de cada uma dessas classes de biofármacos.

- Citocinas

As citocinas apresentam papel fundamental na regulação da resposta imune e inflamatória. Os interferons (IFN) são utilizados para reforçar a resposta imune contra agentes infecciosos (vírus, bactérias e protozoários), no tratamento de algumas doenças autoimunes e de alguns tipos de câncer (MORAES *et al.*, 2008).

O grupo mais importante dessa classe são as interferonas. Historicamente, os produtos mais comercializados nesse mercado são para esclerose múltipla. No Brasil, o Interferon/alfainterferona 2b (3MUI, 5MUI e 10MUI) é produzido pelo *Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos/Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)*, sendo distribuído gratuitamente pelo *Sistema Único de Saúde (SUS)* (MADEIRA, 2013).

Recentemente, as interferonas têm sido gradativamente substituídas no mercado por um grupo de produtos conhecidos como inibidores de protease, cujos principais medicamentos conhecidos são o telaprevir e o boceprevir. Estes dois princípios ativos

foram aprovados em 2011 nos EUA para o tratamento da hepatite C e são atualmente também distribuídos pelo SUS no Brasil.

Tabela 7: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “citocinas”

Nome Comercial	Proteína	Empresa Farmacêutica
Citocinas		
Proleukin	Aldeisleucina	Novartis
Enbrel	Etanercepte	Amgen e Wyeth
Roferon A	Alfainterferona 2a	Roche/ Genentech ²
Alfainterferona 2A	Alfainterferona 2a	Blau Farmacêutica
Intron	Alfainterferona 2b	Schering-Plough
Blauferon A	Alfainterferona 2a	Blau Farmacêutica
Blauferon B	Alfainterferona 2b	Blau Farmacêutica
Interferon	Alfainterferona 2b	Bio-Manguinhos/ Fiocruz
Alfatronol	Alfainterferona 2b	Schering-Plough
Avonex	Betainterferona 1a	Biogen Idec
Rebif	Betainterferona 1a	Serono
Extavia	Betainterferona 1b	Novartis
Betaferon/ Betaseron	Betainterferona 1b	Bayer Schering Pharma
Pegasys	Peg-alfainterferona 2a	Roche/ Genentech
PegIntron	Peg-alfainterferona 2b	Schering-Plough

Fonte: WALSH (2010), MADEIRA (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

– *Fatores de Crescimento*

Os fatores de crescimento hematopoético também são citocinas, sendo essenciais para a formação e diferenciação das células sanguíneas (hematopoiese). Os principais fatores descritos na literatura são a eritropoetina (EPO) e os fatores estimulantes de colônias de granulócitos (G-CSF), de colônias de macrófagos (M-CSF) e de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) (MORAES *et al.*, 2008).

Os três tipos de CSF recombinantes, por serem estimulantes hematopoéticos, são usados no tratamento de doenças infecciosas, alguns tipos de câncer, transplantes de medula óssea e neutropenia, uma doença caracterizada pelo decréscimo de neutrófilos, os precursores dos glóbulos brancos. Em relação à EPO, além de estimular a produção de eritrócitos, melhora o bem-estar dos pacientes e reduz ou elimina a transfusão de sangue. A primeira aprovação de uso terapêutico da EPO recombinante aconteceu em 1989, para tratamento da anemia associada à doença crônica dos rins (MORAES *et al.*, 2008).

Seguindo a mesma linha tecnológica está a filgastrima, proteína do grupo de fatores estimulantes de colônia de granulócitos (G-CSF). Até 2013, nessa classe de medicamentos o *Neupogen*/peg-filgrastima (*Amgen/Roche*), indicado para neutropenia perdia somente em volume de vendas para o *Epogen*/Alfaepoetina (*Amgen*), líder de

vendas dessa empresa farmacêutica, com faturamento em 2008 de \$ 2,45 bilhões de dólares (MADEIRA, 2013).

Tabela 8: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “fatores de crescimento”

Nome Comercial	Proteína	Empresa Farmacêutica
Fatores de Crescimento		
Aranesp	Darbepoetina α	Amgen
Nespo	Darbepoetina α	Dompé Biotec
Epogen	Alfaepoetina	Amgen
Procrit/ Eprex	Alfaepoetina	Janssen Biotech/ Janssen-Cilag
Alfaepoetina	Alfaepoetina	Bio-Manguinhos/ Fiocruz
Alfaepoetina	Alfaepoetina	Blau Farmacêutica
Eritromax	Alfaepoetina	Blau Farmacêutica
Abseamed	Alfaepoetina	Medice Arzneimittel Putter
Binocrit	Alfaepoetina	Sandoz
Epoetin- α -hexal	Alfaepoetina	Hexal
Neorecormon	Betaepoetina	Roche
Biopoin	Tetaepoetina	CT Arzneimittel
Eporatio	Tetaepoetina	Ratiopharm
Granocyte 34	Lenograstima	Aventis
Graslopin	Lenograstima	Ligand Pharmaceuticals
Leucocetin	Molgramostima	Blau Farmacêutica
Filgrastine	Filgrastima	Blau Farmacêutica
Biograstim	Filgrastima	CT Arzneimittel
Neupogen	Filgrastima	Amgen/ Roche
TevaGrastim	Filgrastima	Teva Pharmaceuticals
Filgrastim ratiopharm	Filgrastima	Hexal
Neulasta	Peg-filgrastima	Amgen

Fonte: WALSH (2010), MADEIRA (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

– *Hormônios*

Os hormônios são proteínas responsáveis pela regulação da produção de moléculas no organismo. Os hormônios terapêuticos mais conhecidos são a insulina, o glucagon, o hormônio de crescimento e as gonadotrofinas (MORAES *et al.*, 2008).

Pode-se considerar que o maior grupo dessa classe são as insulinas. Esse tipo de proteína empregada no tratamento de diabetes foi pioneiro no mercado biotecnológico terapêutico. Atualmente, também são comercializados medicamentos análogos de insulina, que não são propriamente a insulina em si, mas moléculas de insulina modificadas em laboratório, que executam a mesma função regulatória da insulina humana em termos de controle glicêmico, porém, incorporando vantagens no tratamento. Exemplos destes medicamentos são a insulina *Aspart/NovoLog®*, insulina *glargina4/Lantus®* e insulina *lispro5/Humalog®* (MADEIRA, 2013).

Na Tabela 9 se encontram os hormônios comercializados atualmente no mundo com os seus respectivos nomes comercial e a empresa produtora. Outro hormônio produzido por várias empresas farmacêuticas é a somatropina, biofármaco que estimula

o crescimento e a reprodução celular em humanos. É elevada a quantidade de empresas que comercializam essa proteína, também conhecida no mercado como hormônio de crescimento humano (hGH) (MADEIRA, 2013).

Tabela 9: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “hormônios”

Nome Comercial	Proteína	Empresa Farmacêutica
Hormônios		
Elonva	Corifollitropina α	N. V. Organon
Xigris	Drotrecogin	Eli Lilly
Byetta	Exenatide	Eli Lilly e Amylin
Follistim	Follitropin beta	Merck
Fertavid	Follitropin beta	Schering-Plough e Merck Serono
Glucagen	Glucagon	Novo Nordisk
Glucagon	Glucagon	Eli Lilly
Insulatard	Insulina	Novo Nordisk
NovoLog	Insulina aspart	Novo Nordisk
Lantus	Insulina glargina	Sanofi Aventis
Apidra	Insulina glulisine	Aventis
Humulin	Insulina humana	Eli Lilly
Actrapid	Insulina humana	Novo Nordisk
Novolin	Insulina humana	Novo Nordisk
Humalog	Insulina lispro	Eli Lilly
Exubera	Insulina	Nektar/ Pfizer
Actraphane	Insulina	Novo Nordisk
Protropin	Somatrem	Genentech
Genotropin	Somatropina	Pfizer
Humatrope	Somatropina	Eli Lilly
Norditropin	Somatropina	Novo Nordisk
Omnitrope	Somatropina	Sandoz
Nutropin	Somatropina	Genentech
Saizen	Somatropina	Merck Serono
Hypertropin	Somatropina	NeoGenica Bioscience
Serostim	Somatropina	Serono
Jintropin	Somatropina	GeneScience Pharmaceuticals
Accretropin	Somatropina	Cangene Corporation
Zomacton	Somatropina	Ferring Pharmaceuticals
Forteo	Teriparatide	Eli Lilly

Fonte: WALSH (2010), (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

– Enzimas

Existe uma grande variedade de enzimas recombinantes usadas com finalidades terapêuticas, sendo algumas delas expressas em células de mamíferos (Tabela 10).

Nessa classe, a enzima terapêutica que mais se destaca é a imigluçerase/*Cerezyme*. A empresa *Genzyme* monopolizou até pouco tempo, quando a patente expirou, o mercado de distribuição desse medicamento no mundo, que é utilizado no tratamento de longo prazo em pacientes com doença de Gaucher, caracterizada pela ausência de uma enzima vital ao organismo (glucocerebroside). Além da imigluçerase, também é possível se obter enzimas terapêuticas a base de

asparaginase (*Elspar*) e alfadornase (*Pulmozyme*), conforme descrito na tabela abaixo (MADEIRA, 2013).

Tabela 10: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “enzimas”

Nome Comercial	Proteína	Empresas Farmacêuticas
Enzimas		
Fabrazyme	Betaagalsidase	Genzyme
Myozyme	Alglucosidase α	Genzyme
Activase	Alteplase	Genentech
Elspar	Asparaginase	Merck
Pulmozyme	Alfadornase	Roche
Elaprase	Idursulfase	Shire
Cerezyme	Imiglucerase	Genzyme
Aldurazyme	Iaronidase	Genzyme e Biomarin Pharmaceuticals
Uplyso/ Eleyso	Taliglucerase	Protalix e Pfizer
Metalyse	Tenecteplase	Boehringer Ingelheim
TNKase	Tenecteplase	Genentech

Fonte: WALSH (2010), MADEIRA (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

Recentemente o SUS passou a disponibilizar gratuitamente à população brasileira a enzima taliglucerase (ou alfataliglicerase), indicada para o tratamento da Doença de Gaucher dos tipos 1 e 3. A previsão é que esse medicamento passe a ser produzido em breve no Brasil, por meio de uma PDP com a participação de *Bio-Manguinhos/Fiocruz* e da empresa transnacional *Protalix*.

- Fatores de coagulação sanguínea

Existem 13 fatores envolvidos no processo de coagulação sanguínea. Alguns deles, como o fator VII, o VIII e o IX são proteínas. A falta dessas proteínas acarreta na patologia conhecida como hemofilia. Os portadores dessa enfermidade, por serem incapazes de realizar corretamente a coagulação sanguínea, estão sujeitos a intensas hemorragias. Até o desenvolvimento dos fatores sanguíneos recombinantes na década de 1990, os tratamentos disponíveis eram a transfusão de sangue e os preparados obtidos a partir do plasma dos doadores (MORAES et al., 2008).

Em relação a esse grupo de proteínas terapêuticas, a glicoproteína fator VIII é o biofármaco mais importante produzido pelas indústrias biofarmacêuticas, indicada para pacientes com hemofilia A. Atualmente nesse mercado já são comercializadas proteínas de terceira geração, como é o caso do Advate (*Baxter*). Em 1992, na primeira geração, o meio de cultura utilizado continha proteínas derivadas do plasma (albumina) para a

produção do produto Recombinate (*Baxter*). Porém, para eliminar o risco potencial de transmissão de vírus através dos aditivos de base sanguínea, em 2003 a empresa *Baxter* iniciou a utilização do meio de cultura com proteínas não derivadas do plasma, denominando assim de fator VIII de terceira geração (ADVATE, 2010). A mesma diferença acontece com o Kogenate (*Bayer HealthCare*) e o Helixate (*CSL Behring*), pois ambos não utilizam a albumina (MADEIRA, 2013).

Outros dois importantes fatores de coagulação sanguínea comercializados nesse grupo são o fator IX (*BeneFIX*) e o fator VII (*NovoSeven*), conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11: Lista dos medicamentos comercializados do grupo fatores de coagulação sanguínea

Nome Comercial	Proteína	Empresa Farmacêutica
Fatores de Coagulação Sanguínea		
Atryn	Anticoagulante produzido a partir de leite de cabra transgênico	Lundbeck Inc, LeoPharma, GTC Biotherapeutics
BeneFIX	Fator IX	Wyeth
NovoSeven	Fator VII	Novo Nordisk
Advate	Fator VIII	Baxter
Helixate	Fator VIII	Bayer
Kogenate	Fator VIII	Bayer
Recombineate	Fator VIII	Baxter
Refacto	Fator VIII	Wyeth
Xyntha	Fator VIII	Wyeth
Increlex	Mecaserium	Tercica

Fonte: WALSH (2010), MADEIRA (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

- Anticorpos Monoclonais

Nos dias de hoje, o grande filão da indústria de biofármacos são os anticorpos monoclonais. As aplicações de anticorpos abrangem, além do diagnóstico (*in vivo e in vitro*), o tratamento de tumores, doenças cardiovasculares, asma, doenças infecciosas e autoimunes (MORAES *et al.*, 2008).

No caso do tratamento de tumores, na maioria das vezes, o mecanismo de ação baseia-se no reconhecimento específico e ligação à receptores de superfície localizados em células tumorais. Em 2004, aprovou-se para o tratamento de câncer colo-retal o anticorpo *Avastin* (bevacizumab), utilizado como inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Além disso, os anticorpos monoclonais podem estar conjugados com demais drogas, de modo a direcionar sua ação específica às células alvo, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos. Para o tratamento das doenças

cardiovasculares, a formação de coágulos no sistema vascular não apenas interrompe o fluxo sanguíneo, como também leva à formação de embolismo, podendo gerar consequências fatais. Anticorpos contra fibrina são capazes de detectar esses coágulos no momento de formação inicial. Já no caso de doenças infecciosas de natureza viral, os anticorpos se ligam à superfície do vírus, inibindo a propagação da doença. Em relação às infecções bacterianas, anticorpos anti-endotoxinas podem ser utilizados para amenizar condições de septicemia (MORAES *et al.*, 2008).

Atualmente, várias indústrias biofarmacêuticas têm produzido essa classe de medicamentos altamente específicos, cujo mercado cresce anualmente de maneira significativa. Nos dias de hoje, esse grupo pode ser considerado comercialmente o mais atraente em se tratando de proteínas terapêuticas. A Tabela 12 apresenta o levantamento com 29 anticorpos monoclonais produzidos (MADEIRA, 2013).

Tabela 12: Lista dos medicamentos comercializados do grupo “Anticorpos Monoclonais”

Nome Comercial	Proteína	Empresa Farmacêutica
Anticorpos Monoclonais		
Orencia	Abatacepte	Bristol-Myers Squibb
ReoPro	Abciximabe	Eli Lilly e Janssen Biotech
Humira	Adalimumabe	Abbott
Amevive	Alefacepte	Astellas
Mabcampath	Alemtuzumabe	Genzyme
Simulect	Basiliximabe	Novartis
Avastin	Bevacizumabe	Genentech/ Roche
Ilaris	Canakinumabe	Novartis
Removab	Catumaxomabe	Trion Pharma e Fresenius Biotech
Cimzia	Certolizumabe pegol	UCB
Erbitux	Cetuximabe	Bristol-Myers Squibb/ Merck Serono/ Merck/ Eli Lilly
Cimzia	Certolizumabe pegol	UCB
Zenapax	Daclizumabe	Roche
Soliris	Eculizumabe	Alexion Pharmaceuticals
Panorex	Edrecolomabe	GlaxoSmithKline
Raptiva	Efalizumabe	Genentech
Mylotarg	Gemtuzumabe	Wyeth
Simponi	Golimumabe	Janssen Biotech
Zevalin	Ibritumomabe tiuxetan	Spectrum Pharmaceuticals
Remicade	Infliximabe	Janssen Biotech/ Merck & Co
Orthoclone OKT3	Muromonabe-CD3	Janssen Biotech
Tysabri	Natalizumabe	Biogen Idec
TheraCIM	Nimotuzumabe	Innogene Kalbiotech
Arzerra	Ofatumumabe	GlaxoSmithKline
Xolair	Omalizumabe	Genentech/ Novartis
Synagis	Palivizumabe	MedImmune (produzido pela Boehringer Ingelheim e distribuído pela Abbott)
Vectibix	Panitumumabe	Amgen e Takeda
Perjeta	Pertuzumabe	Genentech
Lucentis	Ranibizumabe	Genentech/ Novartis
Arcalyst	Rilonacepte	Regeneron
Rituxan	Rituximabe	Biogen Idec e Genentech (EUA)/ Roche/ Genentech
Actemra	Tocilizumabe	Roche
Bexxar	Tositumomabe	GlaxoSmithKline
Herceptin	Trastuzumabe	Roche/ Genentech
Stelara	Ustekinumabe	Janssen Biotech

Fonte: WALSH (2010), MADEIRA (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

Em relação aos principais atores produtores envolvidos na fabricação das proteínas terapêuticas, pode-se destacar grandes empresas transnacionais como a *Amgen*, *Janssen Biotech*, *Eli Lilly*, *Merck*, *Novartis*, *Novo Nordisk*, *Wyeth*, *Roche* (que adquiriu recentemente a *Genentech*, uma das empresas pioneiras no setor), dentre outras. Essas empresas biofarmacêuticas são bastante atuantes na área estudada e, conforme apresentado na Tabela 13, cada uma produz no mínimo três biofármacos comercializados atualmente. Além disso, observa-se nesse mercado a formação de diversas parcerias para atuação em conjunto, inclusive entre essas próprias empresas, as quais estão destacadas também na Tabela 13 (MADEIRA, 2013).

Outra análise realizada para os atores do mercado farmacêutico (incluindo também os produtores de medicamentos sintéticos) está ilustrada na Figura 12 desse trabalho, composta com dados extraídos da *IMS Health*. Nesses estudos são apresentadas as principais tendências, perspectivas e previsões da área e as principais empresas que atuam no setor. Analisando-se os relatórios dos anos de 2006 a 2010, que contêm dados das 20 maiores empresas farmacêuticas do período, pode-se concluir que as *Big Pharmas* atuam fortemente também no mercado de produtos biológicos, mesmo após o surgimento das empresas especializadas em biotecnologia, como por exemplo, a *Amgen*, a *Genentech* e a *Wyeth*. O fortalecimento das *Big Pharmas* tem se dado principalmente por conta de diversos fatores, tais como processos de aquisição de novas moléculas por mecanismos de fusões, aquisições de pequenas e médias empresas especializadas, contratação de *CROs* e *CMOs* prestadoras de serviços na área, *joint ventures*, dentre outros mecanismos de inserção ao campo biofarmacêutico (MADEIRA, 2013).

Esse é um mercado que está em constante movimento e possui uma dinâmica de transformações muito veloz. No final do ano de 2014, por exemplo, a *GSK* estabeleceu uma grande negociação com a *Novartis*, onde a primeira transferia para a segunda sua linha de biomedicamentos oncológicos, enquanto a *Novartis* passava à *GSK* toda sua linha de vacinas (exceto a vacina Influenza).

Tabela 13: Empresas farmacêuticas e seus biofármacos comercializados, enfatizando os produzidos em parcerias entre as empresas

Empresa Farmacêutica	Biofármacos Comercializados
Abbott	Humira
Alexion Pharmaceuticals	Soliris
Amgen	Aranesp, Epogen, Neupogen, Neulasta
Amgen e Wyeth	Enbrel
Amgen e Takeda Pharmaceutical	Vectibix
Amylin	Byetta
Astellas	Amevive
Aventis	Granocyte 34
Baxter	Advate, Recombinate
Bayer Schering Pharma	Betaferon/ Betaseron, Kogenate
Boehringer Ingelheim	Metalyse
Biogen Idec	Avonex, Tysabri
Biogen Idec e Genentech (EUA)/ Roche/ Genentech	Rituxan
Biomanguinhos/Fiocruz	Alfainterferona 2b, Alfaepoetina
Blau Farmacêutica	Alfaepoetina , Alfainterferona 2A, Blauferon A, Blauferon B, Eritromax, Leucocetin e Filgrastine
Bristol-Myers Squibb	Orencia
Cangene Corporation	Accretropin
CSL Behring	Helixate
Dompé Biotec	Nespo
Eli Lilly	Xigris, Byetta, Humulin, Humalog, Humatrope, Forteo, Glucagon
Eli Lilly e Janssen Biotech	ReoPro
Ferring Pharmaceuticals	Zomacton
Genentech	Activase, Nutropin, Raptiva, Protropin, TNKase, Perjeta, Cathflo Activase
Genentech e Novartis	Xolair, Lucentis
GeneScience Pharmaceuticals	Jintropin
Genzyme	Cerezyme, Mabcampath
GlaxoSmithKline	Panorex, Bexxar, Arzerra
Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, Merck e Eli Lilly	Erbtux
Innogene Kalbiotech	TheraCIM
Janssen Biotech (subsidiária da Johnson & Johnson)	Procrit, Stelara, Simponi, Orthoclone-OKT3 (muromonab-CD3)
Janssen-Cilag	Eprex
Janssen Biotech e Merck & Co	Remicade
Ligand Pharmaceuticals	Graslopin
MedImmune (produzido pela Boehringer Ingelheim e distribuído pela Abbott)	Synagis
Merck	Follistim, Elspar
Merck e Serono	Saizen
Nektar e Pfizer	Exubera
NeoGenica Bioscience	Hypertropin
Novartis	Proleukin, Extavia, Simulect
Novo Nordisk	Glucagen, Novolog, Actrapid, Novolin, Norditropin, NovoSeven
Pfizer	Genotropin
Regeneron	Arcalyst
Roche	Neorecomon, Pulmozyme, Zenapax, Actemra
Roche e Amgen	Neupogen
Roche e Genentech	Roferon A, Pegasys, Herceptin, Avastin
Sandoz	Omnitrope
Sanofi Aventis	Lantus
Schering-Plough	Intron, PegIntron
Serono	Rebif, Serostim
Spectrum Pharmaceuticals	Zevalin
Teva Pharmaceutical	TevaGrastim
Trion Pharma e Fresenius Biotech	Removab
UCB	Cimzia
Wyeth	BeneFIX, Refacto, Mylotarg

Fonte: WALSH (2010), MADEIRA (2013) e sítios eletrônicos das empresas farmacêuticas

Por meio de uma análise da Tabela 13 e da Figura 5 é possível observar que dentre as 20 maiores empresas transnacionais, somente as companhias *Astra Zeneca*, *Forest Laboratories* e *TAP Pharmaceutical* não comercializavam biofármacos na época de realização do levantamento, ou seja, 15% das empresas apresentadas na Figura 5. Se

considerarmos que a empresa *TAP Pharmaceutical* foi adquirida em março de 2008 pela empresa *Takeda Pharmaceutical*, esse percentual diminuiu para 10%.

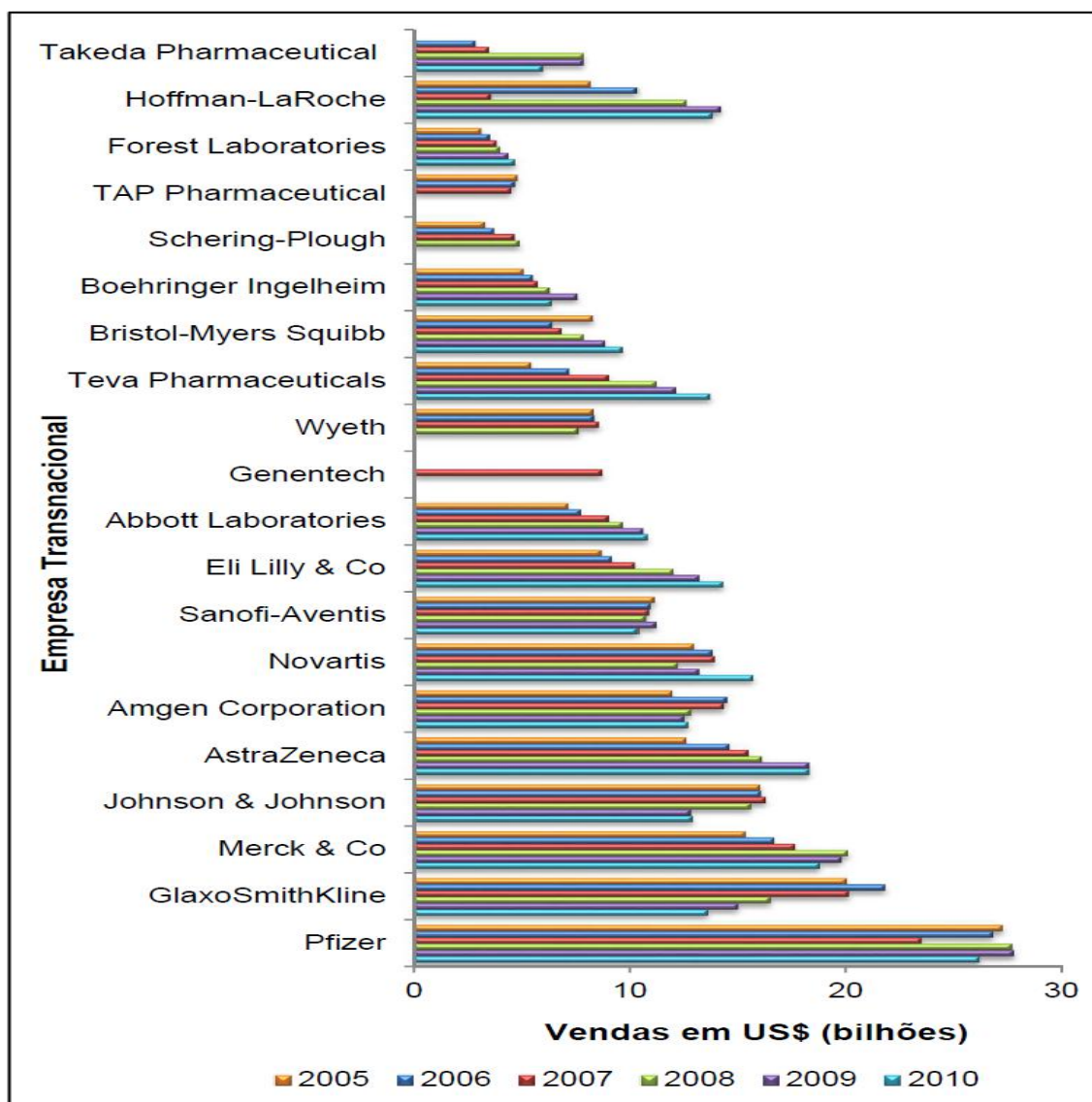


Figura 5: Volume de vendas em dólares das 20 maiores empresas transnacionais de medicamentos químicos e biológicos no período entre 2006 e 2010

Fonte: MADEIRA (2013)

3.2 PRINCIPAIS VACINAS COMERCIALIZADAS

O mercado de vacinas possui uma dinâmica diferenciada em relação ao mercado de biofármacos, uma vez que possuem características diferentes quanto às finalidades. Enquanto os biofármacos têm como objetivo o tratamento de uma determinada doença ou patologia, as vacinas atuam na prevenção de enfermidades. Entretanto, embora esses produtos apresentem diferença quanto as suas respectivas finalidades, ambos apresentam altos custos de desenvolvimento e de produção, sobretudo para atender às rigorosas exigências dos órgãos reguladores quanto à fabricação de biomedicamentos.

Estes custos, aliado ao fato de que geralmente o objetivo de uma vacina é proteção ao longo da vida a partir de duas ou três doses, faz com que o setor de vacinas apresente uma menor rentabilidade em relação ao mercado de produtos destinados ao campo do tratamento. Geralmente, uma vacina registrada tem uma ampla utilização no país nos dois primeiros anos após seu lançamento (até propiciar ampla cobertura à população), e em seguida acompanha a demanda dada pela taxa de natalidade (acarretando em redução das vendas) (BARBOSA, 2009). Outro fator que eleva os custos é o rigor dos testes clínicos necessários para o lançamento de uma nova vacina.

Antes mesmo dos primeiros conceitos de infecção e imunologia, já era conhecido o fato de que certas doenças se transmitiam de uma pessoa para outra e que tal episódio somente se dava uma vez na mesma pessoa. Também se sabia que formas brandas de determinadas doenças protegiam de ataques posteriores. Assim, há registros de monges budistas que datam por volta do ano 1000 AC descrevendo como prevenir casos fatais de varíola usando material infectado na superfície da pele de indivíduos susceptíveis. Este mesmo princípio de prevenção é descrito em documentos datados de distintas épocas e sua prática foi introduzida na Europa sendo usada por fazendeiros ingleses, até algumas décadas antes dos experimentos descritos por Edward Jenner em 1796, que marcam o início das bases científicas de controle de doença infecciosa por inoculação (OMS, 2013).

Já entre os anos 1870 e 1880, Louis Pasteur identificou por meio de experimentos em animais que cepas de bactérias e vírus, que perderam sua virulência, continuavam a induzir proteção contra infecção do patógeno original, sendo esta a base das vacinas atenuadas, muitas empregadas até hoje. A história recente da vacinologia inclui outros nomes famosos, como Koch e Roux, em que anos de observação e experimentação contribuíram para a descoberta de vacinas, como a de tétano e difteria, prevenindo milhares de pessoas da morte (BARBOSA, 2009).

Segundo Temporão (2002), a ciência da vacinologia pode ser dividida em cinco “eras”. A primeira situa-se entre 1890 e 1930 onde os aperfeiçoamentos da microscopia e da teoria das doenças bacterianas proporcionaram o surgimento de vacinas inativadas, como a vacina contra a coqueluche e a vacina contra a tuberculose, e das vacinas de toxinas bacterianas inativadas quimicamente ou pelo calor, tais como a antitetânica e a antidiftérica.

Já a segunda “era”, denominada pelo mesmo autor como Estruturação da Moderna Vacinologia, situa-se entre 1930 e 1950. Neste período, foram lançadas as bases para a purificação de polissacarídeos bacterianos baseados em processos físico-químicos, o uso de embrião de pinto para cultura de vírus e a abertura de novas fronteiras científicas com os avanços da virologia a partir da década de 40. No entanto, a descoberta da penicilina e dos quimioterápicos, de certa forma diminuiu o entusiasmo em relação às vacinas como instrumento de controle de doenças. Nas duas décadas seguintes os antibióticos e quimioterápicos foram considerados os principais responsáveis pela demora no surgimento de novas vacinas. Nessa época os recursos destinados à pesquisa e ao desenvolvimento eram canalizados para tais classes terapêuticas (TEMPORÃO, 2002).

Dessa forma, o cenário da indústria de vacinas até o final da década de 70 se caracterizava por produtos maduros, que estavam no mercado há várias décadas, sendo que alguns datavam do início do século; o preço médio por dose de vacina era menos que um dólar; as bases tecnológicas de produção e garantia de qualidade ainda estavam distantes de uma concepção aceitável nos dias de hoje para uma indústria de injetáveis (TEMPORÃO, 2002). O trabalho de Martins (2000) ressalta que até aquela época, a vacina era considerada um bem público, com poucas delas patenteadas. Assim, a transferência da tecnologia de produção se dava com facilidade e muitas patentes tiveram seus direitos doados à Organização Mundial de Saúde (OMS), com a produção liberada pelos grandes produtores para diversos países sem cobrança de *royalties*. Desta forma, até o início da década de 80, o crescimento da indústria foi lento, devido à baixa lucratividade relacionada aos altos custos fixos, baixa diferenciação de produtos e alto poder de barganha dos compradores – governos (BARBOSA, 2009).

Seguindo nessa linha do tempo, a terceira “era” começa efetivamente entre as décadas de 70 e 80, sendo marcada pelo aporte de recursos financeiros abundantes, estruturação de fortes bases institucionais e pelos avanços no conhecimento científico, principalmente da biologia molecular e da cultura de tecidos. Antes desse período já havia ocorrido o licenciamento das vacinas de Salk e Sabin contra a poliomielite e começaram a surgir vacinas combinadas como a tríplice bacteriana (DTP). O controle das doenças infecciosas passou a envolver cada vez mais governos, sociedades e organismos internacionais, surgindo os primeiros programas para erradicação de doenças imuno-previníveis, cujo primeiro alvo estabelecido pela OMS foi a varíola, fato

que ocorreu em 1979. Também neste contexto foi instituído o Programa Ampliado de Imunizações (PAI) em 1974. Três anos após, a OMS definiu como meta o combate à tuberculose, difteria, tétano neonatal, coqueluche, poliomielite e sarampo, sendo que o prazo para a erradicação destas doenças seria o ano de 1990. Para viabilizar o acesso de países membros da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) às vacinas estabelecidas pelo PAI, foi criado em 1979 o Fundo Rotatório de Vacinas, como mecanismo de aquisição destas vacinas a preços mais baixos (TEMPORÃO, 2002).

Na década de 1970 e 1980 os produtores começam a se concentrar, em função do alto custo das pesquisas e ao desenvolvimento de novas vacinas, incluindo os ensaios clínicos e a necessidade de investir em altos montantes para atender aos requisitos de qualidade e regulatórios. Começam então as fusões e incorporações de empresas, como o *Instituto Pasteur* (França) e o *Instituto Merieux* (também francês) com o grupo canadense Connaught, na década de 1970. Outras grandes empresas como a *Powderject*, a *Baxter* e a *Merck* começam a esboçar as primeiras ações de fusões com outras companhias.

No final da década de 80 e o início dos anos 90 surge à quarta “era”, quando são desenvolvidas vacinas de terceira geração, baseadas em engenharia genética e técnicas de conjugação. Como exemplos, a vacina contra Hepatite B (HB), produzida por levedura *Saccharomyces cerevisiae* modificada geneticamente para expressar o antígeno da HB e a vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), cujo polissacarídeo purificado da bactéria é ligado quimicamente a uma proteína (anatoxina tetânica ou diftérica). Estas vacinas lançadas como produtos patenteados foram protagonistas de marcantes modificações no mercado mundial de vacinas. Outro fato relevante foi o estabelecimento da poliomielite, em 1988, como a próxima doença a ser erradicada pelo uso da vacinação (TEMPORÃO, 2002).

A quinta “era” inicia-se no final dos anos 90, quando juntamente com novas vacinas de terceira geração, como as meningites meningocócicas conjugadas e a *pertussis* acelular, surgem outras vacinas combinadas, como a pentavalente bacteriana, nas quais vários antígenos são formulados em um mesmo frasco ou agregados na hora da aplicação. São produtos de alto preço, cujo acesso fica restrito aos países ditos de primeiro mundo e às classes privilegiadas de outros países. O início desta “era” também é marcado pela continuidade do esforço internacional para disponibilizar vacinas para a população, não somente pela aquisição, mas também pelo incentivo ao desenvolvimento

destas em países menos desenvolvidos. Destaca-se a criação em 1990 do “Children’s Vaccine Initiative” (CVI), patrocinado pela OMS, Fundação Rockefeller, Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento e Banco Mundial e, em 1999, a criação da “Global Alliance for Vaccines and Immunization” (GAVI), patrocinada principalmente pela Fundação Bill e Melinda Gates. Na verdade, este último programa busca resgatar os compromissos sinalizados com a criação dos demais, que é basicamente ampliar a cobertura vacinal no mundo e garantir a disponibilidade de vacinas baratas para países pobres, possibilitando que crianças necessitadas tenham acesso às vacinas utilizadas em países ricos (TEMPORÃO 2002).

A partir dos avanços da biotecnologia na década de 80, o mercado de vacinas experimentou um período de significativa inovação em produtos de alto valor agregado. O sucesso comercial das divisões de vacinas das grandes indústrias farmacêuticas propiciou a ampliação de investimentos em P&D, alimentando o ciclo de inovações. O mercado de vacinas cresceu rapidamente nas últimas décadas, com suas vendas anuais passando de aproximadamente um bilhão de dólares nos anos 80 até cerca de 10 bilhões de dólares em 2007 (ROTH, 2007).

Segundo Baetas (2004), os fabricantes podem ser classificados em quatro grupos estratégicos principais:

- Multinacionais com atuação global – Divisões de vacinas de grandes indústrias farmacêuticas que atuam dominando em torno de 85% do mercado mundial, cuja estratégia é o lançamento de novos produtos com preços elevados e fortemente protegidos por patentes;
- Empresas de base biotecnológica – Surgidas em muitos casos em ambiente acadêmico, acabam por muitas vezes sendo adquiridas pelas líderes do setor ou realizando alianças ou parcerias estratégicas com estas, por serem detentoras do conhecimento, mas não dos ativos específicos complementares vitais à produção e distribuição em larga escala. Baetas (2004) cita a *Chiron e a Celltech* como exemplos de empresa bem sucedidas;
- Seguidoras – Empresas e/ou institutos públicos e/ou privados que atendem somente ao mercado interno e à OMS. É o caso de alguns produtores asiáticos e dos maiores produtores brasileiros;
- Focalizadoras – Empresas e/ou institutos públicos e/ou privados com foco de atuação restrito, como os produtores cubanos e algumas empresas da Índia, que atendem a um

segmento de mercado, constituído a partir de competências específicas construídas por tais fornecedores;

Considerando esta dinâmica, não há somente a aproximação entre as líderes com as empresas de base biotecnológica, mas também entre as primeiras e as seguidoras e as focalizadoras, na busca de garantia de novos mercados e campos para estudos clínicos de suas inovações. Outras possíveis alianças de natureza comercial são entre as seguidoras e as empresas de base biotecnológica, onde as primeiras buscam a inovação nas segundas e estas buscam o acesso aos ativos complementares das primeiras. Entre seguidoras e focalizadoras, os acordos buscam acesso aos mercados globais e a inovações (BAETAS, 2004).

O mercado global de vacinas foi estimado em US\$33,14 bilhões em 2014, com uma taxa de crescimento anual de aproximadamente 11,8% e uma expectativa de alcançar US\$57,88 bilhões em 2019. Embora represente uma parcela bem pequena do mercado farmacêutico global – cerca de 3% - o setor de vacinas apresenta um potencial de rápido crescimento (MEDECINS SANS FRONTIERES, 2010; LOPES, 2016).

Outras fontes literárias encontradas dividem os produtores mundiais de vacinas em dois grupos: as empresas multinacionais já estabelecidas nos Estados Unidos e Europa e os produtores de países em desenvolvimento. O primeiro grupo é extremamente concentrado, apresentando poucos participantes. Esse fato pode ser explicado por diversos fatores. Dentre eles estão as inúmeras fusões e aquisições que ocorrem no setor, a complexidade dos processos produtivos, os altos investimentos realizados em P&D que podem atingir aproximadamente 18% do total das vendas e a necessidade de instalações industriais certificadas quanto às rigorosas exigências regulatórias para atender as capacidades de produção demandadas pela área (GRÉCO, 2002; LOPES, 2016).

Atualmente, há quatro principais multinacionais atuando na área de vacinas: *GlaxoSmithKline (GSK)*, que adquiriu recentemente a unidade de negócios vacinas da *Novartis*, *Merck*, *Sanofi-Pasteur* e a *Pfizer* que adquiriu a *Wyeth*. Essas multinacionais foram responsáveis por 85% das vendas globais em 2008, ainda que em termos de volume essa parcela seja bem menor. Isso ocorre porque elas produzem as vacinas mais novas e complexas, conseqüentemente mais caras e, portanto geralmente só permitem acesso às populações de países desenvolvidos com maior poder financeiro. Assim, a

estratégia de negócios das grandes multinacionais é lançar as vacinas no mercado a altos preços e da forma mais rápida possível, mesmo que não se consiga grande eficiência no processo de produção e conseqüentemente não se consiga produzir altos volumes. Porém, dessa forma elas conseguem cobrir seus custos de P&D e gerar bons lucros aos investidores (LOPES, 2016).

A Figura 6 ilustra o percentual em *market share* das cinco vacinas atualmente mais vendidas do mundo, como também faz uma projeção para 2020. A vacina pneumocócica da *Pfizer* denominada Prevnar 13[®] é a líder em vendas com quase 17% em percentual de *market share* no mercado global. Essa vacina, destinada principalmente ao público infantil, imuniza contra 13 tipos de sorotipos da bactéria *Streptococcus pneumoniae* e atua através da utilização de microorganismos atenuados (enfraquecidos) que induzem a formação de anticorpos pelo sistema imune para reconhecer e destruir a bactéria em posteriores exposições (STATISTIC, 2015). Em seguida, completando o ranking das vacinas “top 5” em *market share* estão o Gardasil[®] da *Merck & Co* contra o papiloma vírus humano, a vacina quadrivalente Fluzone/Vaxigrip[®] da *Sanofi* contra as cepas A e B do vírus influenzae, a vacina Pentacel[®] da *Sanofi* combinada contra difteria, tétano, coqueluche, poliomielite e Hib e finalmente a vacina Pediarix[®] da *GSK* combinada contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite e poliomielite.

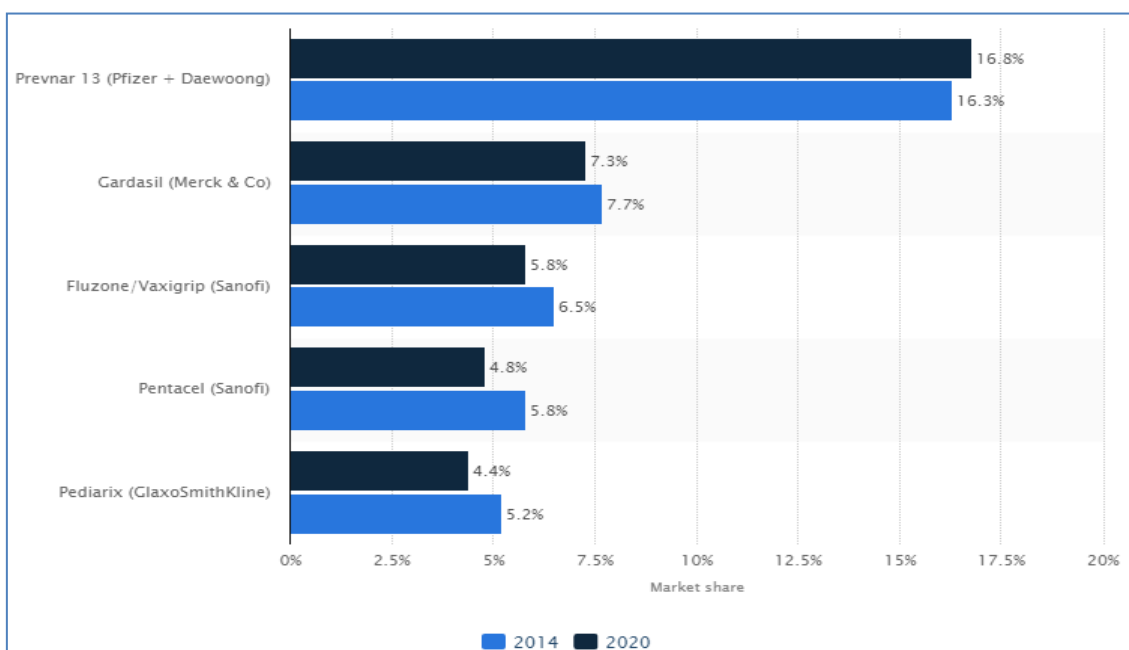


Figura 6: As cinco vacinas mais vendidas em 2014 e a previsão para 2020

Fonte: Adaptado de STATISTA, 2015 (<http://www.statista.com/statistics/314572/leading-global-vaccine-products-by-market-share/>)

Já a Figura 7, disposta a seguir, ilustra as dez companhias farmacêuticas com maior volume de venda de vacinas no mundo em 2014 e exercita uma projeção de *market share* para 2020. A previsão é de que a *Pfizer* responda por aproximadamente 21% do mercado global de vacinas em 2020 devido principalmente ao sucesso de sua vacina pneumocócica, *Pfizer* 13[®].

Ainda que exista a participação de diversos atores no processo de P&D, em geral são as grandes empresas farmacêuticas que possuem o conhecimento e competência para a produção de vacinas. Bilhões de doses de vacinas são produzidas mundialmente a cada ano e sua grande maioria é aplicada em indivíduos perfeitamente saudáveis. Este pode ser considerado um dos principais motivos pelo qual o setor de vacinas é fortemente regulado e monitorado quanto ao cumprimento dos requerimentos regulatórios exigidos na área (LOPES, 2016).

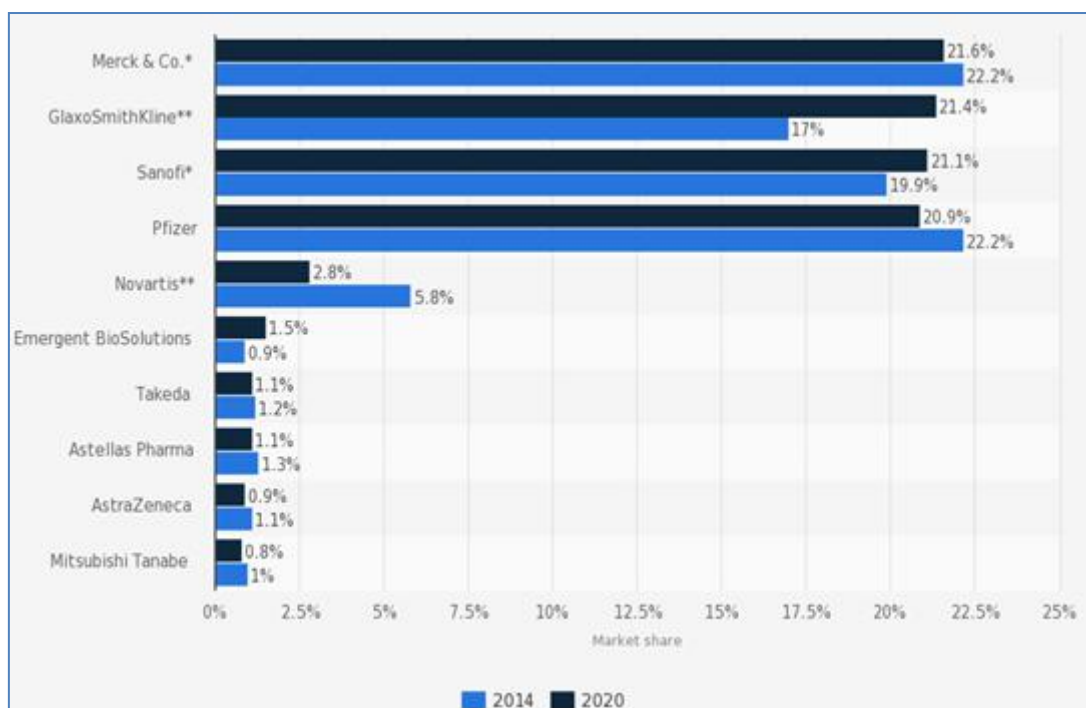


Figura 7: As dez companhias com maior *market share* em venda de vacinas em 2014

Fonte: Adaptado de STATISTA, 2015 (<http://www.statista.com/statistics/314562/leading-global-pharmaceutical-companies-by-vaccine-revenue/>)

Pode-se considerar que o mercado de vacinas corresponde a uma parcela relativamente pequena do mercado farmacêutico, cujas vendas em 2012 ficaram entre 850 e 950 bilhões de dólares ao ano. Sobre a distribuição geográfica das vendas, aproximadamente 40% são provenientes da América do Norte, 30% da Europa e o restante para outros países (GRÉCO, 2002).

O grupo dos produtores de países em desenvolvimento engloba produtores públicos que produzem e fornecem vacinas básicas aos seus programas nacionais de imunizações e produtores privados. Dentre os principais produtores do setor público estão o *Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos)* e o *Instituto Butantan* no Brasil, *Chengdu*, na China e o *Biofarma*, na Indonésia. Dos produtores privados, com vacinas pré-qualificadas pela OMS estão *Serum Institute*, *Panacea*, *Bharat Biotech*, *Shanta Biotech* e *Biological Evans* na Índia. Os produtores privados têm experimentado, especialmente na Índia, um rápido crescimento e hoje conseguem produzir e fornecer um grande volume de vacinas básicas ao *UNICEF*. Alguns produtores públicos também têm conseguido exportar suas vacinas para outros países em desenvolvimento por meio de organismos como a *OPAS* e a *UNICEF* (MEDECINS SANS FRONTIERES, 2010; LOPES, 2016).

Tradicionalmente esses produtores costumam produzir vacinas mais antigas, menos complexas, mais baratas e em alto volume. Para isso essas organizações utilizam uma estratégia de vantagem em custo ao invés de inovação. Entretanto este padrão vem se modificando, pois alguns desses produtores já estão investindo mais em P&D e procurando o desenvolvimento de vacinas mais complexas, como hepatite B, rotavírus e pneumocócica conjugada. De toda forma, os produtores de países em desenvolvimento ainda estão consideravelmente atrás das grandes multinacionais em termos de tecnologia, *know-how* e conhecimentos regulatórios. Muitos desses produtores são bastante eficientes em escalonar o processo de produção e garantir uma maior capacidade de produção, mas ainda são deficientes nos estágios anteriores de P&D (MEDECINS SANS FRONTIERES, 2010).

Ainda sobre o mercado de vacinas global, conforme ilustrado nas Figuras 8 e 9, as receitas e as taxas de crescimento das vacinas pediátricas são atualmente superiores às verificadas com as vacinas adultas. As vacinas do tipo combinadas, dentre elas a que combina vários sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* (principal agente causador da pneumonia) serão responsáveis pela maioria das receitas com vacinas pediátricas.

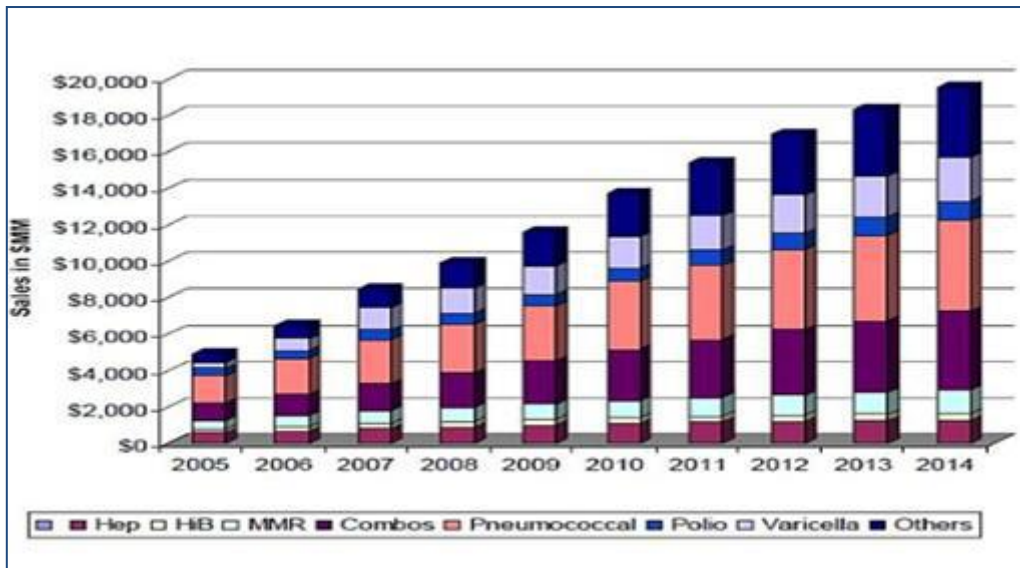


Figura 8: Valores (em milhões de dólares) obtidos nos últimos anos com a venda de vacinas pediátricas

Fonte: Kalorama (2010)

Já as vacinas adultas, que em 2010 correspondiam a 47,8% do mercado, têm previsão de perder ainda mais espaço conforme o passar dos anos (Figura 9). Para essa faixa etária, a vacina contra a gripe (*Vírus Influenza*) apresenta o maior percentual de vendas (KALORAMA, 2010).

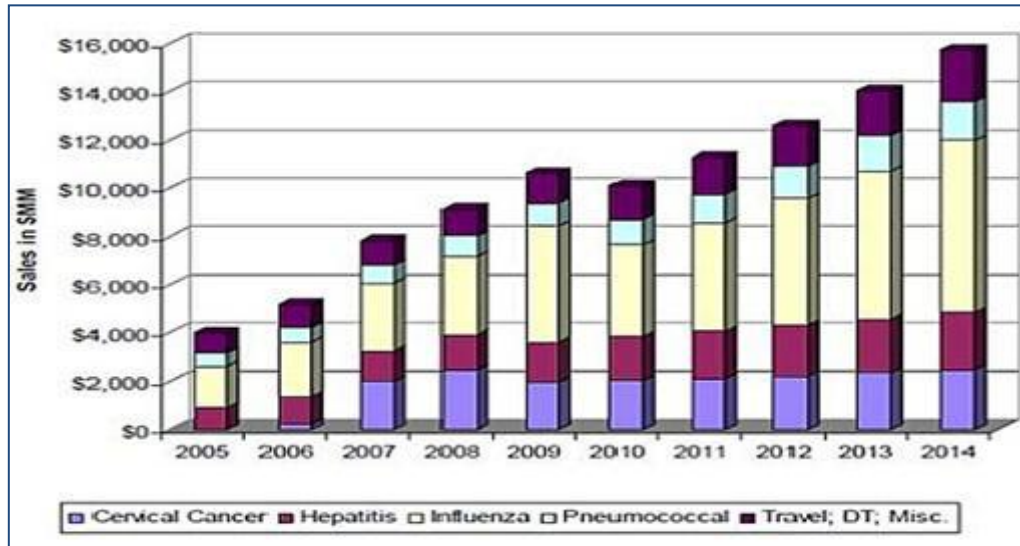


Figura 9: Valores (em milhões de dólares) obtidos nos últimos anos com a venda de vacinas adultas

Fonte: Kalorama (2010)

Ao menos dois milhões de crianças ainda morrem a cada ano por doenças que poderiam ser prevenidas através de vacinação. Essa situação ocorre principalmente nos países de renda baixa, em que a expectativa de vida é significativamente inferior aos países de alta renda e onde milhões de outras pessoas, incluindo crianças, sofrem de outras doenças ou deficiências porque não foram adequadamente imunizadas. Ainda

assim, de acordo com estimativas da OMS e do UNICEF, a cobertura básica de imunização, incluindo pelo menos as seis vacinas consideradas prioritárias já atinge hoje 80% das crianças do mundo. O desafio para o avanço deste percentual é o fortalecimento dos sistemas de saúde de cada país. A criação do GAVI em 2000 também contribuiu para o aumento da imunização das crianças, uma vez que representou uma nova fonte de recursos para a aquisição de vacinas mais caras como hepatite B, Hib, rotavírus e pneumocócica conjugada. (MEDECINS SANS FRONTIERES, 2010; LOPES, 2016).

Além dos fatos descritos acima, as principais empresas multinacionais aceitaram fornecer vacinas a preços mais acessíveis para países pobres através da UNICEF, assim como os produtores de países em desenvolvimento entraram nesse mercado (UNICEF/GAVI) ofertando vacinas a preços mais baixos e contribuindo para uma competição e redução dos preços (MEDECINS SANS FRONTIERES, 2010).

No que se refere ao mercado de vacinas brasileiro, o objetivo das Políticas e Programas é criar condições para alcançar a auto-suficiência nacional na produção de vacinas incluídas no PNI (Programa Nacional de Imunizações) e também incentivar a competitividade da indústria brasileira. O PNI desde sua criação mantém-se como prioridade das políticas governamentais e o calendário básico nacional é estabelecido de acordo com as particularidades do país e com a disponibilidade de produtos no mercado nacional e internacional, nos imensos quantitativos necessários. Atualmente, a produção de vacinas no país basicamente está sob a responsabilidade de quatro instituições, sendo todas elas públicas ou sem fins lucrativos: *Bio-Manguinhos*, *Fundação Atauilpho de Paiva (FAP)*, *Instituto Butantan* e *Fundação Ezequiel Dias (FUNED)*.

O investimento realizado ao longo dos anos nos laboratórios públicos possibilitou a construção de uma capacidade produtiva de vacinas tradicionais como a poliomielite, a DTP, a vacina anti-rábica e a BCG, além da melhoria da qualidade dos produtos fabricados localmente. As vacinas mais modernas, como a pneumocócica, a tetravalente viral (MMRV), a meningocócica conjugada, Hib e a HPV, são provenientes de transferência de tecnologia com empresas multinacionais, dadas as limitações para o desenvolvimento interno e a emergência para incorporação dessas vacinas ao calendário do PNI (LOPES, 2016).

Atualmente, 16 vacinas compõem o calendário básico de vacinação (criança, adolescente e idoso) estabelecido pelo PNI. A Figura 10 apresenta a participação dos produtores no mercado público nacional em 2014, em termos de volume de vacinas, considerando os dados de contratos firmados com o Ministério da Saúde. É possível observar que 65% das doses adquiridas pelo PNI foram provenientes de produção nacional e 35% a partir de importação (LOPES, 2016).

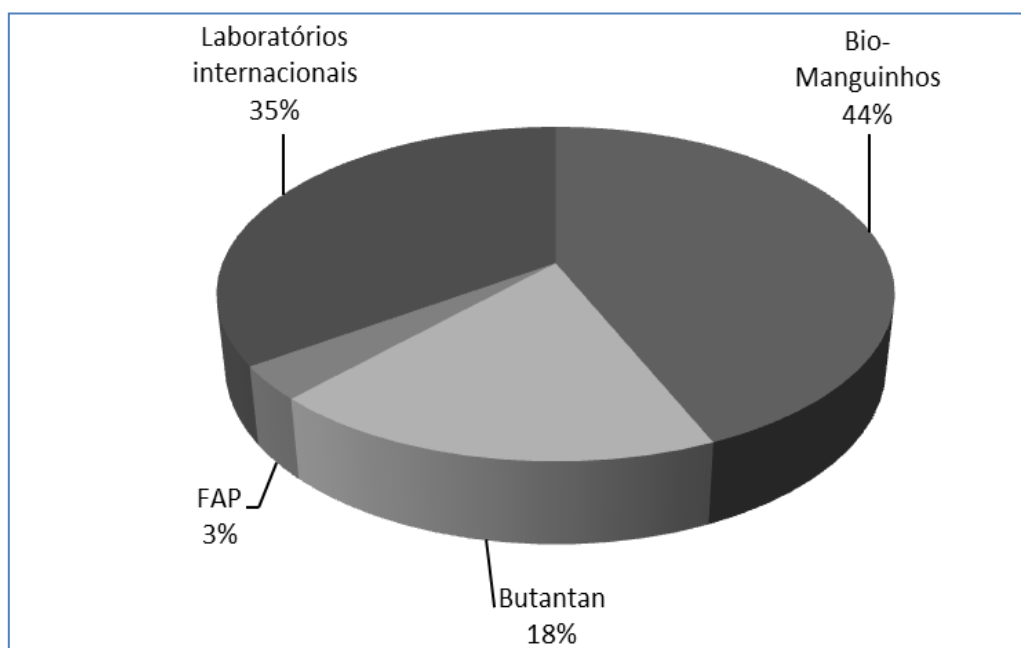


Figura 10: Participação dos produtores no mercado público nacional de vacinas em 2014 (% doses fornecidas)

Fonte: LOPES, 2016

Apesar do quantitativo de vacinas importadas representar 35% do total adquirido pelo PNI em 2014, os gastos com essas aquisições representaram apenas 12,94% do orçamento do PNI destinado às vacinas, por se tratarem de produtos com menor valor agregado, disponibilizados a baixo preço através da OPAS. Porém, cabe mencionar que a maioria das doses adquiridas foi de vacinas produzidas nacionalmente, como tríplice viral, dupla e tríplice bacteriana, em que os produtores nacionais não conseguiram alcançar o quantitativo total necessário para atendimento pleno da demanda do PNI. Essa necessidade de complementação do quantitativo por via de importação sugere que as empresas nacionais estão atravessando dificuldades para atender à demanda de produção estabelecida.

De uma forma geral, com os altos investimentos exigidos na área, as empresas seguem em constante movimento buscando alternativas, na qual os produtores procuram

parceiros não somente para investimentos em P&D, seja ele interno ou em associação com empresas de biotecnologia, universidades ou grupos de pesquisa, mas também para a ampliação da capacidade produtiva, atendimento das demandas, cumprimento dos prazos estabelecidos e fortalecimento de posição no mercado. Nos últimos anos ocorreram muitos movimentos nesse mercado, tais como aquisições, fusões, incorporações, e mais recentemente, o emprego de empresas *CROs* e *CMOs* que terceirizam etapas de desenvolvimento e produção (BARBOSA, 2009).

3.3. TECNOLOGIA PARA A PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS

Neste item, o autor faz uma síntese em linhas gerais do ciclo de vida de produtos biofarmacêuticos e das competências fundamentais (básicas e estruturais) e de produção requeridas para a fabricação de biomedicamentos. São abordadas também as principais tecnologias utilizadas para produção de vacinas e biofármacos e as diferenças centrais encontradas entre a fabricação de medicamentos biológicos e farmoquímicos. O objetivo é contextualizar a complexidade e as especificidades na produção de medicamentos biológicos, que podem influenciar diretamente na decisão das empresas em desverticalizar ou não determinadas atividades do processo produtivo. A complexidade tecnológica existente para a produção de biomedicamentos pode impactar também na disponibilidade de empresas prestadoras de serviços aptas e capacitadas para terceirizar a fabricação desses produtos.

3.3.1 Ciclo de vida de biomedicamentos

O ciclo de vida de um medicamento de cunho biotecnológico contempla de uma forma geral os seguintes processos: desenvolvimento, transferência de tecnologia, produção comercial e descontinuação do produto - cada qual composto por diversas atividades. O desenvolvimento compreende a descoberta, o estudo da substância e da formulação, a fabricação de produtos investigacionais (utilizados para ensaios clínicos), o desenvolvimento do sistema de entrega (se for o caso), os processos de *scale-up* e fabricação e o estabelecimento de métodos analíticos para o produto a ser comercializado (ICH, 2008). A literatura possui diversas referências que permitem destrinchar o processo de desenvolvimento de um produto biofarmacêutico como sendo baseado em uma rota sequencial, que descreve as etapas desde a sua concepção até a obtenção do registro nas agências regulatórias locais. Esta sequência abrange quatro fases, geralmente denominadas de: descoberta, desenvolvimento pré-clínico (testes em

animais), ensaios clínicos em humanos de fase I, II e III e por último a aprovação, registro e comercialização do produto. Os ensaios de fase I e II, geralmente, são realizados com produção em escala piloto, enquanto os ensaios de fase III devem ser realizados em escala industrial (ICH, 2008).

No momento em que é desvendado um novo princípio ativo ou uma nova molécula, pode-se dizer que há a descoberta de uma nova entidade química ou biológica (se for proveniente de sistemas biológicos). Porém, esta somente será considerada uma inovação quando tiver sua segurança e eficácia comprovadas no combate ou prevenção de uma doença e seu consumo for viabilizado no mercado. A descoberta de uma nova molécula geralmente inicia o ciclo de vida de um produto biotecnológico. Durante a fase inicial de descoberta e a fase dos estudos pré-clínicos, ocorre à seleção das formulações com potencial para sucesso nas etapas de ensaios clínicos. Nessas fases, os processos de decisão e de escolha de compostos são baseados na obtenção de candidatos que mostrem eficácia e reprodutibilidade de resultados nos estudos em animais, além de eficácia e repetibilidade quando submetidos aos processos de “*Upstream*” e “*Downstream*” para obtenção dos produtos biotecnológicos (GASPAR, 2013).

Mais detalhadamente, no processo de desenvolvimento de um biomedicamento, o componente (princípio ativo) é inicialmente submetido aos ensaios pré-clínicos onde ele é testado “*in vitro*” e em seguida em animais de laboratórios para avaliação de segurança e eficácia. Quando esta fase é concluída com êxito, se avança para os estudos em seres humanos, denominados estudos clínicos. Estes são realizados em três fases:

- Fase I: administração em pequeno número de voluntários saudáveis para testar a absorção, metabolismo e a toxicidade (em variadas dosagens);
- Fase II: mesmas características da Fase I, porém com um número maior de pacientes;
- Fase III: a droga, produzida já em escala industrial, é administrada em testes duplos cegos utilizando geralmente duas grandes amostras de pacientes. Os testes de toxicidade de longo prazo são conduzidos em paralelo;

A produção para os testes de fase III já deve ocorrer na mesma escala e com o mesmo processo definido a ser utilizado para a produção dos lotes comerciais. Para que isso aconteça, todos os procedimentos produtivos de *upstream* e *downstream* já devem estar estabelecidos. Os processos devem ser aprovados, quanto as suas características de

reprodutibilidade e repetibilidade, com a comprovação da estabilidade físico-química e térmica do antígeno ou da molécula candidata. Os parâmetros de formulação e de escalonamento de processos já devem estar estabelecidos. Cabe ressaltar, no entanto, que podem ocorrer variações nos tempos previstos para os ciclos de vida do produto (Figura 11), quando considerados a natureza, as peculiaridades e o tipo do biomedicamento pesquisado.

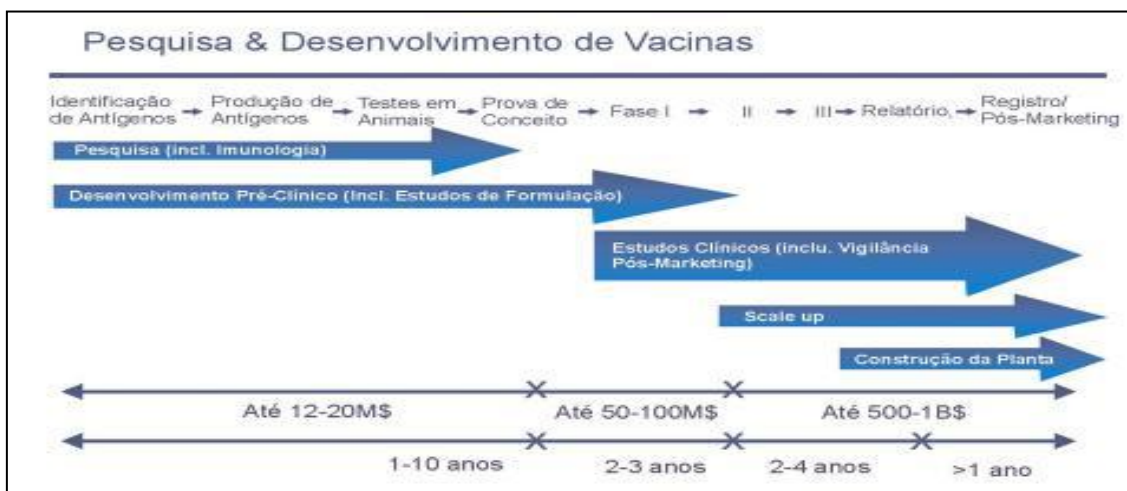


Figura 11: Cadeia de pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos

Fonte: BARBOSA (2009)

Os biofármacos e vacinas possuem perfis diferenciados, no que diz respeito à eficácia e ao sucesso desses produtos durante o seu ciclo de vida. Para o mercado de vacinas, por exemplo, a tendência indica que são necessários em média treze produtos candidatos no estágio pré-clínico para produzir um único produto aprovado com sucesso (aproximadamente 8%). No início da fase I de ensaios clínicos, esta proporção já seria de apenas um em cada seis (17%), enquanto que no início da fase III ela seria de 64% (RUSU *et al.*, 2011). O processo genérico de produção de um ingrediente biofarmacêutico compreende as diversas etapas *upstream* e *downstream* para a obtenção do insumo farmacêutico ativo (IFA), a as atividades de processamento final, que compreendem a formulação (adição de estabilizadores, conservantes, etc), o acondicionamento em embalagem primária (frasco, blister, bisnaga, etc.), concluindo com a rotulagem e embalagem.

Como a proposta desse trabalho é analisar o fenômeno de desverticalização em atividades do ciclo de produção realizadas em larga escala, focaremos nos processos realizados em escalas de produção industrial, ou seja, desde a etapa de *Scale-Up* (escalonamento) de um determinado processo/produto, passando pela fabricação do

Insumo Farmacêutico Ativo (IFA), chegando até as etapas de Processamento Final. Geralmente, na indústria biofarmacêutica o escalonamento dos processos ocorre entre as fases II e III dos ensaios clínicos. Enquanto os lotes utilizados para a fase II de estudos clínicos ainda são produzidos em escala piloto, aqueles destinados à fase III necessitam de produção em escala industrial (a mesma que será utilizada para fabricação dos lotes para comercialização pós-registro). A produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III em condições similares às aquelas que serão utilizadas para obtenção de lotes comerciais é requisito fundamental para o registro de um novo biomedicamento.

O *scale-up* (escalonamento de produção) diz respeito à transferência dos processos desenvolvidos em escala de bancada para a fabricação em larga escala (industrial ou de comercialização). O *scale-up* pode representar também a partida ou operação de uma determinada unidade de produção industrial, cujos procedimentos e desenhos estejam baseados em experimentação e demonstrações realizados em escalas menores, de bancada ou escalas piloto. Em se tratando de transferência de escala em indústrias biofarmacêuticas, existe a possibilidade da ocorrência de imprevistos e problemas, uma vez que nem sempre as condições obtidas em escala de bancada serão reproduzidas fidedignamente na etapa industrial (OGAWA *et al.*, 1994).

As melhorias nos processos de obtenção de um determinado produto geralmente ocorrem nas etapas de pesquisa experimental, bancada laboratorial e na produção em plantas-piloto. Ao atingir os níveis de produção em escala industrial, a tecnologia dos processos de obtenção já deve estar exaustivamente testada, definida e bem estabelecida. Por muitas ocasiões, para a fabricação e o registro de produtos, é necessária a construção de plantas industriais novas (MADEIRA, 2013). Segundo SWARBRICK & BOYLAN (2007), as plantas piloto são utilizadas para reduzir o risco associado à operação ou construção de plantas de processamento em grandes dimensões. Em geral, são substancialmente mais baratas do que as plantas em escala industrial. Além disso, nesta escala de trabalho, considerada fundamental para o desenvolvimento de um determinado produto, as alterações no processo podem ser realizadas antes que uma dada planta industrial seja efetivamente projetada ou construída (em caso dessa necessidade). As plantas-pilotos em condições de BPF (Boas Práticas de Fabricação) são também utilizadas para realização dos lotes para ensaios pré-clínicos e clínicos de fases I e II, sendo consideradas fundamentais durante a fase inicial da relação entre o produto desenvolvido em escala de bancada e as suas

perspectivas de reprodução em escala industrial. Significa produzir em quantidade suficiente para a realização da prova de conceito, em uma etapa que geralmente antecede a produção industrial para o mercado.

Outro ponto importante é que na maioria dos projetos realizados em plantas-pilotos acontece mudanças significativas ao longo do seu percurso até o mercado. Ter o controle sobre essas mudanças, bem como um plano de ações para acompanhar e replanear o inesperado, é garantia de sucesso no desenvolvimento de qualquer produto (JACK & DOLHERT, 2009). Depois que os dados são coletados a partir da operação de uma planta piloto, uma melhor avaliação da necessidade ou não por exemplo da construção de uma planta industrial pode ser realizada de maneira mais confiável. Normalmente, é a partir dos resultados da fabricação em escala piloto que algumas organizações decidem investir ou não em determinados produtos, uma vez que em estágios preliminares o risco de insucesso é muito grande. O estudo da contratação de empresas externas (CMOs) prestadoras de serviço para realizar a produção dos lotes para ensaios clínicos pode ser uma boa opção para mitigação de riscos.

Alternativamente, uma planta de demonstração, que é maior do que uma planta piloto e geralmente menor do que planta industrial pode ser utilizada para demonstrar a viabilidade comercial do processo (LACHMAN *et al.*, 1986). Conforme descrito por SCHEESLEY *et al.* (2012), REID *et al.* (2012) e MDIC (2012), a escala de demonstração tem como premissa operar os equipamentos por períodos de tempo prolongados, para provar a estabilidade operacional, além de propiciar a possibilidade de treinamento e capacitação técnica dos colaboradores no processo fabril. O projeto em escala de demonstração, para um processo contínuo, se assemelha ao de uma futura planta comercial onde o objetivo é estudar o desempenho e o tempo de vida do produto por um longo período, gerando quantidades significativas do mesmo para testes de mercado.

Na indústria de vacinas e biofármacos, já ter o processo definido é fundamental para o sucesso da produção dos lotes para os ensaios clínicos de fase III. Como já colocado, os lotes a serem produzidos para essa etapa já devem ser realizados na mesma escala e com o mesmo processo daqueles lotes que serão produzidos para comercialização. Isso não significa que devam ser produzidos necessariamente na mesma área em que serão produzidos para comercialização, porém a estratégia para escalonamento do produto precisa ser planejada já durante a produção para os ensaios

clínicos de fase I e II. Cabe ressaltar que, apesar dos dados científicos estarem disponíveis desde os ensaios pré-clínicos, é sempre complicado e arriscado prever o comportamento dos processos biológicos durante as etapas de produção (KRACK, 2013). Por esses motivos, diversas empresas de biotecnologia têm optado por terceirizar as etapas de produção dos lotes para ensaios clínicos, contratando ou firmando parcerias com as empresas que oferecem esse tipo de serviço (CMOs).

Para um novo produto fabricado em escala industrial, são necessárias semanas ou meses até que a produtividade, a capacidade, a qualidade, os rendimentos e outras medidas de desempenho alcancem os níveis projetados de longo prazo. Isto vale para produtos em geral, com a ressalva de que, para produtos farmacêuticos (incluindo os advindos de processos biotecnológicos), os atributos críticos de qualidade – especificações de produto conforme seu registro – devem ser atingidos para que o lote possa ser liberado para comercialização. Esse período é normalmente chamado de *ramp-up* e ocorre por duas questões principais. Primeiro, com a familiarização do processo pelos operadores, eles baixam a curva de aprendizado – tornando-se mais eficientes em conduzir as tarefas operacionais necessárias. Segundo porque é durante o período inicial de produção que muitos problemas de processo são identificados e solucionados. O desenvolvimento eficiente (incluindo o *scale-up*) e contínuo de processo antes do lançamento comercial pode contribuir para uma *ramp-up* suave e rápida por algumas razões. Primeiro porque quanto mais rápida uma empresa expandir a produção sem a adição de capital, mais rápido pode-se gerar o retorno de vendas e recuperar os investimentos de desenvolvimentos. Outra questão, de cunho estratégico, é que quanto mais rápida e mais eficiente uma empresa aumentar sua produção, mais rapidamente conseguirá penetrar no mercado, obter aceitação do produto e acumular experiência em produção de altos volumes (HAYES, 2008).

No caso das indústrias biofarmacêuticas, quando os ensaios clínicos de fase III são concluídos e o registro do produto é autorizado pelos órgãos regulatórios correspondentes, inicia-se a produção em escala industrial para comercialização. O processo de fabricação comercial é definido geralmente ao fim da fase de testes piloto, com base no conhecimento adquirido durante o desenvolvimento e aumento sucessivo da escala de atividades. Neste estágio, o processo de concepção é avaliado para verificação se os produtos e processos são reprodutíveis e passíveis de fabricação comercial (FDA, 2011). A aplicação de tecnologias desenvolvidas em laboratório para

produção comercial pode requerer o escalonamento de bancada (de 100 mL a 1L) para uma escala comercial de até 10.000 vezes, o que pode oferecer uma série de riscos associados à operação dos equipamentos e outras questões de natureza tecnológica. A produção comercial contempla o planejamento, a aquisição e o controle de insumos e materiais em maior quantidade, o uso de instalações mais amplas e com certificações de BPF, a presença de utilidades e equipamentos com capacidade maiores, profissionais treinados e habilitados para a produção propriamente dita, além de um rigoroso controle de qualidade para liberação dos lotes produzidos (ICH, 2008).

Pode-se afirmar que a produção de medicamentos a partir de processos biológicos vai requerer uma série de competências técnicas e fundamentais (organizacionais). O principal desafio para as empresas atuantes nesse setor pode ser reunir todas essas competências, dado que nem sempre as mesmas podem estar ao seu alcance imediato. Desse ponto decorre a necessidade, em muitas ocasiões, do estabelecimento de parcerias estratégicas com universidades, centro de pesquisas e outras organizações atuantes no setor. A aquisição de competências a partir dessas parcerias pode ser uma boa solução para suprir as necessidades ou impulsionar a absorção de competências que resultem em vantagens competitivas para as organizações envolvidas.

Os itens a seguir descrevem as principais competências necessárias para a produção de biomedicamentos em organizações do setor. As competências fundamentais seriam as competências básicas (estruturais e/ou organizacionais) sem as quais o processo produtivo não poderia se estabelecer. Já competências de produção seriam os conhecimentos técnicos necessários para a fabricação biomedicamentos, considerando as suas diversas e complexas atividades envolvidas (FERMAM, 2010).

3.3.2 Principais competências fundamentais requeridas

A produção de medicamentos biológicos envolve etapas minuciosamente controladas, estando certamente entre os processos produtivos mais regulados dentre todas as áreas. Para a obtenção de registro de comercialização para uma determinada droga, o produtor deve demonstrar às autoridades regulatórias que, além do medicamento ser seguro e eficaz, todos os processos realizados nas plantas de produção contemplam os mais altos padrões de qualidade e segurança. Para isso, de acordo com Walsh (2003) alguns elementos contribuem. São eles os seguintes: a) *design e layout* da

planta produtiva; b) matérias-primas utilizadas no processo produtivo; c) o próprio processo produtivo; d) um sistema regulatório que garanta o estabelecimento e a manutenção dos padrões regulatórios requeridos para as atividades produtivas.

a) Instalações Fabris

O *design* e o *layout* de plantas farmacêuticas são temas centrais quando o assunto é a fabricação de medicamentos seguros e eficazes. Alguns elementos de design e operação de plantas industriais farmacêuticas são específicos para essa área, sobretudo no que diz respeito à fabricação de medicamentos obtidos em OGMs (Organismos Geneticamente Modificados), microorganismos infecciosos, produtos injetáveis ou parenterais. A incorporação desses elementos específicos é obrigatória e deve seguir os guias de Boas Práticas de Fabricação (BPF) que contemplam todos os requisitos necessários de infraestrutura, processos, controles de qualidade e higiene necessários para a produção de biofarmacêuticos (FERMAM, 2010). As exigências são rigorosas e as instalações devem apresentar um alto padrão de limpeza, com todo o ar respirado sendo constantemente monitorado e permanentemente filtrado. Quanto aos materiais construtivos, estes necessitam apresentar superfícies não rugosas para que não acumulem partículas viáveis e nem poeira nas áreas produtivas, constituídas pelas chamadas salas limpas ou classificadas.

Os custos embutidos na maioria das operações fabris utilizadas nessa área são os associados à operação de uma instalação abaixo de sua capacidade total. Os recursos investidos em serviços, com capacitação para praticamente todos os funcionários, e os investimentos realizados nas utilidades das instalações, podem representar custos operacionais fixos que não são retornados caso a fábrica seja operada com capacidade abaixo do total. Como a maioria das empresas biofarmacêuticas geralmente não tem um *'pipeline'* de produtos com profundidade suficiente para assegurar a instalação operando próximo a 100% da capacidade, a terceirização pode representar uma decisão mais interessante e menos custosa do que a fabricação *in-house* de produtos individuais, mesmo quando a margem de lucro é compartilhada com o fabricante terceirizado. Outra opção seria ocupar a capacidade ociosa com produtos de outras empresas, operando nesse caso como uma empresa *CMO*. Por sua vez, para o fornecedor do serviço é interessante firmar contratos com múltiplos clientes, sobretudo para manter a fábrica operando sempre próxima a sua capacidade. Considerando esse cenário, a terceirização

dos serviços de produção em plantas BPFs tem sido uma alternativa extremamente viável ao desenvolvimento, produção, construção, e financiamento de novas instalações por muitas companhias biofarmacêuticas.

b) Salas Limpas

As salas limpas são áreas no interior de plantas biofarmacêuticas com ambiente rigorosamente controlado destinado às etapas mais críticas dos processos de fabricação de biomedicamentos injetáveis e/ou estéreis. Essas salas são projetadas para atender aos mais altos padrões de pureza do ar, dificultando a presença de possíveis contaminantes no ambiente e por consequência no produto. Esses contaminantes podem ser provenientes do próprio ambiente, de pessoal (deve estar devidamente paramentado para operar nessas áreas), de equipamentos (devem passar permanentemente por rigorosos processos de limpeza), dentre outros meios (FERMAM, 2010).

Geralmente, as salas limpas atendem aos seguintes requisitos (MACIEL, 2009):

- Proteção de processos e/ou produtos contra efeitos deletérios causados por contaminações carregadas pelo ar;
- Proteção do pessoal de trabalho contra riscos de processos prejudiciais à saúde, oriundo de contaminações carregadas pelo ar.
- Purificação e distribuição de fluidos de processo (gases como nitrogênio e argônio, água purificada ou para injeção);
- Atender às exigências para tornar a tecnologia de produção e os equipamentos de processamento compatíveis com os requisitos de controle de contaminação;

As salas limpas são arquitetadas para permitir um controle restrito ao acesso de todo o conteúdo necessário para a operação em seu interior, tais como pessoal, equipamentos, materiais e até mesmo o ar que passa por filtros absolutos de alta eficiência do tipo HEPA. O termo HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) se tornou marca registrada e um termo genérico para reter partículas minúsculas obtendo uma eficiência de filtragem de aproximadamente 99,97%. Os filtros HEPA estão disponíveis em uma ampla variedade de tamanhos, formatos e normalmente são produzidos com fibras artificiais de celulose ou sintéticas. O processo de filtragem do ar usado em unidades de tratamento atmosférico das salas limpas requer obrigatoriamente três tipos de filtros: grossos, finos e absolutos. Onde os filtros grossos e finos retêm a poeira e

partículas maiores, deixando para o absoluto (HEPA) as menores partículas. Os filtros HEPA exigem compressão mais elevada que os filtros grossos e finos (MACIEL, 2009).

Assim sendo, o ar proveniente do ambiente externo é bombeado de forma unidirecional e, em algumas ocasiões recirculado no interior das salas limpas através dos filtros. Geralmente, o ar entra na sala por um movimento constante para baixo denominado varredura, e em seguida sai por exaustores localizados próximos ao piso. O ar retirado pode sair diretamente para o ambiente externo ou retornar pelas laterais da sala aos filtros promovendo um movimento de recirculação/reaproveitamento de ar e limpeza permanente (FERMAM, 2010).

Outros elementos além da presença de filtros HEPA são igualmente necessários. Como já citado no item anterior, os materiais de construção utilizados devem minimizar o acúmulo de sujeira e microorganismos o interior da área e facilitar os procedimentos de limpeza. Uma fonte importante de contaminação são os operadores de sala limpa. Os seres humanos respiram, expirando e inspirando um número expressivo de partículas. Durante a expiração, além do vapor d'água também são detectadas milhares de partículas provenientes das mucosas do pulmão, garganta, boca e narinas, bem como partículas microscópicas de resíduos alimentares. Além disso, o ser humano é hospedeiro de um mundo microscópico residual na sua superfície (MACIEL, 2009).

Por estes motivos, os operadores devem ser certificados periodicamente, quanto aos movimentos e aos procedimentos realizados no interior da área. Estes procedimentos incluem a vestimenta de roupas protetoras apropriadas para a operação no interior das salas limpas, onde é recomendado que um número mínimo de operadores esteja presente durante os processos.

c) Geração de Águas Purificadas e Águas para Injetáveis

A água é tida como insumo essencial e indispensável na maioria dos processos produtivos. Na indústria biofarmacêutica, é usada em utilidades, na produção de vapor industrial, como água de torres de resfriamento e água gelada, como águas de processo (purificada e para injetáveis) bem como para a produção de vapor puro, utilizado nos processos de esterilização, além dos usos sanitários e de manutenção paisagística. As exigências das agências em relação aos fármacos e imunobiológicos são rigorosas, especialmente quando tratam de produtos injetáveis, exigindo um alto grau de pureza da

água para evitar contaminação e conseqüentes reações adversas do sistema imunológico que podem, em casos extremos, levar a óbito (CUNHA, 2013).

O processo de purificação da água para uso farmacêutico é baseado na eliminação de impurezas físico-químicas, biológicas e microbianas até se obterem níveis pré-estabelecidos em compêndios oficiais aprovados pelas autoridades sanitárias. O controle da contaminação da água para uso farmacêutico é fundamental, uma vez que a água tem grande susceptibilidade para agregar compostos diversos e para sofrer recontaminação, mesmo após a etapa de purificação. O controle de qualidade microbiológico é prioridade, uma vez que alguns tipos de microrganismos podem se proliferar nos componentes dos sistemas de tratamento e de distribuição da água. Portanto, é importante minimizar a contaminação microbiológica por meio de tecnologias e ações apropriadas (ANVISA, 2013).

A tecnologia a ser empregada na purificação depende do tipo de água que se pretende obter. A geração da água purificada e da água para injetáveis (WFI - *Water for Injection*) é realizada a partir da água potável. De uma forma genérica, pode-se dizer que os métodos mais comuns e confiáveis para obtenção de água purificada (AP ou PW) são a troca iônica, a osmose reversa e a ultrafiltração. Para obtenção de água para injetáveis (API ou WFI) utiliza-se também o processo de destilação ou outro método de tecnologia igual ou superior a esta. Como as BPFs são dinâmicas e estão em constante evolução, é importante que as indústrias farmacêuticas sempre busquem melhorias nos processos de purificação da água, com o intuito de reduzir os riscos de contaminação (ANVISA, 2013).

Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, as válvulas e armações, os lacres, os diafragmas e os instrumentos, devem ser selecionados para atender a requisitos básicos de resistência à corrosão, compatibilidade, prevenção de vazamento, acabamento liso, dentre outros. Alguns materiais considerados elementos sanitários próprios para um sistema de purificação de água são o aço inox 316L (baixo teor de carbono) e o fluoreto de polivilideno (PVDF) (ANVISA, 2013).

A água potável é considerada o ponto de partida para qualquer processo de purificação de água para fins farmacêuticos. É empregada normalmente, nas etapas iniciais de procedimentos de limpeza e como fonte de obtenção de água de mais alto

grau de pureza, também podendo ser utilizada, na climatização térmica de alguns aparatos e na síntese de ingredientes intermediários (CUNHA, 2013).

O método escolhido de purificação da água, ou seja, a sequência de etapas de purificação deve ser adequada à qualidade da água exigida. Há diferentes tecnologias que podem ser empregadas para a produção de águas purificadas (AP). Geralmente a AP é produzida através de deionizadores, osmose reversa, ultrafiltração e/ou eletrodeionização. Contudo, o mais comum é uma combinação dessas tecnologias para atender aos limites especificados. A deionização e a eletrodeionização contínua são tecnologias eficazes para a remoção de sais inorgânicos dissolvidos. Os sistemas de deionização, também conhecidos como sistemas de deionização convencional, produzem água deionizada de uso rotineiro, por meio de resinas de troca iônica específicas para cátions e para ânions. Essas resinas são polímeros orgânicos, geralmente sulfonados, na forma de pequenas partículas. As resinas catiônicas capturam íons, liberando o íon H^+ na água, já as aniônicas liberam OH^- . Esses processos são regeneráveis, respectivamente, com ácidos e bases. Essa tecnologia isolada não produz água de alta pureza, pois o processo libera pequenos fragmentos da resina, facilita o crescimento microbiano e promove baixa remoção de resíduos orgânicos. A técnica mais empregada como etapa final de tratamento para a produção da AP é a osmose reversa, pois ela é capaz de reduzir consideravelmente o risco de contaminação microbiana da água, além de ser de fácil operação e manutenção. A ultrafiltração e a destilação também podem ser utilizadas para este propósito (ANVISA, 2013).

A AP é geralmente empregada como excipiente na produção de formas farmacêuticas não parenterais e em formulações magistrais, desde que não haja nenhuma recomendação de pureza superior no seu uso ou que não necessite ser apirogênica, sendo também utilizada na lavagem de materiais, preparo de soluções reagentes, meios de cultura, tampões, diluições diversas, microbiologia em geral, análises clínicas, dentre outras aplicações diversas (CUNHA, 2013).

A água para injetáveis (API ou WI) é geralmente utilizada como excipiente na preparação de produtos farmacêuticos parenterais de pequeno e grande volume, na produção de princípios ativos de uso parenteral, de produtos estéreis, injetáveis como vacinas e alguns fármacos e produtos que necessitem do controle de endotoxinas, assim como em limpeza e preparação de processos, equipamentos e componentes que entram em contato com formas parenterais (CUNHA, 2013).

No planejamento de construção de um sistema de produção de água para injetáveis devem ser considerados alguns aspectos, tais como:

- Tecnologia apropriada envolvida no processo;
- Qualidade da água de alimentação;
- Especificação exigida de qualidade da água;
- Tamanho apropriado do gerador de água, a fim de evitar frequentes reinícios e paradas do sistema;
- Funções de descarga e esvaziamento.

Algumas farmacopéias prescrevem ou limitam o estágio final de purificação na produção de água para injetável. A destilação é a técnica preferida, uma vez que é considerada uma técnica mais robusta, devido à mudança de fase da água, e em alguns casos, por causa do equipamento que é operado em temperaturas muito elevadas (ANVISA, 2013).

A água da rede pública de abastecimento pode conter contaminantes, tais como cloretos e substâncias orgânicas voláteis. Pelo fato desses contaminantes possuírem um tamanho físico menor do que a água, as membranas semipermeáveis usadas na osmose reversa não são capazes de retê-los. Além disso, não existem atualmente métodos eficazes de identificação de todos os possíveis contaminantes tóxicos presentes na água. O aparelho de osmose reversa, se utilizado na produção de API, deve ser validado de forma a garantir que a qualidade da água produzida seja equivalente à preparada por destilação (ANVISA, 2013).

O sistema de armazenamento e distribuição de AP e API deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento em linha e em laboratório, para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida. A capacidade do tanque de armazenamento deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falhas dos equipamentos de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração. A distribuição de AP e de API deve ser realizada comanel de circulação contínua, uma vez que um sistema de água semanel de recirculação pode ser considerado basicamente um “ponto-morto”. O equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo

para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência (ANVISA, 2013).

É importante adotar mecanismos de controle microbiano e sanitização dos sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos permanecem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água. A manutenção de um fluxo de circulação turbulento no sistema de distribuição de água reduz a probabilidade de formação de biofilmes. Desta forma, os sistemas devem promover constante recirculação da água. Considerando a relevância do fluxo de água para controle da carga microbiana, este parâmetro deve ser monitorado constantemente (ANVISA, 2013).

A temperatura do sistema é um parâmetro de extrema importância a ser considerada no projeto. É reconhecido que sistemas mantidos aquecidos em temperaturas entre 65 a 80°C são autossanitizantes e, portanto, menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas que são mantidos em temperaturas mais baixas. Por serem considerados autossanitizantes, sistemas bem projetados e mantidos em temperaturas elevadas normalmente dispensam a sanitização química frequente. Em sistemas mantidos em altas temperaturas, agentes químicos são utilizados mais com o propósito de limpeza, durante as paradas de fábrica (ANVISA, 2013).

Todos os sistemas de água para uso farmacêutico apresentam impacto direto na segurança de medicamentos e, portanto devem ser qualificados. As qualificações (de instalação, operação e desempenho) devem seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico. As técnicas de sanitização ou esterilização devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação (ANVISA, 2013).

d) Sistema de Gestão e Garantia da Qualidade

Partindo do conceito de que a garantia da qualidade é uma função da empresa representada por um departamento independente, tendo como finalidade confirmar se todas as atividades estão sendo conduzidas da forma exigida pelas autoridades

regulatórias, a mesma pode ser vista como a “representante” do cliente na empresa, confirmando que todas as ações requeridas para o atendimento às necessidades dos clientes estão sendo conduzidas de forma completa (FERREIRA, 2004).

A garantia da qualidade é uma função interdepartamental, que para sua adequada funcionalidade, exige a participação e integração de todos os setores técnicos e administrativos de uma empresa. A garantia da qualidade é um processo sistemático de verificação para certificar que a inspeção da qualidade e as operações de controle da qualidade estão sendo conduzidas de forma correta, e, por outro lado, verificar se os setores de desenvolvimento e produção estão trabalhando no sentido de manter o nível de qualidade exigido. É também importante para a garantia da qualidade que a alta administração da empresa seja devidamente informada das atividades e dos resultados da inspeção da qualidade e das operações de controle da qualidade (rotina) (FERREIRA, 2004).

A gestão estratégica da Qualidade corresponde a uma visão que se insere no planejamento estratégico das organizações, pois tanto é uma necessidade nos processos industriais e de serviços mais modernos, como um fator de competitividade intrínseco da indústria biofarmacêutica mundial. Esse setor é extremamente relevante para a economia e, principalmente, para as políticas de saúde. A natureza crítica de seu produto final (medicamento) é regulamentada por normas próprias, que são obrigatórias para a indústria farmacêutica e estão inseridas detalhadamente nos guias que constituem as Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo adotadas pela maioria dos países. Neste cenário, a multiplicidade de itens concernentes ao aspecto básico do conceito da qualidade é bem evidente. A meta da Gestão/Garantia da Qualidade nesse contexto é simples: focalizar toda a atividade produtiva para o atendimento ao consumidor (FERREIRA, 2004).

Todos os aspectos para produção de biomedicamentos devem estar de acordo com rigorosos padrões de qualidade que assegurem uma fabricação consistente, segura e eficaz do produto. Os produtores devem estar preparados e capacitados para atender todas as normas estabelecidas para os processos de fabricação. As autoridades regulatórias têm a responsabilidade de inspecionar e fiscalizar continuamente o cumprimento das BPFs nas empresas produtoras, sendo facultado a elas o direito de garantir/renovar ou recusar/revogar a licença para fabricação de um determinado produto. Vale ressaltar que diferentes manuais de BPF podem ser mais específicos e

rigorosos dependendo do tipo de produto fabricado. As normas de BPF para os produtos de natureza biológica tendem a serem mais exigentes por consequência das características dos processos que muitas vezes incluem, por exemplo, a presença de OGMs (FERMAM, 2010).

e) Técnicas Analíticas

As últimas décadas do século XVIII presenciaram avanços extraordinários que propiciaram o surgimento da química moderna. Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794), com a publicação de seu *Traité Elementaire de Chimie* (1789), tornou-se o principal protagonista da época de uma nova conceituação sobre como encarar os fenômenos químicos. A partir de suas concepções qualitativas e quantitativas, a investigação química rapidamente tornou-se um ofício rigorosamente científico, com linguagem e metodologia próprias. Porém, somente um século mais tarde, na década de 1940, com o surgimento do espectrômetro UV-visível, houve o início da padronização das técnicas analíticas e da difusão comercial da instrumentação analítica. Desde então, a química analítica instrumental, principalmente nos campos da espectrometria e espectroscopia evoluiu significativamente, aumentando as possibilidades analíticas em níveis de sensibilidade e seletividade impensáveis anos antes (PEREIRA, 2005).

Os recentes avanços nas técnicas analíticas foram capazes de colocar em prática as complexas rotinas de análises procedidas nos laboratórios biofarmacêuticos, utilizadas para testes de suma importância efetuados principalmente nos produtos intermediários e no produto final. Basicamente, as análises devem contemplar a determinação da potência e eficácia do biomedicamento e a ausência de contaminantes que possam comprometer a pureza e segurança do produto final (FERMAM, 2010).

Uma das técnicas analíticas que ganhou extrema importância no elenco disponível para a indústria farmacêutica foi a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) acoplada à espectrometria de massas. As características ideais em um detector para qualquer sistema cromatográfico seriam um sistema com alta sensibilidade, assim como alta seletividade, boa resposta a um grande número de classes de compostos, elevada habilidade na detecção de misturas complexas e a possibilidade de utilização do equipamento também em análises quantitativas. Todas essas características são encontradas no detector por espectrometria de massas (PEREIRA, 2005). Atualmente, diversos métodos cromatográficos são encontrados, com padrões de resolução cada vez

melhores, compondo um arsenal de ferramentas analíticas que torna possível a detecção e a produção de proteínas com graus de pureza entre 97 e 99%, imprescindíveis para um medicamento biológico acabado (WALSH, 2003).

O desenvolvimento de técnicas de ionização à pressão atmosférica, tais como a ionização química à pressão atmosférica ("APCI") e a ionização por eletronebulização ("electrospray, ESI") possibilitaram a união viável e efetiva de duas poderosas ferramentas analíticas, a espectrometria de massas (EM) com a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), tornando-as um método (CLAE-EM) robusto e aplicável a uma grande variedade de matrizes. E mais recentemente com o surgimento dos primeiros equipamentos comerciais com sistema de fotoionização, a técnica CLAE-EM tornou-se uma ferramenta analítica universal capaz de analisar desde componentes de baixa massa molecular como aminoácidos até proteínas (PEREIRA, 2005).

Em relação à potência do produto, diversas abordagens podem ser utilizadas para determiná-las. Os bioensaios são os de maior relevância, já que avaliam diretamente a atividade biológica dos biomedicamentos. Esses ensaios envolvem a aplicação de uma quantidade conhecida da substância a ser testada em um sistema biológico que responde de alguma forma a esse estímulo gerado. Por sua vez, a resposta é dosada quantitativamente, permitindo atribuir à substância testada um valor de atividade biológica. Os ensaios são de natureza comparativa, exigindo uma avaliação paralela contra um padrão preparado previamente. Internacionalmente, estes padrões para biomedicamentos estão disponíveis nas farmacopéias e na OMS. Diversos outros ensaios estão disponíveis e também são amplamente utilizados nos dias de hoje, como os ensaios enzimáticos, os imunoensaios, os radioimunoensaios, dentre outros. A dinâmica de evolução das técnicas analíticas é extremamente veloz no que se refere ao setor biofarmacêutico (FERMAM, 2010).

f) Estudos de Validação

A validação pode ser definida como “o ato de provar que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema conduz aos resultados esperados” (WALSH, 2007). Já segundo a ANVISA, a validação é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados (RDC número 134 de

13 de Julho de 2001). Os estudos de validação constituem um dos pilares fundamentais no atendimento aos guias de BPF aplicado à produção de biomedicamentos.

Todos os procedimentos utilizados para validação devem ser detalhadamente planejados e minuciosamente documentados em formato impresso e arquivados devidamente na planta de produção (de preferência com *back up* em arquivo eletrônico também). Como parte integrante dos roteiros de inspeção nas instalações de fabricação, as autoridades regulatórias provavelmente solicitarão uma amostra desses registros para garantir a produção em conformidade com as normas de BPF.

Convém ressaltar também que, dado o alto grau de sistematização do maquinário utilizado nos processos biológicos (incluindo os mais críticos), é importante que os planos de validação contemplem também a parte computacional (principalmente os *softwares*) que sustenta as etapas produtivas. Logo, os estudos de validação devem abranger todos os aspectos da produção de biomedicamentos. Um Plano Mestre de Validação deve ser traçado periodicamente (as empresas geralmente o fazem anualmente) onde estejam contempladas todas as validações programadas para aquele período em intervalos de tempo estabelecidos de acordo com a criticidade (por exemplo, diária, semanal ou mensal). O objetivo desses estudos é prevenir e corrigir falhas iminentes que possam ocorrer em procedimentos, processos, equipamentos, materiais, atividades ou sistemas.

Outros procedimentos que exigem estudos de validação são os de limpeza, esterilização, descontaminação e santinização que geralmente são utilizados para itens específicos em áreas de processamento controladas e/ou salas limpas. A remoção de microorganismos normalmente é a principal meta que esses procedimentos devem ser capazes de atingir. Tais procedimentos devem ser avaliados pelo monitoramento dos níveis de carga microbiana antes e depois da aplicação de técnicas ou procedimentos de assepsia, desinfecção, esterilização ou descontaminação empregada (FERMAM, 2010).

O objetivo é que os estudos de validação permitam a um dado fabricante assegurar que um método, procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema está funcionando como realmente deve funcionar e desempenhando o papel ao qual ele se propõe a realizar. Dessa maneira, o produtor consegue garantir às agências regulatórias que seus processos são reprodutíveis e consistentes.

g) Ensaios Clínicos e Pré-Clínicos

Conforme abordado no item anterior a este (3.3.1) sobre o ciclo de vida dos produtos biofarmacêuticos, para obter o registro e a autorização para comercialização de um dado biomedicamento, sua segurança, eficácia e qualidade devem ser devidamente comprovadas. Essa comprovação é realizada e obtida através dos ensaios clínicos e pré-clínicos. Para registro nos órgãos regulatórios competentes, os biomedicamentos seguem etapas de ensaios clínicos e pré-clínicos parecidas aos de natureza farmoquímica, com algumas particularidades e especificidades oriundas dos processos biológicos.

3.3.3 - Principais competências de produção requeridas

As tecnologias utilizadas para produção de biomedicamentos são bastante variadas, sobretudo pela diversidade dos processos empregados, pela existência de classes terapêuticas distintas e pela variedade de compostos com características moleculares diferentes envolvidos e concebidos nos processos produtivos (como por exemplo, proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos, dentre outros). Nos itens 3.3.3.1 e 3.3.3.2 serão abordadas em linhas gerais as tecnologias clássicas que são empregadas para a produção de biofármacos e vacinas, respectivamente.

3.3.3.1 Produção de biofármacos (proteínas terapêuticas recombinantes)

As proteínas terapêuticas podem ser divididas em alguns grupos distintos de acordo com suas características. As principais são as seguintes: citocinas, fatores de crescimento, hormônios, enzimas, fatores de coagulação sanguínea e anticorpos monoclonais. Em sua maioria, trata-se de proteínas com estruturas complexas, produzidas através da tecnologia do DNA recombinante. Essa tecnologia é utilizada como um importante mecanismo de inserção gênica em células procariontes ou eucariontes, objetivando a produção das proteínas recombinantes desejadas em larga escala. A grande maioria dessas proteínas não é produzida nas células que possuem originalmente o gene, geralmente por dificuldades de indução da expressão delas ou pelo rendimento da produção ser muito baixo.

Em linhas gerais, pela tecnologia do DNA recombinante é possível atualmente fragmentar o DNA de um determinado microorganismo em pontos específicos utilizando enzimas de restrições conhecidas como endonucleases (processo de clivagem), isolar seletivamente o segmento de interesse, unir esse segmento a outro

DNA que servirá como portador (vetor) e, finalmente, introduzir a molécula de DNA resultante dessa união em outro organismo conhecido como hospedeiro ou sistema de expressão (procedimento de transformação genética) (MADEIRA, 2013). Essa tecnologia é conhecida também como clonagem e faz parte da etapa de desenvolvimento do banco de células, onde a célula hospedeira contendo o vetor geneticamente modificado é multiplicada sucessivamente (Figura 12). As células modificadas geradas irão compor um banco de células apto a ser utilizado nas etapas de *upstream* (propagação celular em bioreatores) e *downstream* (purificação) para obtenção da proteína alvo (Insumo Farmacêutico Ativo).

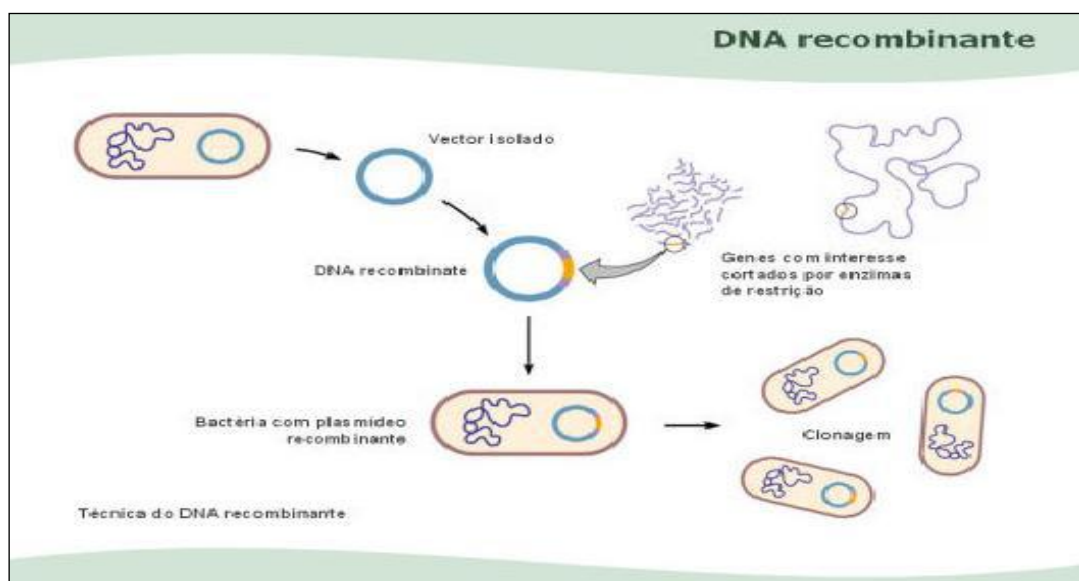


Figura 12: Tecnologia do DNA recombinante resumida com utilização de sistema de expressão bacteriano

Fonte: PIRES (2015)

Atualmente a produção de proteínas terapêuticas pode ser dividida em dois grandes segmentos: o das proteínas que não realizam alterações pós-traducionais (consideradas minoria) e aquelas que requerem modificações pós-traducionais (geralmente N-glicosilação) para conferir uma completa atividade biológica à proteína e consequentemente possibilitar a sua utilização como um biofármaco eficaz (MORAES *et al.*, 2008).

Em relação ao primeiro segmento, as proteínas não glicosiladas são expressas em organismos geralmente conhecidos, tais como *Escherichia coli* ou na levedura *Saccharomyces cerevisiae*, utilizados, por exemplo, para produção de insulina em ambos os sistemas (medicamento *Humulin* na *E.coli* e *Novolog* na *S. cerevisiae*) (GERNGROSS, 2004).

Em relação às proteínas que devem sofrer modificações pós-traducionais, a glicosilação é a forma mais conhecida e que requer um número extenso de etapas no processamento, o qual é realizado no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi. Essa modificação é realizada pelas células eucariontes em um processo tecnológico amplamente utilizado atualmente para a produção de biofármacos (proteínas terapêuticas). As células que melhor apresentam essa capacidade metabólica são as de mamíferos. Em particular, as linhagens de células de rim de *hamster* neonato (BHK – *baby hamster kidney cells*) e células de ovário de *hamster* chinês (CHO – *chinese hamster ovary cells*) se tornaram as células hospedeiras preferidas na indústria biofarmacêutica, uma vez que os padrões de glicosilação característicos dessas células são similares aos padrões humanos equivalentes, além de serem consideradas seguras, visto que muitos dos principais vírus que causam doenças em seres humanos não conseguem nelas se replicar (BUTLER, 2008). Essas células são atualmente bem caracterizadas, se constituindo na base das tecnologias maduras para a produção de proteínas recombinantes terapêuticas e de diagnóstico (MADEIRA, 2013).

A produção de biofármacos deve ser bem definida devido à complexidade estrutural das proteínas terapêuticas geradas. Existe um grande número de outras possíveis modificações pós-traducionais de proteínas que podem ser caracterizadas, tais como a adição ou remoção de pequenos resíduos orgânicos. Um exemplo é o processo de peguilação onde ocorre a adição de grupos de polietileno glicol (PEG) que representa modificações químicas adicionais feitas à síntese de uma proteína terapêutica objetivando modular a liberação e disponibilidade do produto no organismo. Isso pode ser importante para a integridade estrutural da proteína e deve ser monitorado minuciosamente em um bioprocessamento desenvolvido para a produção de um biofármaco. Esse mecanismo é empregado, por exemplo, para produção do Interferon Peguilado (MADEIRA, 2013).

O avanço das pesquisas com desenhos de modernos vetores de expressão e com linhagens celulares cada vez mais específicas, têm resultado em quantidades crescentes na produção de proteínas recombinantes, possibilitando um maior rendimento do produto. Além disso, os progressos obtidos na composição do meio de cultivo e nos controles de processos culminaram no aumento dos níveis de produção das proteínas heterólogas, com a diminuição significativamente dos custos para a obtenção do produto (BOLLATI-FOGOLÍN e COMINI, 2008).

– Sistemas de Expressão

Todo sistema de expressão é composto por um hospedeiro e um vetor de expressão. O vetor é definido como uma molécula de DNA ou RNA, manipulada para carrear em sua estrutura uma molécula de DNA ou RNA exógeno. O vetor, uma vez introduzido em uma célula hospedeira, resulta na produção de proteínas (processo de expressão gênica) ou simplesmente de DNA (amplificação, replicação) (MADEIRA, 2013). A escolha dos hospedeiros para a expressão recombinante tem sido tema de avaliação contínua onde a maioria dos esforços tem sido direcionada ao desenvolvimento de novos sistemas de expressão para proteínas com características melhoradas. As cinco principais metas para avaliar os hospedeiros para a expressão das proteínas são (GERNGROSS, 2004):

- (i) O custo da produção e purificação;
- (ii) A capacidade de controlar o produto final, incluindo o seu processamento pós traducional;
- (iii) O tempo necessário até a obtenção da proteína purificada;
- (iv) Aprovação pelas agências regulatórias;
- (v) Os royalties

Os sistemas hospedeiros atualmente existentes podem ser divididos em quatro grandes grupos:

- Células Microbianas: as bactérias são organismos muito estudados para a produção de proteínas terapêuticas. Entretanto, também são encontrados sistemas de expressão de proteínas a partir de leveduras e fungos filamentosos. No grupo de células microbianas podem-se encontrar expressões em *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia Pastoris*, etc. As principais vantagens no emprego de microorganismos como a *E. coli*, por exemplo, estão relacionadas ao fácil cultivo em larga escala, aos meios de cultivos geralmente simples e baratos e ao fato da espécie estar bem caracterizada (de manipulação genética conhecida). Uma das principais desvantagens fica por conta da presença de lipopolissacarídeos (LPS) de natureza pirogênica na superfície desses microorganismos, o que torna necessária a remoção desses componentes durante as etapas de purificação. Pelo fato das proteínas heterólogas se acumularem no interior da célula geralmente existe a

necessidade de procedimentos adicionais para rompimento das células e remoção dos debrís celulares. Estes procedimentos elevam o custo das etapas de purificação. A incapacidade para realização correta de modificações pós-traducionais, especialmente a glicosilação, necessárias para conferir atividade biológica a muitas das proteínas terapêuticas também pode ser considerada uma desvantagem. As bactérias em geral não glicosilam e as leveduras têm padrões distintos de glicosilação. Na Tabela 14, seguem alguns exemplos de biomedicamentos produzidos em *E. coli*. Os fungos filamentosos e leveduras têm sido largamente utilizados para a produção de proteínas terapêuticas devido à capacidade de produção em larga escala. Esses microorganismos se multiplicam com facilidade em meios quimicamente definidos, na ausência de suplementos derivados de animais e ainda possuem a característica de secretarem grandes quantidades de proteínas recombinantes. Além disso, a facilidade para o escalonamento de produção tem influenciado nas escolhas desses sistemas hospedeiros para a fabricação de enzimas em escala industrial (MADEIRA, 2013).

Tabela 14: Exemplos de produtos comerciais obtidos em *E. coli*

Produto	Proteína	Indicação	Aprovação
Humulin [®]	Insulina	Diabetes	1982
Intron A [®]	Interferon α	Leucemias e outras	1986
Humatrope [®]	GH	Deficiências no crescimento	1987
Actimmune [®]	Interferon γ	CGD	1990
Filgrastima [®]	G-CSF	Neutropenia	1991
Proleukin [®]	Interleucina 2	Carcinoma	1992
Ecokinase [®]	t-PA	Doenças cardíacas	1996

Fonte: Adaptado de CASTILHO 2010

➤ **Células Animais:** as proteínas recombinantes que são N-glicosiladas em seu estado nativo necessitam geralmente serem expressas em hospedeiros de células animais por conta da capacidade dessas em mimetizar a glicosilação humana. Em geral as proteínas expressadas em células animais são grandes e complexas, com diversas modificações pós-traducionais que afetam diretamente a atividade biológica, a estabilidade molecular e as características de imunogenicidade. As células normalmente secretam o produto no meio de cultivo, o que torna o processo de purificação mais simples. Em particular, as células de ovário de hamster chinês

(células *CHO*) têm sido largamente utilizadas como sistema de expressão para a produção de glicoproteínas humanas complexas por conta da capacidade de glicosilação adequada e da baixa susceptibilidade aos vírus que afetam humanos. As proteínas produzidas por esses hospedeiros constituem aproximadamente 60% do mercado terapêutico com uma taxa de crescimento anual de aproximadamente 26%, em contraste às células microbianas que constituem aproximadamente 40% do mercado, com taxa de crescimento anual de aproximadamente 12% (SOUZA, 2006). Alguns dos principais produtos obtidos em células animais estão descritos na Tabela 15.

Tabela 15: Exemplos de produtos comerciais obtidos em células animais

Produto	Célula	Indicação	Aprovação
Activase [®]	CHO	Infarto	1986
Benefix [®]	CHO	Hemofilia B	1997
Epogen [®]	CHO	Anemia	1989
Herceptin/Transtuzumab [®]	CHO	Câncer de Seio	1998
Refacto [®]	CHO	Hemofilia A	2000
Avastin [®]	CHO	Câncer Coloretal	2004
Soliris/Eculizumab [®]	NS0	Hemoglobinúria (PNH)	2007

Fonte: Adaptado de CASTILHO 2010

- Células de Insetos: por ser um sistema de expressão de proteínas eucarionte, as células de insetos também oferecem sistemas de modificações pós-transcricionais e pós-traducionais típicos de organismos superiores. Com a utilização de um sistema baseado em baculovírus como vetores, que pode ser propagado a níveis bem elevados, tornam-se mais fácil a produção de proteínas terapêuticas. Uma das limitações da utilização de células de inseto mediadas por baculovírus é a rota metabólica da N-glicosilação ser diferente da encontrada em mamíferos;
- Células Vegetais: as plantas apresentam algumas vantagens quando comparadas aos demais sistemas tradicionais para a produção de proteínas terapêuticas. Isso inclui o baixo custo de produção, o rápido escalonamento, a ausência de patógenos humanos e a capacidade de produzir proteínas complexas com segurança. Estudos demonstram que os “Cultivos Moleculares” em plantas para produção de proteínas em larga escala têm sido amplamente praticados, com vantagens econômicas e de segurança quando comparados aos sistemas mais convencionais;

Em um artigo publicado sobre a produção de proteínas biofarmacêuticas em plataformas vegetais, MA *et al* (2003) elaboraram um quadro comparativo entre os diversos sistemas de expressão para produção de biofármacos (Quadro 2).

Quadro 2: Resumo dos sistemas para produção de proteínas farmacêuticas recombinantes humanas

Sistema	Custo	Tempo de Produção	Capacidade de Escalonamento	Qualidade do Produto	Glicosilação	Riscos de Contaminação	Custo do Armazenamento
Bactéria	Baixo	Curto	Alta	Baixa	Não tem	Endotoxinas	Moderado
Levedura	Médio	Médio	Alta	Média	Incorreta	Baixo risco	Moderado
Cultura de Células de Animais	Alto	Longo	Muito baixa	Muito alta	Correta	Vírus, príons ⁴ e DNA oncogênico	Caro
Animais Transgênicos	Alto	Muito Longo	Baixa	Muito alta	Correta	Vírus, príons e DNA oncogênico	Caro
Cultura de Células de Plantas	Médio	Médio	Médio	Alta	Diferenças mínimas	Baixo risco	Moderado
Plantas Transgênicas	Muito baixo	Longo	Muito alta	Alta	Diferenças mínimas	Baixo risco	Sem custo

Fonte: Adaptado de MADEIRA, 2013

– Sistemas de cultivo e bioreatores

Os sistemas de cultivo para a produção de proteínas terapêuticas buscam oferecer as melhores condições para a proliferação celular, objetivando a obtenção do produto de interesse em maiores quantidades. Além disso, é fundamental que o processo produtivo ocorra em meios esterilizados, a fim de evitar qualquer contaminação indesejável de microrganismos, vírus ou outras células. Os bancos celulares utilizados nos sistemas de cultivo também são de fundamental importância. É necessário garantir que as células não sofram danos e nem mutações no decorrer do tempo que possam alterar suas características. A metodologia mais empregada é a manutenção das células em ambiente de criopreservação, no qual é utilizado nitrogênio líquido capaz de atingir a temperatura de -196°C.

Atualmente, são conhecidos diversos sistemas de cultivo e cada um deles apresenta suas peculiaridades operacionais. Os sistemas estacionários contemplam os frascos T, sistemas multidiscos, multibandejas e multiplacas. São geralmente utilizados apenas para reprodução celular em escala de bancada, uma vez que apresentam um rendimento baixo e são monitorados somente visualmente. Nesses sistemas, existe uma dificuldade muito grande para monitoramento das concentrações de oxigênio

dissolvido, pH e subprodutos do metabolismo celular (FERMAM, 2010). Já as garrafas giratórias (*roller bottles*), utilizadas também em escala laboratorial, necessitam de manipulação constante e possuem monitoramento basicamente visual, inexistindo a possibilidade de controlar os parâmetros de cultivo. A diferença nesse caso é que o rendimento pode ser melhorado pela utilização de mais garrafas. Entretanto, além do alto custo de cultivo, o risco de contaminação é elevado (VÉLIZ *et al*, 2008).

Os bioreatores agitados, de leitos fixo ou fluidizado, são utilizados juntamente com microcarregadores (*microcarriers*) de alta densidade para que as células sejam aderidas e imobilizadas na superfície dessas esferas. Essa condição evita o dano às células ocasionado pela explosão das bolhas formadas durante o cultivo. Esse tipo de tecnologia é utilizado em escala industrial para garantir um maior crescimento celular, melhores rendimentos e um monitoramento mais eficaz das condições de cultivo (FERMAM, 2010).

Os bioreatores do tipo coluna de bolhas (*air lift*), utilizados para a produção de anticorpos monoclonais, são caracterizados por apresentarem baixos níveis de danos celulares e possuem capacidade que varia até 5000 litros. Esses sistemas permitem o monitoramento das condições de cultivo e controle físico-químico do ambiente com produção limitada (FERMAM, 2010).

Os bioreatores mais utilizados pelas empresas biofarmacêuticas modernas para a produção em escala industrial são os que possuem agitação no tanque. Estes possuem capacidade de até 20.000 litros com monitoramento de cultivo em tempo real, o que pode proporcionar altos rendimentos, uma vez que as densidades celulares e as concentrações finais do produto de interesse são geralmente altas (VÉLIZ *et al*, 2008). Os modelos mais utilizados possuem pás agitadoras e sistemas de aeração por borbulhamento, acarretando em altas taxas de transferência de oxigênio. As células podem ser produzidas em suspensão ou aderidas à microcarregadores.

Os bioreatores podem ser operados de diferentes modos: batelada simples, processo contínuo, batelada alimentada e perfusão. Cada um desses métodos apresenta suas vantagens e desvantagens, sendo a escolha correta fundamental para o sucesso da estratégia produtiva. Conforme esquematizado na Figura 13, as principais características que os diferem são o modo como o cultivo é alimentado e a remoção do meio exaurido e produtos gerados.

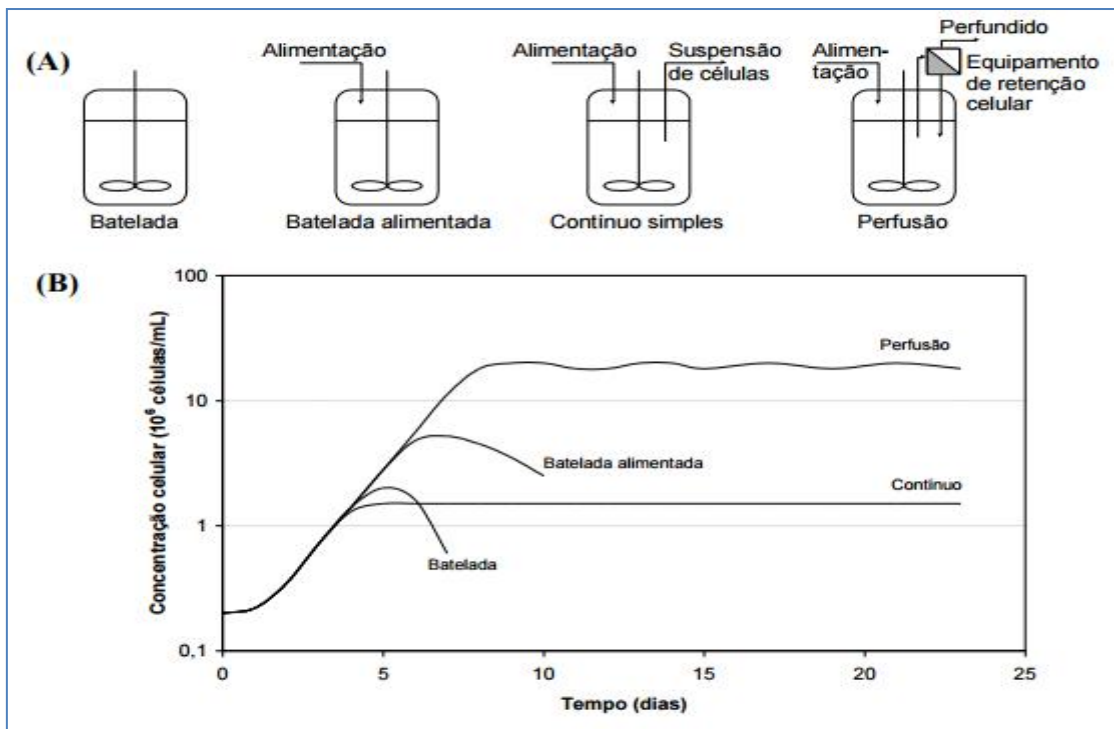


Figura 13: Forma de operação de bioreatores. (A) Esquema com as diferentes formas de operação de bioreatores em células animais (CASTILHO e MEDRONHO, 2002). (B) Comparação das concentrações celulares obtidas em função do modo de operação dos bioreatores

Fonte: Adaptado de MACHADO, 2008

No cultivo em batelada simples, o meio é adicionado ao bioreator e, em seguida, o mesmo é inoculado com as células. No período de cultivo não ocorre adição e nem remoção de meio do bioreator. Desta forma, as células se proliferam, consumindo os nutrientes e produzindo metabólitos e produto, os quais podem atingir concentrações inibitórias. Assim, a progressiva exaustão de nutrientes e acúmulo de metabólitos resulta em diminuição de crescimento celular e ativação dos mecanismos de morte celular (necrose e apoptose). É um tipo de cultivo que permite um controle mais fácil e está menos sujeito à contaminação (MACHADO, 2008).

No caso da batelada alimentada, ocorre a realização de uma batelada inicial, e em seguida procede-se a adição do meio de cultivo de forma contínua ou intermitente, em condições de volume variável. A concentração de nutrientes no bioreator pode ser então ajustada para promover condições adequadas ao crescimento celular, porém, como não há remoção de meio de cultivo, ainda ocorre o acúmulo de metabólitos (TOKASHIKI *et al.*, 1990 *apud* MACHADO, 2008). Comparado ao sistema em batelada, este processo permite períodos de cultivos mais prolongados e a obtenção de concentrações celulares mais elevadas, aumentando a produtividade do sistema.

Entretanto, a inibição do crescimento celular pode ocorrer pelo acúmulo de metabólitos, como lactato e amônia (MACHADO, 2008).

Já o modo de operação contínuo simples consiste em após um período inicial de propagação em batelada, uma ininterrupta alimentação do bioreator com meio de cultivo, com contínua remoção da mesma quantidade de suspensão celular. Dessa forma, opera-se a volume constante e em estado estacionário, de modo que as concentrações de células, nutrientes, metabólitos e produto permaneçam constantes ao longo do tempo. A vazão de alimentação do bioreator é fixada de acordo com a taxa específica de crescimento das células, objetivando evitar arraste das mesmas do bioreator. Neste processo, os nutrientes são constantemente renovados e o acúmulo de metabólitos é evitado, resultando em condições ambientais estáveis por um longo período de tempo. No entanto, o inconveniente deste processo reside no fato de não ser possível alcançar altas concentrações celulares, devido à baixa velocidade específica de crescimento das células, que limita a vazão de alimentação de nutrientes aplicável para que não ocorra o arraste completo das células (TOKASHIKI *et al.*, 1990 *apud* MACHADO, 2008).

Os sistemas em perfusão consistem em processos contínuos com reciclo celular que possibilitam a constante renovação do meio de cultivo, associada à retenção das células no bioreator. Como nos processos contínuos simples, o controle de parâmetros como oxigênio dissolvido, pH e concentração de substrato é facilitado, os produtos secundários tóxicos são continuamente removidos e o produto de interesse é continuamente recuperado (CASTILHO e MEDRONHO, 2002). Deste modo, o curto período de permanência do produto no interior do bioreator (inferior a um dia) é adequado à produção de proteínas lábeis e sensíveis à degradação enzimática. O período improdutivo do sistema é relativamente pequeno em comparação ao tempo total de operação, limitando-se à fase de crescimento inicial, operada em batelada.

A operação do sistema em perfusão se prolonga por elevados períodos de tempo e elevadas concentrações celulares são mantidas devido à retenção celular, propiciando maiores quantidades do produto de interesse sob altas vazões de alimentação e coleta, resultando em produtividades aproximadamente dez vezes superiores às obtidas em batelada e batelada alimentada. Quando operado de forma adequada, é possível a operação em estado quase estacionário e com eficiente controle da fisiologia celular,

fornecendo o que alguns autores denominam “estado estacionário fisiológico” (MATANGUIHAN *et al.*, 2000 *apud* MACHADO, 2008).

Para que o cultivo em bioreatores seja exitoso, recomenda-se garantir que o ambiente físico-químico seja homogêneo durante todo o processo, evitando assim a existência de drásticos gradientes ou regiões inadequadas para o cultivo, levando a morte da população celular. Os parâmetros gerais necessitam de constante monitoramento durante o processo de cultivo celular dependentes, sobretudo, do tipo de reator e do sistema de expressão utilizado. Normalmente, as condições a serem monitoradas envolvem temperatura de processo, pH, frequência de agitação, viscosidade, concentração celular, glicose e glutamina, concentração de substratos e produtos, amônia, aminoácidos, osmolalidade, dentre muitos outros incluindo a própria obtenção do produto (TONSO, 2008).

Esses processos são extremamente complexos, uma vez que em um cultivo celular é fundamental controlar as condições da cultura, de modo a assegurar, por exemplo, a consistência na glicosilação de proteínas recombinantes. No entanto, isso pode não ser tão fácil, visto que a extensão da glicosilação pode decrescer ao longo de uma cultura operada em modo batelada. Usualmente, isso decorre do esgotamento progressivo de nutrientes, particularmente glicose ou glutamina, e do acúmulo de subprodutos do metabolismo que mostraram limitar ou modificar o processo de glicosilação (NYBERG *et al.*, 2000). As condições de cultivo tais como o conteúdo de nutrientes, pH, temperatura e concentrações de oxigênio ou de amônia, podem apresentar impacto significativo nas estruturas de glicanos encontradas nas proteínas recombinantes resultantes. Evidentemente, esse fato é da maior relevância na produção de biofármacos, podendo resultar em uma grande heterogeneidade de glicofomas, resultante de processos de glicosilação incompletos e em uma variação significativa de lote para lote no processo produtivo, impossibilitando em muitas ocasiões o registro de determinados produtos (MADEIRA, 2013).

- Processo de Purificação

Os sistemas de cultivo utilizados para produção de biofármacos implicam invariavelmente na presença no meio de subprodutos, impurezas e contaminantes. Existem diferentes métodos de purificação que objetivam fundamentalmente a obtenção do produto desejado livre de impurezas e contaminantes. Essa parte do processo,

conhecida também como *downstream*, varia não somente de produto a produto como depende também do sistema de expressão utilizado.

A produção em escala industrial objetiva sempre a obtenção de rendimentos em alto nível a um baixo custo de processo. Assim sendo, as etapas de purificação devem ser perfeitamente ajustadas em uma sequência que privilegiem ao máximo a recuperação da molécula de interesse purificada. Após o processo *upstream* normalmente as células produtoras são recuperadas por centrifugação ou ultrafiltração. Caso o produto de interesse seja liberado no interior das células, estas são rompidas para a obtenção do produto de maneira impura. Se o produto for liberado fora da célula, este é removido diretamente do bioreator para que seja iniciado o processo de purificação (FERMAM, 2010).

A purificação envolve uma série de estágios para obtenção do produto no grau de pureza preconizado. Dentre essas etapas destacam-se os processos de filtração com membranas constituídas por diferentes materiais e tamanhos de poros distintos, utilizadas para processos como microfiltração, diafiltração, ultrafiltração, clarificação, esterilização dentre outros e técnicas cromatográficas empregadas geralmente para separações em níveis moleculares (WALSH, 2007).

Dentre as diversas técnicas cromatográficas requeridas, destacam-se a cromatografia de afinidade para a purificação do produto, cromatografia de troca iônica para a remoção de impurezas, cromatografia de interação hidrofóbica a qual é utilizada para separar proteínas de bases diferentes (polar e não-polar) e a cromatografia de exclusão utilizada para separar impurezas com diferentes tamanhos moleculares. Além disso, geralmente ocorre também uma etapa para remoção e inativação viral, utilizada para que não ocorra transmissão por vírus no consumo do biofármaco (SOMMERFELD & STRUBE, 2005).

- Processo de produção clássico

Um processo de produção clássico geralmente é iniciado com a retirada de uma ampola (ou criotubo) da criopreservação e descongelamento de maneira vagarosa, a fim de manter a maior quantidade possível de células viáveis. Na sequência, as células são suspensas em apropriado meio de cultura fresco, sendo incubadas por um período pré-definido para que ocorra a sua propagação em frascos estacionários. Esse processo é conhecido como inóculo e se assemelha muito ao utilizado na produção de vacinas. Em

seguida, as células são propagadas em maiores volumes de meio, contidos em pequenos bioreatores (frascos, garrafas ou erlenmeyers) que geralmente não possuem um sistema de monitoramento e controle muito refinado, como por exemplo, a transferência de oxigênio que é realizada através da interface gás-líquido nos sistemas mais robustos. Nessa fase do processo, conhecida por *upstream*, a quantidade de bioreatores intermediários e de etapas de propagação requeridas é função da capacidade do bioreator de produção final (CHICO *et al.*, 2008).

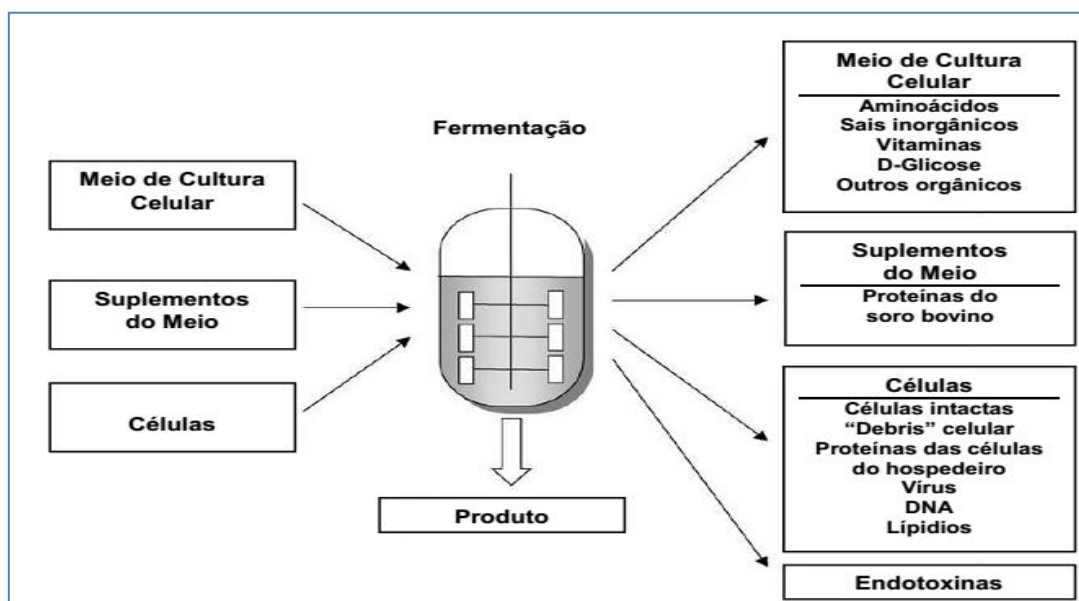


Figura 14: Exemplo das condições clássicas utilizadas em processos fermentativos em geral

Fonte: SOMMERFELD & STRUBE, 2005

A Figura 14 apresenta as típicas classes de substâncias que são utilizadas na fermentação (propagação celular - *upstream*) e quais são os produtos e subprodutos gerados por esse processo que devem ser separados na etapa de purificação do cultivo celular ou *downstream*. Durante o processo de bioreação, o produto é disponibilizado no meio fermentativo ou gerado no interior das células cultivadas, devendo então ser separado a partir dessa mistura complexa por diferentes maneiras. Além das proteínas do suplemento de soro animal adicionado, outro possível problema para bioreação com células são os vírus e lipídios que podem ser adicionados ao meio fermentativo no momento em que as células são rompidas ou lisadas durante o processo de produção. O ideal é que o produto seja secretado para fora da célula (extracelular), ou seja, no meio fermentativo. Quando o produto é obtido no interior da célula (intracelular), o mesmo precisará ser expelido por algum processo químico (ex. adição de detergentes), físico (ex. choque osmótico), mecânico (ex. processo de cisalhamento) ou enzimático (ex. lise enzimática) (MORAES *et al.*, 2008).

A Figura 15 apresenta um esquema para ilustrar um processo produtivo genérico da obtenção de uma proteína recombinante, a ser utilizada como um biofármaco ou uma vacina, desde o inóculo até a obtenção do produto final. Como descrito anteriormente, o processo pode ser dividido em duas etapas: a primeira é o processo à montante ou *upstream*, sendo a bioreação e a preparação do meio as etapas mais importantes nesse momento. A segunda é o *downstream* sendo realizado o importante processo de purificação para obtenção da pureza e qualidade requerida do produto.

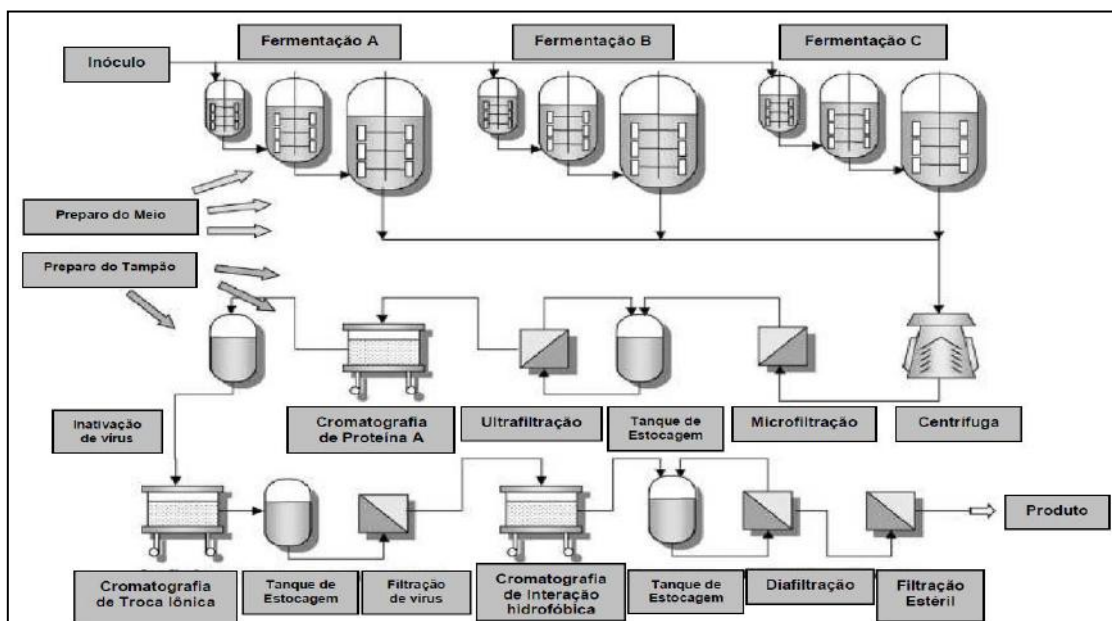


Figura 15: Esquema de um processo clássico para produção de biofármacos ou vacinas em geral

Fonte: SOMMERFELD & STRUBE, 2005

Após a obtenção do IFA purificado, o produto intermediário gerado é normalmente encaminhado para realização de diversos testes nos laboratórios de Controle de Qualidade. Uma vez os testes aprovados, o produto intermediário é encaminhado para as etapas de processamento final, onde ocorrerá a formulação, envase, liofilização (se necessário), rotulagem e embalagem. Em seguida, o produto final, é encaminhado para novos testes de Controle de Qualidade para que possa então ser liberado pela Garantia da Qualidade para comercialização. Toda essa parte de processamento final é realizada basicamente da mesma forma tanto para biofármacos quanto para vacinas (item 3.3.3.2).

3.3.3.2 Produção de vacinas

Em conformidade com a RDC número 80 de março de 2002, a ANVISA define as vacinas como sendo medicamentos biológicos que contêm uma ou mais substâncias

antigênicas que, quando inoculadas em organismos vivos são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.

O uso de vacinas de maneira mais ampliada iniciou-se a partir do início do século passado e contribuiu de forma inequívoca para a redução da incidência das doenças infecciosas. Nas últimas décadas a intensiva evolução das pesquisas, sobretudo nas áreas de imunologia e da biologia celular, projetou os alicerces de um desenvolvimento sem precedentes para o estabelecimento de novas vacinas e novas estratégias de vacinação no mundo (SHATZMAYR, 2003).

Assim como para os biofármacos, atualmente a produção de vacinas requer além do domínio da tecnologia de processo, o cumprimento de requisitos muito rígidos em relação às instalações, equipamentos e fluídos de processos utilizados. Esses requisitos começaram a ser elaborados na década de 80 pelas agências reguladoras, movidas pela necessidade de assegurar a confiabilidade e consistência aos produtos e minimizar riscos. As normas elaboradas primeiramente pelo *Food and Drug Administration* (FDA), seguidas pela agência européia e pela agência japonesa, passaram, no início da década de 80, a serem incorporadas pela *Organização Mundial de Saúde* (OMS) e se tornaram cada vez mais rigorosas ao longo dos anos.

Além do ambiente altamente regulado, outros fatores têm desencorajado um maior investimento das empresas biofarmacêuticas na área. A labilidade dos produtos, o risco de responsabilidade por efeitos adversos, o alto custo do desenvolvimento de novas vacinas e os preços nem sempre atrativos, em especial pela limitada capacidade de compra pelos países em desenvolvimento que corresponderiam aos maiores mercados, têm restringido maiores investimentos na área. Entretanto, apesar de todos os percalços citados, é reconhecido que a utilização das vacinas é uma das ações de saúde pública de melhor relação custo benefício. Para analisar essa relação de forma rápida e simples, é válido comparar, por exemplo, o custo da aplicação de três doses de vacina contra hepatite B com o valor do tratamento, ao longo de vários anos, de um caso clínico da doença que possa evoluir ao estado crônico (SHATZMAYR, 2003).

Em relação à classificação das vacinas, as mesmas podem ser distinguidas como virais ou bacterianas de acordo com o agente etiológico a ser combatido, podendo ser

classificadas em quatro grupos, conforme a tecnologia utilizada na produção de cada uma delas (HOMMA *et al.*, 2003).

➤ Vacinas de Primeira Geração:

Compreendem as vacinas clássicas que podem ser produzidas com pouco aporte tecnológico. Estas podem ser produzidas a partir de cepas atenuadas, ou seja, microorganismos vivos que perderam sua patogenicidade de forma induzida ou não, mas que preservam a capacidade de induzir imunidade. Exemplos destas são as vacinas virais como o sarampo, a rubéola, a caxumba, a febre amarela, a pólio, influenza e a bacteriana BCG (contra tuberculose). Também fazem parte deste grupo as vacinas inativadas, nas quais os microorganismos mortos por ação física (calor) e/ou química (utilizando, por exemplo, formaldeído), livres do meio de cultivo (purificados) e diluídos em salina, são inoculados nos pacientes. Um exemplo típico é a vacina contra coqueluche (*pertussis* celular). No caso das bacterianas, ainda há as anatoxinas tetânicas e diftéricas, que excretadas no meio de cultura como toxinas, são purificadas e inativadas de forma semelhante àquela mencionada para as células inteiras. Fazem parte deste grupo, as vacinas virais contra a raiva e a influenza.

As vacinas vivas apresentam algumas vantagens em relação às inativadas. A principal delas é o envolvimento de todos os componentes do sistema imune no desenvolvimento da imunidade contra a partícula vacinal íntegra e que se multiplica no organismo vacinado. Com isso a resposta imunológica é completa e se mantém por longos períodos, reproduzindo muito proximamente a resposta à infecção natural. Entretanto, a principal desvantagem desse tipo de vacina é a maior probabilidade de efeitos adversos geralmente acarretados pela multiplicação do microorganismo no hospedeiro. Em caso de crianças suscetíveis ou indivíduos imunodeprimidos, esses efeitos podem ser fatais. Outro problema com vacinas vivas é a possibilidade de deterioração durante o processo de transporte e armazenamento, exigindo para aquelas que não são liofilizadas, uma extensa rede de refrigeração, para permitir que o produto chegue ao usuário em condições de uso (SHATZMAYR, 2003).

➤ Vacinas de Segunda Geração:

São aquelas em que a produção exige um maior aporte científico e tecnológico tanto nos processos fermentativos, conduzidos de forma a desviar o metabolismo microbiano para maximizar a obtenção do produto desejado no cultivo, como nos

processos de purificação onde se busca isolar o antígeno de outras frações celulares não desejadas (polissacarídeos capsulares ou outras frações). Exemplos de vacinas purificadas de frações celulares são as polissacarídicas contra meningites meningocócicas de diversos sorogrupos (A, C, W135, etc).

➤ Vacinas de Terceira Geração:

São as vacinas surgidas nas décadas de 80 e 90 que empregam técnicas de engenharia genética, cultura de tecidos em bioreatores e reações de química fina. São representantes desta categoria as vacinas de expressão gênica heterólogas, como as hepatites A e B, cujo vetor antigênico dos vírus é introduzido no DNA de cepas da levedura *S. cerevisiae* ou da bactéria *Escherichia coli*. Estas, quando cultivadas, passam a expressar tal fator que posteriormente é purificado do meio fermentado. Já as vacinas conjugadas baseiam-se na ligação química específica de um sítio ativo ou ativado do polissacarídeo com uma proteína, a anatoxina tetânica ou diftérica purificadas. Esta tecnologia foi desenvolvida visando o aumento da memória imunológica através da ativação do mecanismo de produção dos linfócitos T de memória, visto que a vacina polissacarídica pura proporciona baixa imunidade por pouco tempo e não pode ser aplicada em crianças menores de 2 anos. Dentre as vacinas conjugadas disponíveis no mercado estão as meningocócicas A e C, contra *Haemophilus influenzae* do tipo B e as pneumocócicas, contendo 7, 10 ou 13 sorogrupos, de acordo com o fabricante. Os preços dessas vacinas em clínicas particulares são elevados.

➤ Vacinas de Quarta Geração:

São as vacinas genômicas ou de DNA, nas quais há inoculação de um determinado gen no indivíduo, que é transcrito e multiplicado no organismo humano, transformando o homem no próprio produtor da vacina. Estas vacinas estão sendo amplamente estudadas e desenvolvidas em laboratórios de engenharia genética de diversas empresas de biotecnologia.

➤ Vacinas de Quinta Geração:

Existem duas vertentes em desenvolvimento. Na primeira a vacina é constituída do que é denominado *virus like particles*, que são proteínas do envelope e de superfície de vírus sem o RNA requerido para a replicação, portanto são partículas não infecciosas que provocam a resposta imunológica contra o vírus do qual se origina. A outra vertente são as vacinas fusionadas, nas quais o gen que codifica a proteína do agente etiológico é

implantada por técnicas de engenharia genética ao genoma de organismos vegetais. Esses passam a expressar o antígeno que, após purificação pode ser utilizado como vacina. Outra linha de estudo nessa vertente busca a expressão de antígenos em vegetais ou frutas comestíveis. Uma terceira linha de vacinas fusionadas diz respeito às quimeras. A proteína antigênica a ser expressa é incorporada ao genoma de outro antígeno vacinal, seja vírus ou bactéria. Há estudos em andamento envolvendo a produção da vacina contra dengue expressa no vírus da vacina contra febre amarela. Outros estudos utilizam a expressão de mais de um antígeno vacinal bacteriano através do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) da vacina tuberculose.

Recentemente, a tecnologia denominada vacinologia reversa tem sido bastante estudada e empregada para o desenvolvimento e produção de novas vacinas. Essa técnica consiste no seqüenciamento do genoma do agente, a análise de suas proteínas, previstas por meio da bioinformática e com base nas características hidrofílicas ou hidrofóbicas, determina-se a posição provável das proteínas no interior do microorganismo. A partir de então é avaliada a capacidade teórica de induzir resposta imunológica. Dessa forma, os peptídeos selecionados podem ser sintetizados ou expressos em vetores para a comprovação de sua real capacidade de induzir imunidade em animais (SHATZMAYR, 2003).

O emprego dessas tecnologias pode substituir os métodos clássicos para o preparo de vacinas, em especial para bactérias, podendo ser aplicadas também para vírus. Através delas pode-se eliminar a necessidade de que os agentes sejam inicialmente cultivados e/ou modificados em suas características de virulência ou o isolamento e purificação de fragmentos de bactérias ou vírus para serem utilizados como imunógenos (SHATZMAYR, 2003).

Outros aspectos importantes também podem influenciar na eficiência de algumas vacinas. Um deles, sendo alvo de diversos artigos publicados recentemente, é sobre o emprego de adjuvantes, substância adicionada à formulação da vacina com o objetivo de ampliar ou prolongar a resposta imune do receptor. Os principais adjuvantes utilizados em larga escala são sais de alumínio, hidróxido ou fosfato. As proteínas vacinais se unem ionicamemente com os sais de alumínio e formam uma suspensão microscópica, da qual os vírus são liberados lentamente no organismo, aumentando a resposta humoral de anticorpos (SHATZMAYR, 2003). Os mecanismos de ação de diversos adjuvantes vêm

sendo estudados recentemente, sendo possível a introdução novos produtos em futuro próximo.

- Vacinas Bacterianas

Sobre a tecnologia clássica para produção de vacinas bacterianas, esta se assemelha muito à tecnologia utilizada para a produção de biofármacos (item 3.3.3.1). A principal diferença, quando nos referimos à maneira tradicional de produção, é que para as vacinas bacterianas o próprio microorganismo (ou parte dele) que se deseja combater com a vacina é utilizado na propagação celular sem ter sido, na maioria dos casos, previamente modificado geneticamente (*upstream*). O processo clássico é geralmente iniciado a partir de uma das ampolas com o lote semente do microorganismo que foi qualificado em todas as etapas de desenvolvimento. Tanto para as vacinas bacterianas quanto para os demais biofármacos produzidos por expressão gênica heteróloga (microorganismos manipulados geneticamente), a população microbiana ali existente é propagada em meio de cultivo líquido, buscando-se um aumento de volume progressivo até a escala de fermentação industrial. Atingida esta fase, os microorganismos passam a metabolizar os nutrientes do meio de cultura e os parâmetros do processo fermentativo são controlados de forma a maximizar ao máximo a produção do metabólito desejado.

Na etapa seguinte, ocorre a separação dos compostos de interesse do produtor ao meio de cultura fermentado para aproveitamento de células, frações ou substâncias excretadas que possam servir de antígenos vacinais. Essa parte do processo, denominada de Purificação (*downstream*), normalmente é composta por diversas etapas, tais como cromatografia e/ou filtração tangencial, objetivando a separação e obtenção de um ou mais antígenos com elevado grau de pureza.

No caso das vacinas polissacarídicas conjugadas, os antígenos de natureza polissacarídica e já purificados, são ainda conjugados quimicamente à proteínas carreadoras por reações química altamente minuciosas e novamente purificados para obtenção de antígenos conjugados puros com alto potencial imunogênico. Em seguida, esses produtos (considerados os Insumos Farmacêuticos Ativos) passam por diversos testes de controle de qualidade, e são então encaminhados às etapas de processamento final onde são formulados, envasados, podendo ser liofilizados ou não. As etapas finais são a embalagem e a rotulagem. Em linhas gerais, um processo clássico de produção de vacinas bacterianas pode ser esquematizado como na Figura 16:



Figura 16: Fluxograma de produção clássica de vacinas bacterianas

Fonte: BARBOSA, 2009

Sob o ponto de vista de controle e garantia de qualidade das vacinas, o lote semente de trabalho deve ser oriundo de um lote mãe de origem conhecida, que foi submetido a todos os testes de caracterização desse banco. Os lotes de trabalho derivados desse lote mãe devem possuir, comprovadamente pelo controle de qualidade, as mesmas características. Em todas as etapas de produção existem os controles específicos para cada produto, realizados pelo laboratório de controle em processos localizado na área de produção. Geralmente, essas análises devem ser efetuadas com agilidade, uma vez que a realização das etapas subsequentes do processo depende desses resultados. Em relação aos processos fermentativos, em todas as etapas onde existe manipulação, há a realização de testes de esterilidade para avaliar se os cultivos estão livres de contaminantes. Tanto os produtos intermediários quanto os finais ficam em quarentena enquanto são submetidos a testes realizados pelos laboratórios de controle de qualidade pertencentes ao departamento de qualidade, de mesma hierarquia da área de produção, porém completamente desvinculado a ela. Em todas essas etapas, Garantia de Qualidade deve estar presente, acompanhando a produção e verificando o cumprimento dos procedimentos e normas de Boas Práticas de Fabricação (BARBOSA, 2009).

- Vacinas Virais

Quanto às vacinas virais, a tecnologia clássica envolve processos de atenuação da virulência para vacinas vivas baseados em diversas passagens dos vírus em células de hospedeiros e em diferentes condições e temperaturas, levando ao surgimento de mutantes menos virulentos, sendo frequentemente difícil definir com clareza os mecanismos dessa atenuação (SHATZMAYR, 2003). Recentemente, os avanços da biologia molecular já têm permitido o desenvolvimento de tecnologias que acarretem em modificações dirigidas e específicas utilizadas para obtenção de partículas virais atenuadas e estéreis, em condições de serem utilizadas como imunizantes.

As vacinas virais são classicamente produzidas em embrião de galinha (febre amarela), cultura de fibroblastos de embrião de galinha (sarampo e caxumba) ou em cultura de células animais ou humanas (rubéola, pólio e HPV). No primeiro caso, o vírus vivo atenuado é inoculado no ovo galado e se desenvolve com o embrião. O embrião é coletado, triturado, centrifugado e o caldo coletado é o concentrado vacinal, que é estocado congelado à temperatura de -70°C até o momento da formulação. No segundo caso, o embrião é coletado, em seguida os membros, cabeça e órgãos são eliminados e as células jovens são cultivadas em meios específicos. Após a inoculação do vírus, estas células são propagadas em “garrafas *rollers*” até que o efeito citoplasmático do vírus nas células seja visualizado. Neste estágio há a extração do vírus das células e em seguida ocorrem as lavagens destes para eliminar restos de tecidos, sendo então armazenado sob congelamento até o momento da formulação. No caso de cultura de tecidos de células, há um banco de células de tecidos animais ou humano certificado, que gera as ampolas para o banco de células de trabalho. Esta ampola é cultivada em meio específico até aderirem à superfície de uma garrafa de *Roux*. Após haver a aderência, há a inoculação do vírus e a propagação das células em dispositivos com áreas cada vez maiores para a aderência das células, chamados “*cellfactors*”. Neste tipo de cultivo, a célula excreta o vírus no meio fermentado e é necessária somente a coleta, lavagem e a estocagem à baixa temperatura, para posterior formulação (BARBOSA, 2009).

Pode-se dizer que atualmente a cultura em células animais tem substituído gradativamente organismos vivos na preparação de antígenos virais usados em vacinação. A possibilidade de se produzir antígenos virais em células impulsionou o avanço tecnológico na área. Atualmente, por exemplo, existem bioprocessos

estabelecidos para bioreatores com capacidade superior a 10.000L (MORAES *et al.*, 2008).

A produção de vacinas a partir de células pode utilizar diferentes métodos de cultivo celular. O método clássico de produção de vacinas virais consiste em se realizar o cultivo estático no suporte apropriado, seguido da infecção viral, da coleta e purificação dos vírus e da formulação da vacina. O processo produtivo pode ser dividido em duas etapas distintas. A primeira envolve somente a produção de células, que convertem o substrato do meio de cultura em novas células. No momento em que ocorre a infecção viral, a unidade produtiva “célula” deixa de existir, já que a presença do material genético viral irá compor com as células pré-existentes uma nova unidade produtiva, que é a célula infectada e formadora de novas partículas virais. Essa etapa do processo apresenta exigências nutricionais e características metabólicas totalmente distintas da etapa de crescimento celular (MORAES *et al.*, 2008).

A produção em escala industrial de vacinas virais requer preferencialmente a utilização de linhagens celulares contínuas ou imortalizadas. As células como as de rim de *hamster* neonato (BHK-21), Vero, células de ovário de *hamster* chinês (CHO) e HeLa são as principais plataformas celulares para produção dos mais variados antígenos virais, uma vez que são bastante estáveis, sofrendo poucas alterações genéticas ao longo das gerações, e apresentando boa capacidade de multiplicação ou propagação *in vitro*. Além disso, essas linhagens celulares são suscetíveis à infecção por diversos vírus. Novas linhagens celulares serão sempre descobertas, mas superar as limitações de produtividade e escalonamento delas é um desafio que demanda tempo e custos nem sempre viáveis no lançamento de novas vacinas.

A necessidade básica de um suporte para adesão orienta todas as escolhas de processos produtivos que envolvam células aderentes. Uma grande variedade de recipientes foi desenvolvida para multiplicação dessas células. Placas de *Petri*, garrafas *Roux*, *cell factories*, garrafas *roller* ou mais recentemente os microcarregadores (MC) são alguns exemplos de recipientes que provêm uma superfície de vidro ou poliestireno para adesão celular.

Nas etapas de *downstream*, onde a massa celular ou o sobrenadante das culturas contendo o vírus passam por processos de concentração e purificação, ocorrem invariavelmente perdas do produto obtido. Assim, é recomendado um exaustivo

trabalho de melhora no desempenho da multiplicação celular e, se for o caso, da infecção viral, para a obtenção de grandes concentrações de produto durante a fase de síntese, que em seguida passarão por processos de purificação e deverão guardar as propriedades de infectividade e/ou imunogenicidade.

Recentemente, o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante tornou possível a criação de produtos que não possuem os efeitos colaterais das vacinas de vírus atenuados ou inativados. Um dos novos desenvolvimentos de vacinas baseadas na tecnologia do DNA-Recombinante consiste nas partículas pseudovirais (VLP – *virus-like particles*). Contrastando com os vírus infecciosos, as VLP consistem em proteínas dos capsídeos agregadas em uma estrutura semelhante à dos vírus, mas sem DNA ou RNA viral presente no interior do capsídeo.

Ao final desse item, pode-se afirmar que o produtor de vacinas deve possuir uma gama de profissionais e equipes com o domínio de uma série de técnicas, procedimentos e plataformas tecnológicas, de acordo com o tipo de vacinas bacterianas ou virais que se deseja produzir. Dentre as diversas capacitações tecnológicas necessárias, as empresas produtoras de vacinas geralmente precisam possuir os seguintes conhecimentos:

- Plataformas tecnológicas de fermentação aeróbica e anaeróbica em larga escala;
- Plataforma tecnológica de cultivo de células bacterianas;
- Plataforma tecnológica de produção e purificação em larga escala para obtenção de partículas vacinais virais;
- Plataforma tecnológica de cultivo e purificação de proteínas recombinantes obtidas em células procariontes;
- Plataforma tecnológica de cultura de células animais em larga escala;
- Plataforma tecnológica de produção, purificação e obtenção em larga escala de toxinas vacinais bacterianas;
- Plataforma tecnológica de produção em escala de membranas externas de bactérias (a serem utilizadas para vacinas);
- Domínio de técnicas de cromatografia em larga escala;
- Domínio de técnicas de ultrafiltração molecular e tangenciais;

- Domínio de técnicas de centrifugação e ultracentrifugação contínua e em gradiente;
- Domínio de técnicas de controle biológico, microbiológico e físico-químico de vacinas;
- Especialistas em *layout* e projetos de plantas de produções biofarmacêuticas;
- Especialistas em instalação de sistemas de água de qualidade injetável e outras utilidades para produtos farmacêuticos;
- Equipe de assuntos regulatórios com vasto conhecimento na área;

3.3.4 Produção de Biomedicamentos x Farmoquímicos

Nos dias de hoje ainda é muito mais frequente a terceirização de etapas produtivas nos setores farmacêuticos voltados para a área de farmoquímicos do que em processos biotecnológicos. Ainda que o desenvolvimento de produtos biotecnológicos tenha se dado mais recentemente, outros fatores podem influenciar diretamente nesse panorama. Esse capítulo é dedicado à discussão dos principais deles.

Em função das rigorosas exigências regulatórias e por conta das peculiaridades que envolvem os processos biotecnológicos, o ambiente de fabricação de produtos biofarmacêuticos (moléculas de cunho biológico) pode ser considerado significativamente mais complexo do que o utilizado para produção de químicos sintéticos (pequenas moléculas). Isso resulta, por exemplo, em instalações com custos mais altos, envolvimento de ativos mais específicos e níveis de riscos mais elevados quando comparados às plantas utilizadas para fabricação de medicamentos sintéticos.

Os processos envolvidos em transformar proteínas – que são macromoléculas complexas – em medicamentos eficazes são considerados altamente complexos. Como são produzidos em células vivas são muito sensíveis às condições nas quais elas são cultivadas e crescem. Essa sensibilidade a fatores ambientais na produção é uma diferença importante se comparada com a síntese química tradicional e pode causar efeitos adversos: a) primeiro, a variabilidade, *i.e.*, as proteínas do biológico não são idênticas, ao contrário do que ocorre com os medicamentos sintéticos; b) segundo, as proteínas são macromoléculas constituídas de cadeias de aminoácidos e, portanto estruturalmente muito complexas e c) terceiro, podem provocar reação imune, acarretando a formação de anticorpos contra o medicamento, portanto condição insegura para os pacientes, denominada de imunogenicidade (AMGEN, 2012). O

Quadro 3 descreve as principais diferenças entre os biomedicamentos e os farmoquímicos.

Quadro 3: Principais diferenças entre medicamentos biológicos e farmoquímicos

Características	Biológicos/Biossimilares	Medicamentos de síntese química
Tamanho da molécula	5.000 a 200.000 Daltons	10 a 1.000 Daltons
Estrutura da molécula	Estrutura espacial complexa e difícil de determinar.	Mais simples e pode ser facilmente determinada por meios analíticos.
Grau de pureza	Ingredientes complexos (impurezas, excipientes, subprodutos, vírus etc).	Componentes relativamente puros.
Comportamento clínico	Muito complicado envolvendo rotas bioquímicas complexas.	Modo de ação bem compreendido.
Estabilidade	Instável, requer administração com aplicador (seringa etc).	Estável.
Processo de fabricação	Processos específicos e complexos.	Síntese química.
Variação lote a lote	Dois lotes não são inteiramente iguais.	Variações pequenas e desprezíveis.
Custo de produção	Alto.	Relativamente baixo.

Fonte: VARMA (2010)

As condições de BPF de uma planta para fabricação de fármacos obtidos por síntese química são relativamente simples de serem alcançadas e isso geralmente ocorre quando os requisitos são atendidos na produção para os ensaios clínicos que antecedem a produção para comercialização. Uma vez os resultados da fase III de ensaios clínicos sendo obtidos com sucesso, o processo de fabricação é geralmente fácil de dimensionar e transferir até instalações multiproduto maiores. Isto permite uma avaliação mais aprofundada sobre as necessidades para produção futuras. Além disso, o tipo de instalações e os equipamentos necessários para a fabricação de fármacos produzidos por síntese química tornam a expansão e a construção de novas fábricas relativamente fácil.

Assim, com um bom planejamento e um grau de controle do produto menos rigoroso do que na área de biomedicamentos, as instalações de uma fábrica de fármacos sintéticos podem ser mantidas em funcionamento comum operando em alto nível de eficiência. Conforme a necessidade, essas instalações também podem ser mais facilmente ampliadas com investimentos modestos e pouco tempo de inatividade, objetivando uma capacidade de produção adicional. Isso significa que as empresas que produzem esse tipo de medicamento geralmente podem esperar por alguma medida regulatória ou pelo sucesso ou fracasso de um novo medicamento antes de precisar se comprometer com um programa de expansão custoso.

Infelizmente, o mesmo não é aplicável à produção de medicamentos oriundos de processos biotecnológicos. Ao contrário das moléculas pequenas, que normalmente são sintetizados em meio químico controlados, a produção da maioria das proteínas e de componentes celulares é suficientemente complexa para exigir a sua produção em sistemas vivos, principalmente por meio da tecnologia do DNA recombinante (MADEIRA, 2013). Enquanto na indústria farmoquímica parte dos processos é ainda realizada à temperatura ambiente, com pouca ou nenhuma necessidade de tecnologia de sala limpa, na biofarmacêutica as áreas devem ser todas classificadas e monitoradas quanto à qualidade do ar e condições ambientais de temperatura, umidade e pressão (BARBOSA, 2009).

Na produção de biomedicamentos, a complexidade advém principalmente da produção em sistemas vivos, por muitas vezes organismos geneticamente modificados ou microorganismos infecciosos, e das exigências de ambientes altamente controlados. Diante dos rigorosos requisitos regulatórios e em função de diversas peculiaridades, o ambiente biofarmacêutico é significativamente mais complexo quando comparado ao farmoquímico. Para a produção de biomedicamentos, as capacitações exigidas para o processo, operação dos equipamentos, construção e manutenção de instalações, mitigação de riscos, análises de controle, elaboração de procedimentos operacionais, dentre outras atividades, são consideravelmente mais elevadas. Na indústria farmoquímica os processos são geralmente previsíveis e simples de dimensionamento para instalações maiores, ao contrário da biofarmacêutica, onde os procedimentos e resultados são amplamente variáveis e imprevisíveis. Uma simples e pontual instabilidade genética de um determinado organismo hospedeiro, por exemplo, pode alterar toda a composição molecular do produto a ser gerado. Por conta disso, os controles devem ser mais específicos e os métodos analíticos frequentemente precisam da complementação de bioensaios que assegurem a potência clínica do produto (MADEIRA, 2013)

O investimento para construção de uma planta fabril para produção de biomedicamentos é considerado arriscado, uma vez que em muitas ocasiões as empresas são obrigadas a tomar decisões sobre instalações prediais altamente custosas ao mesmo tempo em que os ensaios clínicos com o produto em humanos estão ainda sendo

iniciados. Isso representa uma incerteza muito elevada já que os riscos do produto falhar no final dos ensaios clínicos de fase III são muito grandes, o que restringe o investimento da grande maioria das empresas de biotecnologia emergentes. Esses riscos associados às exigências regulatórias rigorosas para fabricação de medicamentos biotecnológicos influenciam diretamente no preço e na rentabilidade dos produtos, desencorajando muitas empresas até de grande porte a entrar nesse mercado sem realizar parcerias.

As capacitações e habilidades exigidas para que uma empresa alcance a condição de produtora de medicamentos biológicos podem ser consideradas elevadas. Além disso, os marcos regulatórios do setor ainda não estão completamente consolidados, o que implica em assumir riscos. Nessa área, “as barreiras de entrada não são proibitivas, mas envolvem tecnologias e processos bem mais sofisticados do que a produção de genéricos químicos” (ÉPOCA NEGÓCIOS, 2012, p. 119). Ainda em contraste com a produção de IFAs químico-sintéticas, o processo de fabricação de biotecnológicos para a saúde, incluindo os recombinantes, impõe exigências muito mais drásticas no que se refere ao desenvolvimento de produtos, operação dos equipamentos, instalações, análises de controle e procedimentos operacionais. Em comparação à química orgânica dos produtos sintéticos, que geralmente é bastante previsível na prática, a produção de proteínas complexas usando organismos vivos envolve processos amplamente variáveis com geração de resultados menos previsíveis. Por exemplo, a instabilidade genética de um determinado organismo hospedeiro pode alterar sutilmente a composição molecular do produto gerado. Do mesmo modo, pequenas alterações nas condições da cultura de células, podem resultar em alterações nas características de glicosilação de uma determinada proteína, reduzindo drasticamente a potência clínica do produto final.

O desenvolvimento e a concepção de plantas BPFs para produção de vacinas e biofármacos (muitas vezes produtos recombinantes) envolvem investimentos muito mais robustos do que para produção de químicos sintéticos. Os equipamentos e as instalações necessárias para os processos de fabricação de produtos de cunho biotecnológicos são geralmente bastante complexos. Normalmente todas as operações devem ser realizadas em ambientes controlados (salas limpas), com os rigorosos padrões de qualidade de ar assegurados pelas segregações de áreas entre os diferentes processos, a utilização de filtros HEPA e a elaboração de um robusto programa de

monitoramento ambiental. Muitos dos processos, em especial na fase de purificação, envolvem a operação em temperaturas não ambiente. A expansão dessas fábricas pode ser extremamente complicada, uma vez que as atividades de construção provavelmente interferirão nas barreiras exigidas para manutenção dos ambientes controlados. Além disso, as instalações envolvem valores extremamente altos e a construção normalmente é demorada tanto para projetar quanto para construir (CHIU, 1994). Por sua vez, a indústria e o mercado de fabricação de equipamentos de processo para a produção de vacinas e biofármacos sofrem grande impacto quando há implementação ou atualização de exigências regulatórias (que ainda não são bem definidas).

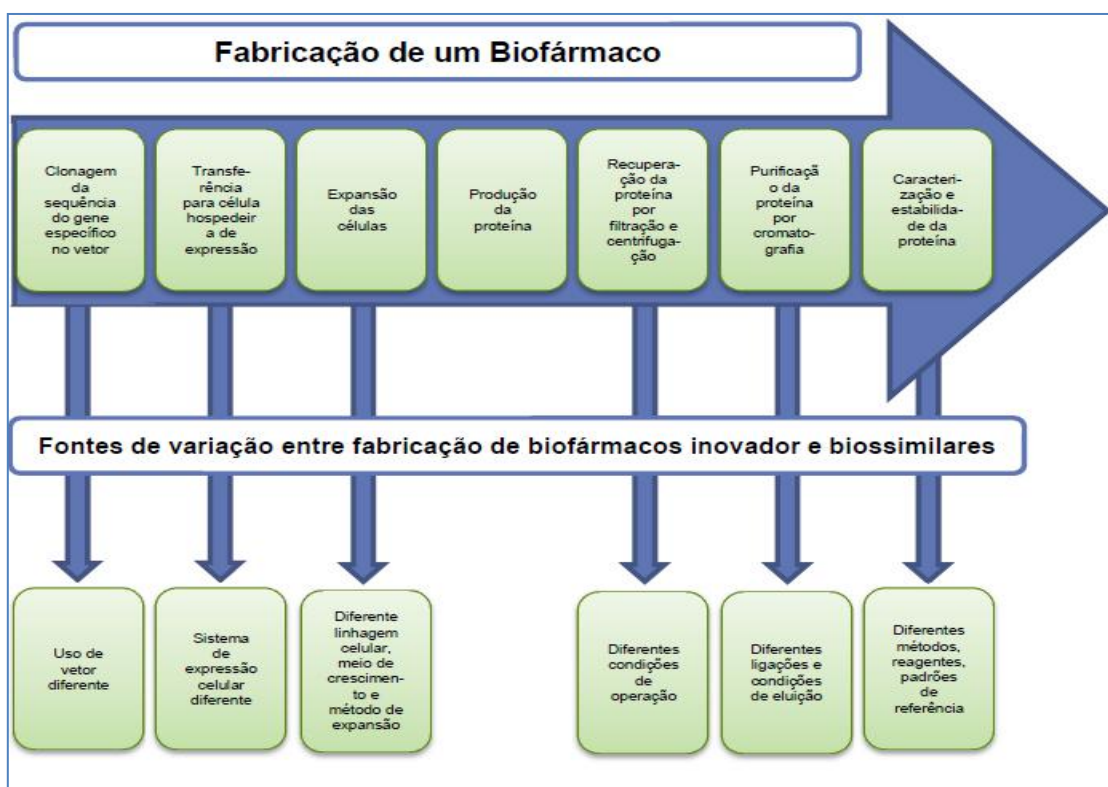


Figura 17: Esquema de produção clássica de biofármacos e possíveis fontes de variação de processo encontradas na fabricação

Fonte: MADEIRA, 2013 *apud* MISRA, 2012

Ainda sobre os principais aspectos, as considerações levantadas para produção de biofarmacêuticos e suas diversas fontes de variação (Figura 17) levaram as agências reguladoras ao redor do mundo a impor exigências altamente restritivas no que se refere à fabricação licenciada de biomedicamentos, sobretudo os recombinantes, quando comparados às pequenas moléculas sintéticas. Dentre as diferenças que têm sido implantadas pelas principais agências reguladoras ao redor do mundo encontra-se a exigência de que não somente o produto deva ser licenciado, mas também as instalações utilizadas precisam estar certificadas para tal finalidade. Os fabricantes de produtos

biológicos, portanto, geralmente não podem utilizar quaisquer instalações ao redor do mundo para produzir e estocar grandes quantidades de produto final, como acontece de uma forma geral com os produtos químico-sintéticos. Além disso, há exigências regulamentares descrevendo que produtos de natureza biológica (incluindo os recombinantes) devem ser preferencialmente produzidos em instalações dedicadas, sobretudo para minimizar os potenciais riscos de contaminação cruzada por outros produtos que não podem ser confiavelmente testados. Apesar disso, atualmente muitas empresas têm conseguido o licenciamento de plantas multi-propósito ou multi-produto, porém somente após inspeções de *design* e operacionais altamente rigorosas que seguem os critérios estabelecidos pelos órgãos regulatórios.

Outro requisito bastante cobrado nas inspeções regulatórias em empresas biofarmacêuticas em geral é que o produto licenciado a ser comercializado necessita de produção nas mesmas instalações, utilizando inclusive os mesmos equipamentos e materiais, dos lotes produzidos durante os ensaios clínicos de fase III (última fase de desenvolvimento antes do registro do produto). Esta norma destina-se a assegurar que o biofarmacêutico licenciado e comercializado realmente é idêntico em composição e potência quando comparado ao utilizado para os estudos clínicos que originaram o registro do produto. Embora não tenha ocorrido nenhum afrouxamento deste requisito recentemente, não é o ideal, mas é possível proceder a estudos complementares de fase III em caso do material biológico produzido para esta finalidade ter sido concebido em planta-piloto (deveriam ser produzidos já em plantas comerciais). Esses estudos complementares implicam em custos adicionais e raramente são adotados pelas empresas biofarmacêuticas.

Diferentemente da indústria farmacêutica focada na produção de químico-sintéticos, à exceção das que fabricam injetáveis, todos os equipamentos em contato com o produto, desde a etapa inicial, devem ter características específicas e muito especiais (BARBOSA, 2009). Os controles para a fabricação de produtos recombinantes são menos sujeitos a precisão do que no caso de produtos oriundos de pequenas moléculas sintéticas. Os métodos analíticos desenvolvidos para monitorar os processos produtivos frequentemente precisam de complementação através da utilização de bioensaios para assegurar que a potência clínica do produto atende às especificações. A falta de confiabilidade, especificidade e sensibilidade dos ensaios analíticos, também podem aumentar o espectro contaminações cruzadas não detectadas, sobretudo se mais

de um produto é fabricado no mesmo local. Além disso, qualquer alteração realizada no processo produtivo, por mais sutil que ela seja, pode gerar resultados altamente complexos e imprevisíveis.

Esses são alguns dos atuais desafios a serem encarados pelas empresas que objetivam fabricar produtos biológicos com fins farmacêuticos para participar do promissor mercado de biomedicamentos. São obstáculos significativamente maiores do que os encontrados no mercado de pequenas moléculas químico-sintéticas. Em consequência desses fatores, as empresas que prestam serviços nesse setor também deverão passar por uma rigorosa fiscalização dos órgãos regulatórios e precisam, portanto, ter uma compreensão clara da área em que estão atuando, de quais tipos de serviços estão dispostas a oferecer, de como pretendem e quais as capacitações que possuem para realizar isso e de como alcançarão seus objetivos (SCARAMUZZO, 2012).

Todos estes fatores influenciam diretamente no preço dos biomedicamentos e nos movimentos realizados por empresas do setor (incluindo a utilização das organizações prestadoras de serviços). Se por um lado o custo, os riscos e a complexidade na produção de biomedicamentos sejam significativamente maiores quando comparados aos farmoquímicos, por outro os medicamentos com base em biotecnologia custam em média de 10 a 20 vezes a mais do que a dose diária dos medicamentos constituídos de pequenas moléculas sintéticas. Além disso, o aumento das despesas e dos elevados preços de alguns produtos provenientes de processos biotecnológicos é destacado também como consequência do alto custo para produção dos substitutos desses produtos - geralmente chamados de biossimilares dos produtos originais (LANTHIER *et al.*, 2008).

O conhecimento sobre o ciclo para a obtenção de um medicamento biológico e o entendimento sobre as peculiaridades do setor são fundamentais para as tomadas de decisões estratégicas nessa área. Em momentos, por exemplo, de optar por terceirizar alguma atividade, adquirir um biofármaco inovador ou decidir pela produção de um determinado biossimilar, é importante que os gestores da organização tenham conhecimento e experiência para que tomem a decisão mais correta.

Ao final do Capítulo 3 é possível dimensionar a complexidade e as peculiaridades que envolvem os processos tecnológicos para obtenção de medicamentos

biológicos, assim como ter uma noção do panorama e das perspectivas do mercado em que esses produtos estão inseridos.

O capítulo 4 é dedicado ao material obtido na literatura sobre o movimento de desverticalização e terceirização de atividades produtivas no campo da fabricação de biomedicamentos, além dos principais fatores e circunstâncias que podem influenciar nesse processo. O movimento é percebido atualmente em muitas das empresas do setor de produção de biomedicamentos ao redor do mundo. O capítulo aborda inicialmente o movimento de desverticalização/terceirização de uma forma ampla e abrangente para, em seguida, relacionar o tema diretamente com as atividades produtivas realizadas no campo da produção de biomedicamentos.

Aproveitando-se dessa tendência ao movimento pelo mundo, diversas companhias estão cada vez mais se especializando em prestar esse tipo de serviço no setor da produção biofarmacêutica. Essas companhias são chamadas *CROs* ou *CMOs* e, especificamente nessa área, devem oferecer um serviço altamente especializado e minucioso, uma vez que os sistemas regulatórios são extremamente rigorosos. Ao final desse estudo (Apêndice VII) é apresentado também um levantamento sucinto das principais companhias *CMOs* que atualmente atuam no mercado de produção de biomedicamentos.

4. A DESVERTICALIZAÇÃO E O EMPREGO DAS EMPRESAS CMO's NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA

As decisões entre “verticalizar” ou “desverticalizar” determinadas atividades, como acontece em diversas áreas, podem ser consideradas estratégicas e fundamentais também para as indústrias biofarmacêuticas. Nesse sentido, essa tem sido uma questão que tem trazido uma série de discussões nessa área, uma vez que gera impactos diretos em diversos fatores no gerenciamento de uma dada organização. Conforme descrito nos itens a seguir, o mercado das empresas que prestam serviços no campo farmacêutico tem crescido significativamente ao longo dos últimos anos quanto à disponibilidade e oportunidades para terceirização da grande maioria das etapas que compõem o ciclo produtivo de um fármaco ou biomedicamento.

Esse capítulo oferece um panorama geral sobre a estratégia para desverticalização de atividades em um contexto amplo, a ocorrência do movimento com foco no campo biofarmacêutico, os principais fatores e circunstâncias que podem influenciar nesse fenômeno, a utilização das empresas prestadoras de serviços CMO's para atividades em escala de produção e as características do mercado de terceirização na área estudada.

4.1 A ESTRATÉGIA DA DESVERTICALIZAÇÃO

A terceirização ou *outsourcing* não é um processo, técnica de gestão ou estratégia recente. Segundo Vieira (2009), ela foi originada nos Estados Unidos logo após o início da segunda guerra mundial, quando as indústrias bélicas tinham como desafio concentrar-se no desenvolvimento e na produção de armas, terceirizando as atividades de suporte a empresas prestadoras de serviço. No final do século XX, com a intensificação da competição entre as organizações, a reestruturação resultou na desintegração vertical, reduzindo o nível de verticalização das grandes corporações. Para Corrêa & Bomtempo (2009), a partir do final da década de 80, com a transformação da dinâmica global de competição na maioria das indústrias, as organizações foram obrigadas a procurar alternativas para a redução de custos. Dentre essas, pode-se citar como principais o *Outsourcing* (terceirização), o *Reengineering* (reengenharia de processos administrativos) e o *Downsizing* (redução de tamanho e do

quadro de pessoal). Inicialmente, a intenção era que essas estratégias se complementassem.

Com a crescente elevação no nível de competição com que as empresas se deparam atualmente, há uma exigência cada vez maior por alternativas de gestão nos negócios que proporcione a manutenção e a expansão do mercado que disputam. Para Lindelmann (2006, p.29), atualmente a terceirização é tida como uma técnica administrativa moderna utilizada amplamente no mercado mundial, assim como mais recentemente no brasileiro, para um enfoque estratégico capaz de melhorar a competitividade empresarial. Ainda segundo Lindelmann, a terceirização consiste na contratação, via prestação de serviços, de empresas especializadas em atividades que não cabem serem realizadas ou desenvolvidas no interior de uma dada organização. Constitui-se numa alternativa que, por muitas vezes resulta em profundas mudanças estruturais, culturais, de procedimentos e controles, onde o objetivo em alguns casos é que a empresa concentre suas energias e esforços em outras atividades.

A grande diversidade de termos para designar terceirização é descrita por Souza *et al* (2009), sendo eles os seguintes: *Outsourcing* (termo em inglês formado pelas palavras *out* e *source*, que traduzem fonte externa), subcontratação ou sublocação que geralmente servem para identificar um dos elementos constitutivos de uma organização em rede. Destes termos, o mais utilizado no Brasil é a terceirização. Ainda segundo os mesmos autores, a literatura situa a estratégia de terceirização como sendo uma opção onipresente para decisões empresariais, onde qualquer organização pode terceirizar qualquer tipo de atividade, processo ou negócio completo.

Apesar da recente corrida em busca da terceirização de serviços e atividades produtivas, as vantagens e desvantagens que esse processo tem trazido para as organizações estão sendo cada vez mais discutidas nos fóruns específicos. Alguns estudos demonstram que a terceirização pode não somente reduzir custos, como também acelerar o processo de incorporação de inovações ou melhorar a qualidade dos serviços prestados (GRAF, 2005). Em contraste, outras pesquisas demonstram que o processo de terceirização pode oferecer como riscos a perda do controle sobre as operações, além da divulgação de propriedade intelectual a atores externos, que podem tornar-se concorrentes no futuro (HARRIS *et al.*, 1998). Embora esses pontos de vista contraditórios sejam igualmente motivadores, ainda não há consenso estabelecido na literatura quanto aos efeitos positivos ou negativos no desempenho das empresas de

produção de medicamentos biotecnológicos (AKTAS, *et al.*, 2011). A decisão envolve uma avaliação caso a caso dos benefícios e dos custos envolvidos numa estratégia de desverticalização.

Para o modelo de Venkatesan (1992), um dos mais recorrentes na literatura no que diz respeito ao emprego da terceirização, a decisão estratégica de escolher entre as atividades que devem permanecer sob a responsabilidade da empresa e as atividades a serem terceirizadas, está entre as mais importantes dentro do atual cenário competitivo do mercado. O autor descreve que uma organização deve inicialmente realizar uma profunda investigação de seus subsistemas estratégicos (subconjuntos) e suas famílias de produtos (tecnologias de produção), sugerindo então que os subsistemas não estratégicos e as atividades não essenciais devam ser terceirizados. O estudo ressalta que o processo decisório de *Make or Buy* não está somente ligado ao nível operacional ou de produção da empresa, passando por outras áreas essenciais como logística, finanças, administração, jurídica, comercial, dentre outras. É uma decisão que deve ser encarada de forma sistêmica, devendo envolver várias dimensões e diferentes interesses dos *Stakeholders* envolvidos no processo.

Ainda sobre Venkatesan (1992), o estudo foi desenvolvido para a tomada de decisões de investimentos ou terceirizações, baseando-se na arquitetura do produto, dando origem a sistemas e famílias as quais são identificadas como estratégicas ou não para a companhia. Neste modelo, o quesito estratégico está ligado não somente às competências da companhia, como também às competências dos seus fornecedores, considerando os processos produtivos e o design dos produtos. Venkatesan (1992) relatou ainda em seu estudo acadêmico que não entendia por que as empresas americanas dedicavam seus escassos recursos para desenvolver e produzir *commodities* que não agregaram valor ao cliente final ao invés de terceirizá-los.

A importância da decisão de “fazer ou comprar” é reforçada também por Hayes *et al.* (2008). Determinar quais as atividades que devem ser realizadas internamente e quais devem ser terceirizadas para parceiros ou fornecedores é uma decisão de posse ou integração vertical. As decisões, em última instância, podem determinar a essência do modelo de negócios da empresa e determinar quem são considerados clientes, fornecedores, parceiros e concorrentes. Esse tipo de decisão pode ter um profundo impacto no desempenho competitivo de uma organização.

A relevância dos contratos na terceirização de atividades é ressaltada por Chase *et al.* (2004), que descreve a terceirização como o ato de transferir algumas atividades internas e a responsabilidade de decisões de uma empresa para um fornecedor externo. Dessa forma, os termos da negociação são estabelecidos por um contrato que vai além dos contratos de compra ou de consultoria. O autor alerta para os gestores a necessidade de se ter em mente que geralmente não são apenas as operações terceirizadas, mas também os recursos, incluindo pessoas, instalações, equipamentos, tecnologia, e outros ativos também passíveis de serem transferidos. A Figura 18 expõe uma série de perguntas que precisam ser respondidas pelos gerentes antes da tomada de decisão:

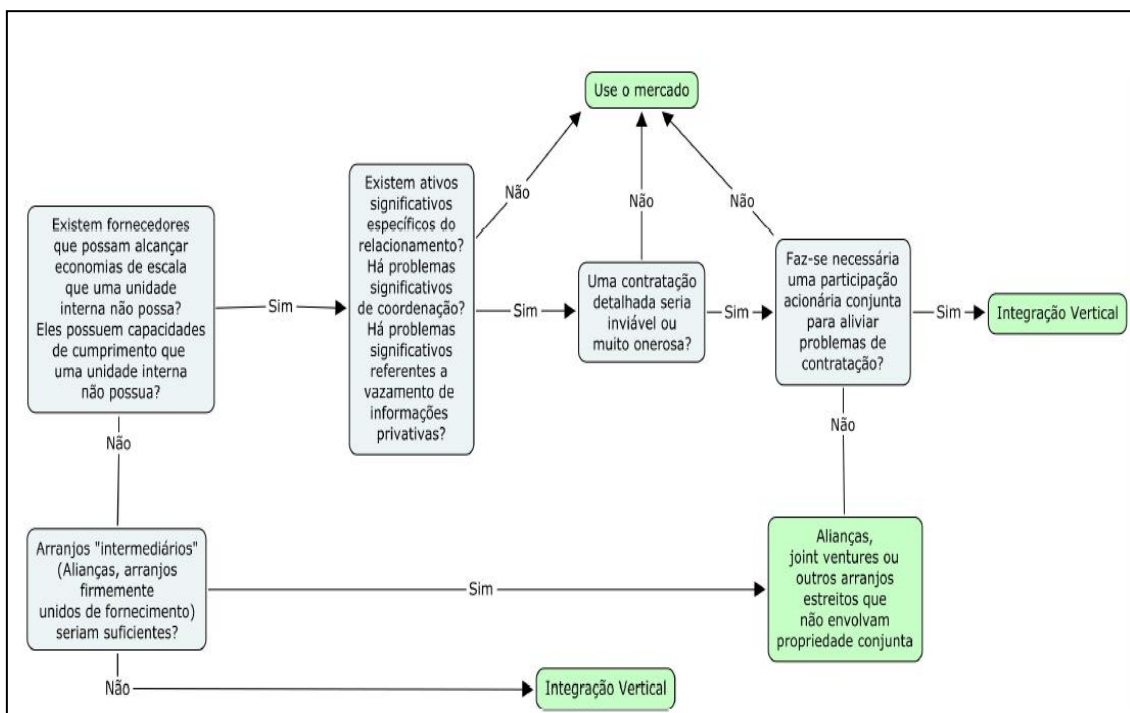


Figura 18: Esquema de orientação para processos decisórios de terceirização

Fonte: BESANKO *et al.*, 2004

A teoria dos custos de transação procura compreender os fatores e as circunstâncias pelos quais as firmas decidem se responsáveis pela produção de bens e serviços na própria organização (fazer internamente) ou optam por sua terceirização (comprar no mercado). As transações e os custos em se recorrer ao mercado são importantes determinantes para a maneira como as empresas produtoras de bens ou serviços se organizam. Um dos pontos de partida da teoria do custo de transação é a consideração de que uma dada organização não possui apenas os custos de produção, mas também os custos de transação. Estes últimos podem ser definidos como os custos de planejar, negociar, adaptar, redigir, monitorar e garantir o cumprimento dos contratos

de maneira satisfatória para as partes envolvidas. Quando os agentes recorrem ao mercado para conseguir equipamentos, serviços, insumos ou mão de obra, são esses os principais custos enfrentados. Essa teoria descreve também que os custos vão oscilar conforme as características da transação e do ambiente competitivo (COASE, 1937).

Em se tratando de uma rede para prestação de serviços, os custos de transação devem ser influenciados por pelo menos quatro fatores (WILLIAMSON, 1979):

- ✓ O número de fornecedores/prestadores de serviços potenciais;
- ✓ A especificidade de ativos dedicados à transação;
- ✓ O nível geral de incerteza em torno da transação;
- ✓ A frequência com a qual as transações ocorrem;

Com relação ao número de fornecedores/prestadores de serviços disponíveis, se há poucos potencialmente capazes de oferecer um determinado serviço ou produto solicitado, a tendência de haver comportamento oportunista do fornecedor é maior. Quanto menor o número de prestadores aptos e com potencial para atender a uma determinada demanda, mais os mercados fornecedores com que se transaciona se aproximam da condição de monopólio. Consequentemente, mais elevado ficarão os custos para recorrência ao mercado.

Quanto aos ativos envolvidos em uma determinada transação, estes vão ser específicos quando forem altamente especializados e, portanto, não tenham utilização para fora de uma dada relação estabelecida fornecedor-cliente. A condição de especificidade do ativo ocorre na situação em que é reduzida tanto a quantidade de fornecedores/prestadores capazes de ofertá-lo, quanto o número de clientes demandantes interessados em adquirir o ativo em questão. Quanto maior o grau de especificidade do ativo, maiores serão os riscos e problemas de adaptação, e consequentemente mais elevados normalmente serão os custos de transação.

Nesses casos, uma decisão de trocar o prestador de serviços ou fornecedor, por exemplo, exigiria a compra de uma máquina altamente especializada ou o domínio de um equipamento altamente específico, aumentando substancialmente o custo em caso de trocar o prestador. Esse custo alto de troca pode também acarretar em um comportamento oportunista. No oportunismo os agentes econômicos agem motivados pelo autointeresse, normalmente de forma antiética e geralmente acarretando em descumprimento de contratos. Para a prevenção de perdas relacionadas ao oportunismo,

os agentes econômicos procuram estabelecer relações contratuais mais robustas (JOSKOW, 1993). Consequentemente, quanto maior a necessidade do estabelecimento de contratos mais detalhados, maiores os custos de transações associados. Portanto, quanto maior a especificidade de ativos envolvidos em uma transação, maiores os custos da mesma. Um bioreator de escala industrial customizado para a produção de uma determinada vacina ou biofármaco pode ser considerado, por exemplo, um ativo altamente específico. Esses equipamentos geralmente atendem a processos específicos de produção e exigem conhecimento altamente especializado para o seu manuseio.

Quanto às incertezas envolvidas nos custos de transações, estas são consideradas como as possíveis fontes de perturbações para as quais adaptações são requeridas numa relação entre prestador/fornecedor-cliente. O grau geral de incerteza que envolve uma transação tende a aumentar seus custos de transações. Um ambiente de incerteza implica em mais espaço para atitudes oportunistas, aumentando a necessidade de relações contratuais mais robustas e elevando os custos de transação. Quando há assimetria de informações entre os agentes parceiros, com o prestador/fornecedor portando de mais conhecimentos ou informações do que o cliente, por exemplo, o aumento dos custos de transação pode ser potencializado por um comportamento oportunista por parte do prestador/fornecedor (JOSKOW, 1993). Um ponto crítico também nas transações seria em relação à racionalidade limitada de informações. Nesse caso, os agentes agem racionalmente, mas se defrontam com limitações na hora de acessar ou processar informações.

Outro ponto importante e influente nos custos é quanto à frequência em que as transações ocorrem. Quanto mais frequentemente uma empresa transaciona com um prestador/fornecedor, mais vezes ela tem que incorrer aos custos de realizar cada transação e assim, maiores serão seus custos totais em relação àquele negócio. Logo, quanto maior a frequência das transações, maiores seus custos somados. Por outro lado, se as transações forem efetuadas com elevada frequência, além de o comprador poder geralmente contar com um maior poder de barganha na negociação, os agentes econômicos tendem a evitar comportamentos oportunistas que possam impor prejuízos aos seus parceiros com receio de represálias ou de futuras perdas na relação de troca.

Além dos custos influenciados pelos fatores acima, as despesas podem incluir também a busca por informação sobre um determinado prestador/fornecedor, os custos de não conhecê-los perfeitamente, os custos para cotação de um serviço, os custos para

elaboração de contratos, os eventuais custos judiciais de fazer valer os contratos, dentre outros. Um exemplo desses custos adicionais está no caso da ocorrência de falhas na execução de uma dada transação, ou seja, quando esta não é processada como fora planejado. Isso acontece, por exemplo, quando o fornecimento de um insumo, serviço ou produto ocorre fora dos padrões acordados de qualidade ou ainda nas ocasiões em que o prazo de entrega não é cumprido.

Uma esquematização simples proposta para a economia dos custos de transações, abrangendo as dimensões “frequências nas transações” e “especificidade dos ativos” encontra-se ilustrada na Figura 19. Os autores descrevem que quando as duas dimensões forem altas, a melhor opção é a organização realizar internamente (verticalizar). Se ambas forem baixas, a recomendação é a busca no mercado por um fornecedor pontual. Quando uma delas for baixa, a melhor opção seria firmar um contrato de fornecimento ou parceira, como uma *joint venture*, a fim de minorar os riscos sem elevar significativamente os custos pela absorção de um ativo pouco frequente ou específico para o agente em questão.

Cenários de custos transacionais		Especificidade do ativo	
		Alta	Baixa
Frequência	Alta	Fazer	Contratar
	Baixa	Contratar	Mercado

Figura 19: Fazer ou comprar sob a ótica da frequência e da especificidade do ativo

Fonte: PICCOLI *et al.*, 2010

Ainda segundo a teoria do Custo de Transações, a internalização (integração vertical) é preferível à externalização se algumas condições forem observadas. Elas incluem o elevado grau de incerteza na negociação, uma elevada especificidade dos ativos envolvidos, um número de fornecedores capacitados reduzido no mercado e a elevada frequência da transação. Nesse sentido, a integração vertical é recomendada quando as imperfeições e incertezas do mercado forem maiores (MOBUS, 2010). A empresa que opta pela integração vertical procura produzir e realizar internamente a maior parte das operações nos diversos elos de sua cadeia produtiva. Os argumentos a

favor da verticalização partem do pressuposto de que fazer internamente permite uma maior possibilidade de redução de custos, além de um aumento do controle sobre as operações da empresa (FIGUEIREDO *et al.*, 2003).

Alguns autores, como Williamson (1979) e Klein (1993), produziram também uma explicação da integração vertical baseada na necessidade de se evitar o oportunismo, possível em uma relação contratual de longo-prazo. Em última instância, essa verticalização implica em substituir os custos elevados de transação pelos de gestão. Colocar os ativos sob uma mesma propriedade, sujeitando-os a uma coordenação interna, é visto como um meio efetivo para eliminar a propensão de diferentes proprietários de ativos cooperativos de se comportarem de maneira oportunista, uns em relação aos outros. A comparação das alternativas de expansão da gestão hierarquizada frente à realização das mesmas operações por mecanismos de mercado é fortemente afetada pelos custos de transação e pelo oportunismo (WILLIAMSON, 1979 & KLEIN, 1993).

Um dos esquemas ilustrativos que abordam simplificadaamente as decisões entre “fazer ou comprar” está representado na Figura 20:



Figura 20: Matriz de Kraljic

Fonte: FARIA, 2010

As áreas da Figura 20 são explicadas da seguinte maneira:

- ✓ Área 1: SEM ÊNFASE – Esta área apresenta as atividades de importância baixa e de alta disponibilidade de fornecedores. Ou seja, as aquisições nessa área são pouco significativas, sendo exatamente por este motivo que se deve começar a terceirização por essas atividades, buscando aprender para poder ir adiante.
- ✓ Área 2: ESTABILIDADE, fornecimento simples: essa área representa as atividades de importância baixa e disponibilidade de fornecedores baixa. Nesse caso, a terceirização das atividades pode ser uma boa estratégia dependendo da negociação.
- ✓ Área 3: COMPETITIVIDADE, fornecimento em grande quantidade: Nessa área vislumbramos atividades importantes – vitais para o desempenho da empresa – e com alta disponibilidade de fornecedores no mercado, o que permite como estratégia um alto poder de negociação em relação aos preços e à qualidade praticada.
- ✓ Área 4: INTEGRAÇÃO, fornecimento estratégico: Nessa área, teoricamente a terceirização é mais crítica, uma vez que há poucos fornecedores no mercado e a importância para a empresa é alta.

Já para Slack *et al.*, a decisão entre “fazer ou comprar” raramente é uma escolha simples. As organizações de uma mesma área podem estar em circunstâncias diferentes e com os mais objetivos variados, o que geralmente acarreta em decisões distintas ou conflitos de interesses. Para o autor, o modelo ilustrado abaixo na Figura 21 pode ser utilizado para auxiliar as decisões entre “fazer ou comprar”:

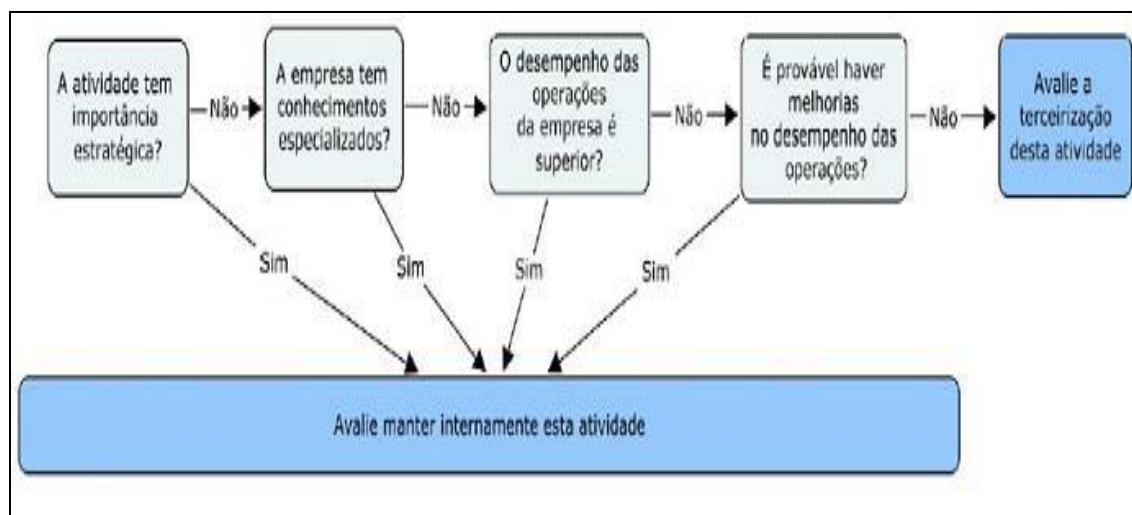


Figura 21: Processo decisório: Fazer ou Comprar ?

A forma de organização mais eficiente deve ser aquela que minimiza o conjunto de custos de produção (inclusive gestão) e de transação com todos aqueles que se

relacionam com a entidade. A teoria econômica por trás dos estudos sobre custos de transação sugere que quanto mais altos os custos de transação incorridos, mais as empresas tentarão minimizá-los por meio da integração vertical. Isso significa que elas vão optar por “fazer” o produto/serviço internamente ao invés de terceirizar a produção do mesmo. Assim, da mesma forma, quanto menores forem os custos de transação, mais as empresas tendem a optar por recorrer ao mercado (“comprar”).

Para alguns autores a terceirização ainda se restringe às atividades não finalísticas das empresas. Para Barat *et al.*, (2007), por exemplo, com a terceirização as empresas passaram a contratar externamente organizações para produzir ou executar serviços não estratégicos (de baixo valor agregado), ao invés de produzi-los internamente. Ainda nessa linha, Besanko *et al.*, (2004, p.146) reforça que as empresas devem focar seus esforços para executarem as atividades que fazem melhor e deixarem tudo mais aos parceiros terceirizados independentes, utilizando a lógica de que as empresas de mercado podem executar a maioria das atividades de forma mais eficiente do que as empresas integradas.

Para Ferraz (2010), a terceirização tem sido aos poucos difundida no âmbito organizacional, evidenciando vantagens, desvantagens e desafios à gestão e ao conjunto de *stakeholders* que a compõe. O firmamento desta prática partiu da premissa de que as empresas obteriam vantagens competitivas em relação à redução de custos e no direcionamento dos seus esforços para as atividades que realmente exercem com competência. Porém, segundo a visão do mesmo autor o procedimento de terceirizar não é necessariamente mais barato do que produzir internamente, uma vez que envolve gestão de contratos, aumento de complexidade da cadeia de valores, dentre outros fatores.

Atualmente a terceirização de atividades vem ganhando cada vez mais importância na economia global, uma vez que as organizações têm transferido a responsabilidade integral de funções inteiras como recursos humanos, logística, contato com clientes, tecnologia de informação (TI) e mais recentemente atividades produtivas, como verificado no caso da indústria biofarmacêutica. A terceirização é tida como uma das mais poderosas ferramentas na administração de recursos (BELCOURT, 2006). Pode ser encarada como uma estratégia de produção para obtenção de melhorias no desempenho geral das empresas.

Consciente dos desafios das relações interempresariais, os modernos conceitos de terceirização estão associados ao conceito de parceria (GIOSA, 2003). O estabelecimento de parceria nos negócios busca definir objetivos convergentes, com comprometimento das partes em níveis equivalentes, alicerçado em confiança mútua visando o compartilhamento de bons resultados. Entretanto, não são raros os casos de terceirização mal sucedida, o que não inviabiliza a retomada da execução da atividade pela própria empresa. A reversão do processo de terceirização ou verticalização ganhou o apelido de “primeirização”, considerado mais um neologismo do mundo corporativo. O retorno das atividades para a empresa após um período de terceirização tem origem, na maioria dos casos, no baixo desempenho medido na atividade terceirizada e em consequentes prejuízos, contrariando assim os intentos de melhores resultados pela aplicação da terceirização como estratégia de produção (VALOIS & ALMEIDA, 2009).

- Fatores e circunstâncias influentes na terceirização

Embora a terceirização seja muito empregada, não existe qualquer garantia de que a estratégia de produção terceirizada traga melhores resultados para a empresa que dela faz uso. Entretanto, é fundamental enxergar quando a terceirização de atividades é, de fato, uma alternativa de gestão com melhores chances de sucesso (VALOIS & ALMEIDA, 2009). A Tabela 16 expõe alguns dos diferentes fatores e circunstâncias a serem levados em consideração na ocasião da tomada de decisão entre verticalizar ou terceirizar pelas organizações.

Tabela 16: Características preconizadas por diversos autores: Verticalização x Desverticalização

Verticalização			Desverticalização		
Reduzir Custos	Viena <i>et al</i>	2006	Reduzir investimentos em ativos	O`Byrne	2007
Ter melhor controle das operações	Lima	2009	Focar na atividade central do negócio	Quelin; Duhamel	2003
Ter melhores níveis de serviço	Figueiredo <i>et al</i>	2003	Ter maior flexibilidade	Lunfgren <i>et al</i>	2011
Ter maior contato dos clientes	Langley	2012	Ter acesso a competências externas	Blecker <i>et al</i>	2007

Fonte: Adaptado de MOBUS, 2012

Segundo Farias (2003), os dois grandes aspectos que devem ser levados em consideração em qualquer processo de terceirização são os seguintes:

- 1) A importância para a organização da atividade que está sendo terceirizada. Algumas perguntas devem ser respondidas. Se o contratado não prestar bem o serviço, em que

grau sua operação ficará prejudicada ? Em que extensão o cliente poderá perceber isso? Há a possibilidade de qualificação do prestador de serviços ? Qual seria o impacto da troca do prestador ?

- 2) Há disponibilidade de prestadores para o mercado em que a organização está inserida ? Eles são capacitados para exercer as atividades demandadas?

Já para Souza *et al.*, (2009) o objetivo principal da terceirização vai além da simples redução de custo e passa pela intenção da empresa possuir maior agilidade, flexibilidade e competitividade. Isso reforça a teoria de que as organizações pretendem por intermédio da terceirização transformar seus custos fixos em variáveis, e com isso, possibilitar um melhor aproveitamento do processo produtivo, com a transferência de numerário para tecnologia ou para o desenvolvimento de novos produtos.

Para Barros (2009) os motivos para terceirizar são diferentes para cada área ou setor da economia. Nas empresas do segmento químico e petroquímico, por exemplo, o mais importante seria a redução de custos. Já para as empresas dos setores de bebidas, papel, celulose e material de construção e decoração, tão importante quanto reduzir custos é aumentar o nível do serviço logístico. A redução do investimento em ativos é relevante para outros diversos setores, como, por exemplo, naqueles onde o veículo utilizado é mais específico e, portanto, mais caro.

Para Kotabe *et al* (2008) a realocação de atividades ou funções inteiras para fora da empresa tem sido um direcionador na transformação dos negócios nas últimas décadas. As firmas tendem a terceirizar para se manterem competitivas. Na área de logística, por exemplo, em uma pesquisa apresentada pela Coppead/RJ denominada “Terceirização Logística no Brasil” com usuários de serviços logísticos, 90% das empresas que terceirizaram algum tipo de serviço estavam satisfeitas, já que em 85% dos casos conseguiram reduzir os custos de atividades logísticas e conseqüentemente focarem mais em suas competências centrais. A pesquisa apontou os seguintes fatores levantados como principais para a terceirização: redução de custos (85%), focarem no *core business* (76%), ganhar flexibilidade (68%) e redução de ativos (67%). Entre os fatores motivadores também citados, aparecem: aumentar níveis de serviços (57%), aprimorar a eficiência operacional (44%) e gerar novas soluções logísticas (35%) (MARINO, 2003).

Em geral, a literatura apresenta vários fatores, circunstâncias ou argumentos que estão levando diversas organizações a buscarem a terceirização. A terceirização de diferentes atividades na Cadeia de Valor envolve a escolha de adquirir bens ou serviços de outras empresas ao invés de produzi-los internamente. Um forte aumento da terceirização tem sido observado nas últimas duas décadas em uma variedade de áreas, incluindo telecomunicações e manufatura dos mais diversificados produtos, impulsionada pela redução dos custos e pelo aumento da eficiência operacional (MOBUS, 2012).

Os fatores que motivam as empresas a utilizar o mercado derivam em geral de conceitos simples – as empresas do mercado são às vezes mais eficientes (por exemplo, podem executar a mesma atividade a um custo mais baixo ou com uma maior qualidade do que o contratante). Em determinadas ocasiões essas eficiências são tangíveis e podem ser detectadas pela contabilidade. Já em outras, elas são intangíveis, quando estão relacionadas a outros fatores como, por exemplo, possibilidade de maior acesso às competências externas (BESANKO, 2004).

Existem na literatura diversos trabalhos que descrevem as formas de avaliação e os riscos inerentes a determinados processos de terceirização. Wang e Yang (2007) propõem que, para tomar a decisão de terceirizar, devem ser considerados seis fatores: economia, recursos, estratégia, risco, gerência e qualidade. Para uma avaliação mais aprofundada que sustente a decisão de quais os processos devem ser terceirizados ou não em uma organização, eles propõem o uso das ferramentas AHP (*Analytic Hierarchy Process*) e PROMETHEE (*Preference Ranking Organization Method for Enrichment Evaluations*). O AHP é utilizado para analisar a complexidade dos processos a serem terceirizados e determinar os pesos dos critérios e o PROMETHEE é usado para o resultado final mudando os pesos dos critérios em uma análise de sensibilidade.

Segundo Quelin e Duhemael (2003), os principais fatores e circunstâncias que influenciam no movimento de terceirização se dão em quatro dimensões:

- Redução nos custos operacionais: essa é principal razão apontada e deve ser comparada com os custos no monitoramento e controle das firmas contratadas;
- Foco nas competências essenciais (*core competencies*): firmas buscam fazer o melhor uso do capital investindo em atividades que geram maior valor à empresa, dado seus recursos e competências. Portanto, as organizações pretendem se

concentrar somente nas atividades que julgam principais ou com *know-how* suficiente para executar. As demais tarefas são contratadas de terceiros;

- Ganho de flexibilidade: maior facilidade de terceiros a se adaptar às necessidades dos clientes se comparado a uma possível reorganização interna da empresa para atender tais clientes;
- Acesso a competências externas: pesquisa e desenvolvimento tecnológico, recrutamento e marketing;

O Quadro 4 apresenta uma síntese dos principais fatores e circunstâncias que influenciam na desverticalização de atividades, segundo a percepção de diversos autores sobre o emprego da terceirização de uma forma geral.

Quadro 4: Principais fatores e circunstâncias influentes na terceirização de uma forma geral, segundo trabalhos de autores variados

	Buffington (2007)	Outsourcing Institute (2012)	Cruz (2006) - % de votos entrevistados	Mc Ivor (2010)
Principais fatores e circunstâncias	Foco no <i>core business</i>	Foco no <i>core business</i>	Foco no <i>core business</i> - 67,3%	Foco no <i>core business</i>
	Mitigação de riscos	Redução de custos operacionais	Economia de recursos - 61,1%	Redução de custos
	Melhoria nos processos	Liberar recursos para outros propósitos	Acessar conhecimento externo - 55%	Consolidação de processo
	Melhoria de serviços	Acessar capacidades	Crescimento estratégico - 37,4%	Acessar habilidades externas
	Acesso às novas habilidades	Recursos internos indisponíveis	Redução de custos com pessoal - 34,6%	Melhora nos serviços
	Acesso às novas tecnologias	Benefícios à reengenharia	Redirecionar capital - 22,7%	
	Redução de custos	Acelerar tempo de chegada mercado	Redução de custos ativos fixos - 7,6%	
	Outros	Compartilhar riscos	Outros - 2,8%	
		Aumentar capacidade		
		Dificuldade gerenciais internas		

Fonte: Elaboração própria

Os autores Chase *et al.*, (2004) agrupam em seis grandes grupos os fatores que influenciam a terceirização e os benefícios obtidos:

- a) **Motivos Organizacionais:** melhoria da eficácia pelo foco naquilo que a empresa faz melhor; aumento da flexibilidade para atender às condições de mudança de negócio; demanda por produtos, mercados e tecnologia; transformação da organização; aumento do valor do produto e serviço; satisfação do cliente e dos acionistas;
- b) **Busca de Melhorias:** Melhoria no desempenho operacional (aumento da produtividade e da qualidade, tempos de ciclos mais curtos, e assim por diante); obtenção de expertises, tecnologias e *know-how* que não estão disponíveis por outra maneira; melhoria no controle e gerenciamento; melhoria no gerenciamento de riscos; aquisição de idéias inovadoras; melhoria da imagem e credibilidade por meio da associação com terceiros superiores;
- c) **Motivos Financeiros:** redução nos investimentos em ativos e liberação dos recursos para outros propósitos; geração de caixa através da transferência de ativos para terceiros;
- d) **Busca de Receitas:** ganho de acesso ao mercado e oportunidade de negócios através da rede do terceiro; aceleração da expansão através do desenvolvimento da capacidade, dos sistemas e dos processos dos terceiros; expansão de vendas e capacidade de produção durante os períodos em que tal expansão não possa ser financiada; exploração das habilidades existentes comercialmente;
- e) **Redução de Custos:** objetiva reduzir custos através do melhor desempenho do terceiro em relação ao contratante; transformação de custos fixos para custos variáveis;
- f) **Estímulo aos funcionários:** proporcionar uma carreira profissional com mais perspectivas aos funcionários; aumentar o comprometimento e a motivação nas áreas não centrais da empresa;

Já para Corbeet (2004 apud DIKELMANN, 2009, p.26), o fator de motivação básico para uma organização iniciar o processo de terceirização é reduzir custos. A Figura 22 ilustra as principais motivações para terceirização segundo percepção do autor:

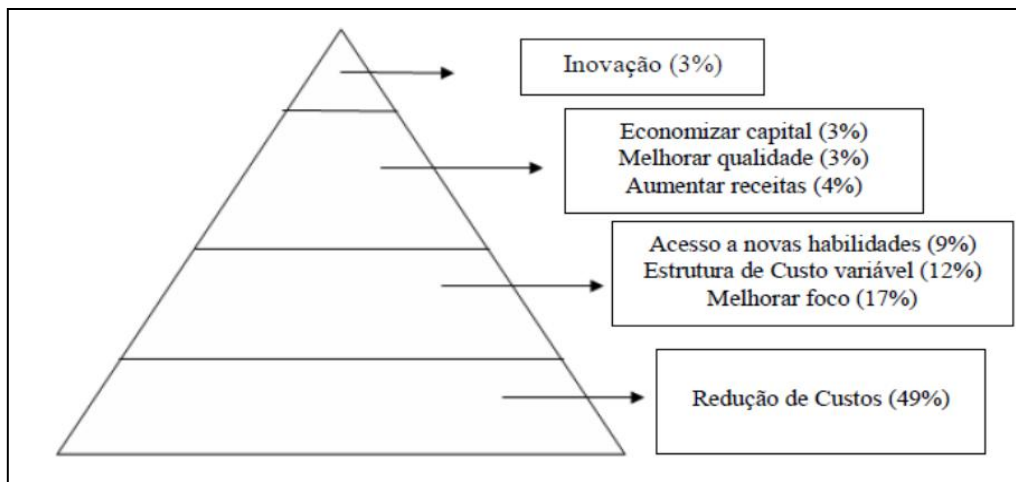


Figura 22: Pirâmide com alguns dos principais fatores influentes na terceirização

Fonte: CORBEET (2004 *apud* DIKELMANN, 2009, p.26)

Em outro estudo realizado, Nassimbeni *et al* (2012) agruparam os fatores e circunstâncias que têm influenciado as empresas a terceirizarem suas atividades em quatro dimensões:

- 1 - Estratégica: foco no *core business*, aumento da flexibilidade estratégica e da competitividade e acesso a novos mercados;
- 2 - Organizacionais: redução da complexidade interna e gestão de custos próprios;
- 3 - Operacional: acesso a novas habilidades, conhecimentos e melhoria de qualidade;
- 4 - Econômica: redução de custos operacionais e de capital de investimento;

Mangan *et al* (2008, p.28) sintetizam os fatores que motivam a terceirização em três, sendo eles os seguintes:

- i. Custo: um parceiro terceiro deve poder fornecer um serviço mais barato do que a própria empresa poderia fornecer;
- ii. Flexibilidade: a empresa terceira pode estar pronta mais rapidamente para fornecer mais ou menos serviços, conforme a necessidade;
- iii. Foco no *core business*: razão estratégica, na qual a empresa foca nas áreas onde ela é boa ou nas quais ela obtém vantagem competitiva;

Mohr *et al* (2010) destacam e descrevem os seguintes fatores como influentes na terceirização sob as óticas tanto do fornecedor de serviços, quanto do contratante:

- Redução de custos - acumulando o volume de muitos clientes, o fornecedor terceirizado ganha em economia de escala podendo oferecer serviços a valores

diferenciados para os seus clientes (muitas vezes menores do que se o cliente internalizasse a produção);

- Foco nas suas próprias competências essenciais: a terceirização possibilita que a companhia se distancie de atividades que dispersem o seu foco principal;
- Acesso a habilidades do terceiro: algumas empresas terceirizam devido a competências incorporadas do mesmo, geralmente em domínios específicos;
- Atenuar os problemas referentes a recursos humanos: transferência de despesas gerais com planos de saúde e outros custos relacionados à mão de obra para o terceiro;
- Tecnologia: internet, conferência via web e outras tecnologias móveis fazem com que a comunicação com os parceiros terceiros da empresa seja facilitada, de maneira que a informação seja bem compartilhada;

Além dos fatores e circunstâncias acima, o autor descreve que questões como globalização, competitividade ou ritmo dos negócios têm impulsionado as empresas a operarem de forma mais competente sob pressão de tempo e de custo, tornando a estratégia de fazer tudo por conta própria uma estratégia difícil e de risco.

Em termos de Brasil, em uma pesquisa realizada pela CNI – Confederação Nacional das Indústrias, divulgada em Abril de 2009, onde foram entrevistadas 1443 indústrias, os empresários que terceirizam foram convidados a definir o grau de importância de três possíveis fatores pleiteados na terceirização; aumento da qualidade do serviço, redução de custos e uso de tecnologias de produção ou gestão. Na Figura 23 se encontram as respostas consolidadas:

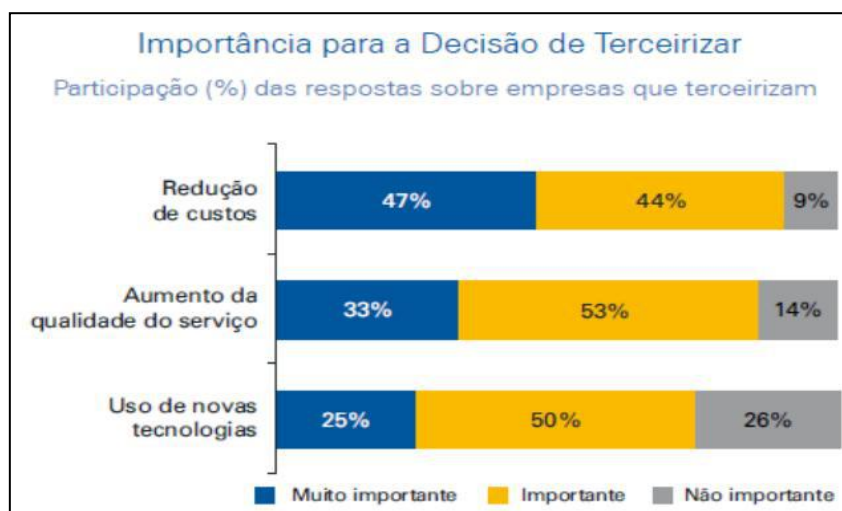


Figura 23: Ordem de importância dos fatores influentes na terceirização

Fonte: CNI (2009)

Em outro estudo realizado denominado “Desenvolvimento local do estado do Rio de Janeiro”, identificou-se três fatores como principais quando uma dada organização decide terceirizar suas atividades: especialização, custos e falta de meios próprios. Uma constatação importante é de que as empresas analisadas estão dispostas a terceirizar somente para especialistas. O estudo aponta ainda uma interdependência entre os três fatores quando na ocasião de terceirização de serviços, sendo que a importância deles pode variar de acordo com o setor que se terceiriza e do segmento de atuação empresarial (FAURÉ & HESSECLEVER, 2005).

Esse item do trabalho objetivou apresentar um embasamento teórico importante a ser considerado nos processos decisórios do tipo “comprar ou fazer”, além de levantar os principais fatores e circunstâncias influentes nas ocasiões de desverticalização e terceirização de atividades em organizações das mais diversas áreas. A partir deste levantamento, a proposta é de que os conhecimentos obtidos sejam utilizados para pesquisa, investigação e aplicação no setor específico de produção de biomedicamentos. Os fatores e as circunstâncias identificados aqui como influentes no movimento de terceirização foram utilizados para a pesquisa realizada em campo sobre o setor biofarmacêutico, cuja metodologia, resultados e discussões encontram-se apresentados nos capítulos 5 e 6 desse trabalho.

4.2 DESVERTICALIZAÇÃO NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA

A fabricação de fármacos e medicamentos vinha sendo historicamente verticalmente integrada na indústria farmacêutica, o que levava ao uso relativamente pouco frequente de *outsourcing* para a fabricação de produtos comerciais. Parte da relutância da indústria farmacêutica em avançar para a produção terceirizada vinha das culturas empresariais existentes dentro de grandes empresas. Os altos executivos muitas vezes assumiam uma postura de conforto apostando que as prioridades da empresa podiam ser mudadas e recursos realocados rapidamente quando eram de propriedade dos próprios meios de produção e controlados exclusivamente pela própria companhia. Da mesma forma, quando uma única organização-mãe estava envolvida (sem a presença de terceiros), os gestores dentro de diferentes disciplinas da companhia, tais como Garantia e Controle da Qualidade, se sentiam confortáveis em desenvolver procedimentos e processos que eram executadas pela organização inteira, sem a necessidade de um debate contínuo e reavaliações mais sofisticadas com parceiros

externos. No entanto, a principal razão pela qual a fabricação via contrato de terceirização ainda não havia se expandido bruscamente neste setor, era a falta de uma lógica econômica suficiente que justificasse os investimentos a serem realizados. De alguns anos para cá, esse cenário tem sido alterado significativamente tanto no campo de farmoquímicos quanto, mais recentemente, na produção de biotecnológicos para fins de saúde.

A estratégia de *Outsourcing* (terceirização) tem sido cada vez mais utilizada pelas indústrias de produção de biomedicamentos ao redor do mundo para desverticalização de suas atividades, se tornando parte fundamental do modelo de negócios global das empresas do setor. Na indústria biofarmacêutica as atividades terceirizadas podem contemplar desde os estudos para a descoberta de um novo princípio ativo até a fabricação dos produtos em escala industrial. As empresas farmacêuticas têm utilizado a terceirização, ao longo de todo o ciclo de vida de um determinado produto, desde as atividades de pesquisa e desenvolvimento, passando pela produção do insumo farmacêutico ativo (IFA) chegando até as etapas de processamento final, incluindo etapas como embalagem, ensaios clínicos e vendas (pós-marketing). Dentre diversos fatores e circunstâncias que podem influenciar na decisão de desverticalizar e terceirizar determinadas atividades, as empresas podem por exemplo buscar reduzir custos e desenvolver novos produtos, enquanto estão produzindo eficientemente outros (SPECIAL REPORT, 2011).

Com processos de desenvolvimento e fabricação complexos e requisitos regulatórios que tornam a produção cada vez mais onerosa, sobretudo quando o foco é em produtos de natureza biotecnológica, as empresas farmacêuticas estão buscando em longo prazo, oportunidades estratégicas que lhes tragam maiores benefícios. Este cenário resulta em empresas farmacêuticas lidando com um número cada vez mais acentuado de parceiros. Porém, para que estes últimos concorram a este nicho de negócios, é interessante a capacidade em ofertar uma gama de serviços que contemple todo o ciclo de vida de um produto biofarmacêutico. Além disso, para que uma instituição biofarmacêutica terceirize estrategicamente, é necessário que sua relação com os principais parceiros seja estabelecida por meio de discussões persistentes, objetivos em comum e responsabilidade para operar de maneira eficaz frente aos desafios dispostos (SPECIAL REPORT, 2011).

Com o advento da terceirização e a criação de empresas especializadas nesse fenômeno, chamadas de *CROs* ou *CMOs*, muitas organizações farmacêuticas têm optado por delegar a terceiros uma parte ou até mesmo a totalidade de suas atividades de desenvolvimento e/ou produção. Neste modelo, as parcerias tendem a ocorrer desde as fases iniciais do ciclo de vida de um produto até a etapa de comercialização, tornando geralmente o processo tecnologicamente mais eficaz e economicamente mais viável (SCHACHTER, 2012). Os contratos para terceirização atualmente envolvem os mais diversificados “players”, desde as grandes *Big Pharmas* até as pequenas entidades especializadas. A desverticalização das atividades produtivas nas companhias biofarmacêuticas envolve uma intrincada rede, geralmente constituída pelas chamadas *Big Pharmas* com outros diversos fabricantes menores. A busca pelos serviços de terceirização envolve uma série de fatores e variáveis que influenciam tal movimento, tais como o cumprimento de tarefas específicas, esforços para a redução dos custos, falta de capacidade de produção interna das empresas de biotecnologia, resolução de problemas, melhora na eficiência e produtividade, dentre outros (SPECIAL REPORT, 2011).

Segundo Schachter (2012), há alguns anos o mercado farmacêutico podia ser dividido em duas partes: de um lado, grandes empresas farmacêuticas que produziam medicamentos e negociavam a prestação de serviços associados normalmente ao desenvolvimento desses produtos. Do outro lado as empresas que não trabalhavam na geração de medicamentos em si, mas apenas vendiam serviços que complementavam a cadeia de desenvolvimento e produção de produtos biofarmacêuticos. Entretanto, atualmente o mercado de “*outsourcing*” tem sido tão atraente que até mesmo as grandes empresas biofarmacêuticas (*Sanofi, GSK, Novartis, Merck*, etc.) estão construindo suas plantas piloto como unidades de negócios autônomas capazes de realizar serviços internos para a própria instituição ou oferecer serviços para instituições externas, mediante negociação. Empresas como *GSK, Merck ou Novartis*, disponibilizam seus canais eletrônicos para contato sobre serviços prestados. No caso da *GSK*, por exemplo, existem informações disponíveis em seu sítio eletrônico relacionadas às características gerais da área piloto certificada em BPF, que são destacadas em relação à qualidade e à precisão dos serviços que podem ser oferecidos. O Apêndice VII desse trabalho apresenta um levantamento detalhado das empresas prestadoras de serviços que atuam na área biofarmacêutica.

O mercado de terceirização na indústria biofarmacêutica provavelmente vai continuar crescendo na medida em que as empresas necessitem cortar custos para compensar problemas ou imprevistos que afetem sua produtividade. As atividades não essenciais terceirizadas atualmente podem incluir etapas produtivas pontuais ou melhorias nos padrões dos processos e obtenção dos produtos. No *Special Report* (2011), por exemplo, os principais fatores descritos que influenciam na busca pela terceirização na indústria farmacêutica, sobretudo as voltadas para produção de farmoquímicos, foram os seguintes:

- ✓ Pode representar uma redução de custos entre 30% a 35%;
- ✓ Possibilidade de acelerar o tempo e reduzir o custo no desenvolvimento de novos medicamentos;
- ✓ Redução dos problemas frente aos assuntos regulatórios;
- ✓ Aumentar a eficiência produtiva;
- ✓ Distribuição do excesso de capacidade de produção em outras instalações;
- ✓ Minimizar os investimentos em instalações de capital intensivo;
- ✓ Aumento do lucro líquido e do fluxo de caixa;
- ✓ Permite desviar recursos para focar em outras competências, como por exemplo o marketing;

Neste cenário, as grandes empresas farmacêuticas preenchem as lacunas em seus processos de P&D e produção, estabelecendo parcerias com instituições científicas, *CROs* (*Contract Research Organization*), *CMOs* (*Contract Manufacturing Organization*), dentre outras empresas, em qualquer fase do desenvolvimento tecnológico e/ou do processo produtivo. Em relação à prestação de serviços, as *CROs* oferecem parcerias nas atividades majoritariamente ligadas à pesquisa e desenvolvimento tecnológico e as *CMOs* nos processos de manufatura em escala piloto, e principalmente, nas escalas de demonstração ou industrial (OLIVEIRA & TELLES, 2011).

No panorama atual, os custos elevados para P&D e formulação de um novo medicamento estão impulsionando diversas organizações a buscarem alternativas para maximizar seus recursos. Uma *CRO* consiste em pessoa ou organização, geralmente contratada para fornecer um ou mais serviços relacionados à pesquisa farmacêutica, à realização e à condução de ensaios clínicos e pré-clínicos, à implantação da garantia e controle de qualidade, bem como quaisquer outras atividades relacionadas. As empresas

são contratadas, muitas vezes, para desempenhar processos que são demasiadamente complexos ou pouco frequentes para serem desenvolvidos “*in house*” e que possam ser realizados mais rapidamente e a menores custos por meio de contratação (NEHA *et al.*,2012).

Já uma *CMO*, foco desse trabalho, atua no campo biofarmacêutico oferecendo serviços de terceirização para manufatura de fármacos e/ou biológicos, com capacidades de volumes que variam desde as etapas finais de desenvolvimento de medicamentos até, principalmente, grandes quantidades destinadas aos ensaios clínicos (geralmente fase III) e à comercialização. Os serviços oferecidos por uma *CMO* podem incluir algumas etapas na fronteira entre o desenvolvimento e a produção, tais como, pré-formulação, desenvolvimento da formulação, estudos de estabilidade, desenvolvimento das metodologias, produção de lotes para estudos clínicos (geralmente os de fase III), *scale-up* de produção, registro de lotes nos órgãos regulatórios, dentre outras variadas atividades (Figura 24).



Figura 24: Atividades oferecidas por empresas *CMOs* prestadora de serviços na área de biomedicamentos

Fonte: Elaboração própria

O grande desafio em um processo de terceirização nessa área é o perfeito entendimento entre o contratante e o contratado, para que essa relação gere valor para ambas as empresas. Para manter o crescimento contínuo em parcerias de terceirização entre empresas biofarmacêuticas, geralmente os parceiros precisam reter em

confidencialidade todo conhecimento (sobretudo o tácito) adquirido nos processos de produção, além de atender às obrigações regulatórias. O emprego da terceirização de atividades de produção pode permitir que as indústrias biofarmacêuticas explorem a fundo, por exemplo, tecnologias que possam propiciar a descoberta ou na melhoria de novos produtos já fabricados. Isso se torna mais factível quando as empresas biofarmacêuticas e seus parceiros de terceirização trabalham de forma simbiótica, geralmente com as primeiras fornecendo suas competências no marketing e na comercialização dos produtos e as empresas prestadoras de serviços provendo os mesmos com qualidade (preferencialmente com características inovadoras).

Outro ponto especialmente importante na área de produção de biomedicamentos diz respeito à especificidade dos ativos envolvidos nos processos. Esse é um fator bastante influente, uma vez que uma dada *CMO* prestadora de serviços em algumas ocasiões precisará possuir ou investir em ativos altamente específicos e especializados e que, dependendo da situação, poderá ser utilizado para fornecer um único produto ou serviço específico para um único cliente. Essa discussão se aplica principalmente às atividades de produção de IFAs para comercialização. Nesses casos, os processos geralmente são altamente específicos, requerem equipamentos complexos, mão de obra qualificada e há dificuldade em encontrar fornecedores aptos no mercado.

Segundo Geraldi (2010), há dois tipos bem distintos de parceiros/fornecedores no mercado de terceirização de produção de medicamentos: terceirizadores padrões e parceiros estratégicos. A grande diferença está no que é chamado de custo-benefício do negócio. Os parceiros estratégicos buscam oferecer a qualidade acima de tudo e fazer contratos de médio a longo-prazo, investem junto com o cliente e a terceirização é tratada como área de negócio. As empresas fornecedoras de serviços estão cada vez mais se aprimorando para responder às necessidades e fornecer aos clientes soluções eficientes e simples. A demanda dos clientes de prestação de serviço é normalmente conseguir menores custos, obter medicamentos bem produzidos e ter os prazos estipulados de tempo atendidos.

Diversas vantagens podem ser oferecidas pelas empresas contratadas. Uma delas, por exemplo, pode ser a redução do risco no investimento, considerando que o aporte na construção de uma nova linha de produção ou mesmo em uma fábrica dedicada a um determinado produto pode ser muito significativo. A escolha pela

terceirização pode evitar o gasto de elevados montantes antes do sucesso de um novo medicamento ser assegurado. Ao utilizar a estratégia de terceirização dos serviços de produção em plantas BPF, as empresas de biotecnologia podem adiar a construção de novas plantas de bioprocessamento até que estejam certas de que poderão preencher suas próprias instalações com seus produtos e operá-las de forma eficiente em termos de custo. Outro fator que geralmente impulsiona o movimento de fragmentação é a ausência de capacidade interna para realização dos lotes de produção a serem utilizados nos testes clínicos de fase III. Nesse momento, um determinado fármaco ou biomedicamento já deve estar sendo fabricado na sua escala comercial de produção dado as exigências regulatórias.

Os projetos específicos de terceirização podem também reduzir ou controlar a necessidade imediata de custos operacionais, podendo destinar as finanças de uma dada companhia para outros fins de capital. Além disso, os parceiros podem acessar imediatamente um alto grau de competência técnica e conhecimentos necessários para desenvolver processos e/ou construir, validar e operar sofisticadas instalações sem ter, no entanto, que contratar e treinar colaboradores em um curto período de tempo. Quando realizada por um grupo competente, a terceirização de operações pode fornecer às empresas parceiras acesso a uma vasta amplitude de conhecimentos científico-tecnológicos a serem utilizados em escalas de produção, cujos valores poderiam ser elevados para serem mantidos internamente. Além disso, diversas *CMOs* que oferecem serviços de produção em áreas BPFs, possuem equipes especializadas e com vasto conhecimento no estabelecimento de processos tanto em células bacterianas, quanto em células de mamíferos, com sistemas de expressão que vão desde a bancada até fermentadores e biorreatores de milhares de litros.

Sob o ponto de vista das empresas contratadas (*CMOs*), uma das principais vantagens vislumbradas está na redução de seus custos fixos, uma vez que quanto mais contratos de produção forem estabelecidos com clientes interessados, menor será sua capacidade ociosa (GERALDI, 2010). As informações sobre o *portfólio* dos serviços prestados estão descritas nos endereços eletrônicos ou nos materiais de propaganda das próprias empresas *CMOs*. Estima-se que a terceirização nas grandes empresas multinacionais farmacêuticas concentre-se em aproximadamente 20% do seu negócio, mas há uma expectativa de aumento deste número em um futuro próximo (GERALDI, 2010).

O mercado biofarmacêutico está atualmente disposto numa rede tão intrincada, que por vezes uma própria *CMO* contratada busca fazer parte do seu serviço em empresas prestadoras de serviço. Nesta configuração, uma mesma organização pode representar diferentes papéis, definido conforme sua estratégia e de acordo com os cenários de mercado. As etapas do ciclo produtivo de um produto biofarmacêutico podem ser realizadas dentro de uma única empresa ou distribuídas em diversas instituições. Uma indústria pode “importar ou comprar fora” até mesmo a IFA (Insumo Farmacêutico Ativo), responsável pelo efeito proporcionado pelo medicamento. É extremamente importante que um contrato de prestação de serviço não se limite somente a vender o que será produzido. Como já colocado, é interessante que a *CMO* ofereça uma gama de serviços completa (qualidade, controles em processo e final, documentação, etc...).

No que se refere às plantas piloto ou plantas de demonstração, por exemplo, a utilização de plataformas flexíveis pode também ser oferecida por *CMOs* para etapas distintas do processo de manufatura. Estas empresas podem apresentar soluções para reduzir os custos e os riscos ao longo do ciclo de vida de um produto. As plataformas flexíveis podem resultar em várias vantagens, dentre elas a utilização de itens descartáveis e equipamentos que podem ser facilmente transportados de um ambiente para outro (RIOS, 2010). Vários exemplos de parceria com contratação de serviços podem ser observados, envolvendo centros acadêmicos, empresas farmacêuticas ou “*start-ups*” bem-sucedidas. Esses atores externos ajudam na obtenção de resultados promissores até que os produtos cheguem à fase de mercado (OLIVEIRA & TELLES, 2011; SCHACHTER, 2012).

Em relação ao emprego da terceirização nas indústrias biofarmacêuticas brasileiras, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC - da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA - número 25, de 29 de março de 2007, a terceirização é a prestação de serviços por terceiros para execução de etapas como produção, análises de controle de qualidade ou armazenamento de produtos farmacêuticos. No Brasil a estratégia da terceirização é muito utilizada por empresas das mais diversas áreas que objetivam focar em seu negócio principal e visam aumentar sua margem de lucro (GERALDI, 2010).

Para que ocorra parceria entre contratada e contratante, ambos os estabelecimentos devem cumprir com as diretrizes e exigências sanitárias (ANVISA,

2007). Logo, quando há um adequado planejamento com um parceiro estável e confiável, que desempenha satisfatoriamente o serviço solicitado e cumprem os prazos, a garantia do sucesso no processo de terceirização de qualquer empresa é praticamente certa (GERALDI, 2010).

Por enquanto, a busca de serviços ou processos terceirizados no Brasil ainda está mais restrita à indústria de farmoquímicos em etapas como ensaios clínicos, embalagem primária e secundária, produção, estudos de estabilidade, controle de qualidade, atendimento ao cliente e uma crescente demanda em pesquisa e desenvolvimento. Esse movimento no campo da produção de biomedicamentos ainda é muito pouco observado.

4.3 A SELEÇÃO DE UMA CMO PARA PRODUÇÃO DE BIOMEDICAMENTOS

A escolha de um fabricante terceirizado para os processos produtivos pode ter significativo impacto numa determinada empresa e deve ser realizada de maneira sistemática. Há várias questões que precisam ser consideradas em relação aos potenciais fabricantes prestadores de serviços. Nesse sentido, selecionar uma empresa como parceira em um contexto de terceirização para um contrato de produção de biomedicamentos não deve ser considerado um processo simples.

Para que o sucesso de uma parceria de terceirização entre uma empresa contratante e uma organização prestadora de serviços (*CMO*), é fundamental que diversos fatores sejam considerados e uma série de medidas seja tomada para que a escolha do parceiro seja realizada adequadamente. Uma detalhada análise interna realizada pela própria empresa contratante deve orientar o processo decisório de desverticalizar ou não. Depois que a empresa concluir uma minuciosa avaliação interna sobre suas capacidades, necessidades e decidir por terceirizar, ela deve identificar e contratar parceiros conceituados e, preferencialmente, com experiência. Algumas organizações identificam potenciais contratantes e pedem-lhes para responder a um pedido de propostas, coletando informações que podem ser úteis para a escolha da empresa prestadora de serviços (*CRO* ou *CMO*) (ALKERMES, 2012).

O estabelecimento de uma relação clara e transparente é vital no início desse processo. Existem muitas abordagens empreendidas para seleção de um potencial parceiro de terceirização, mas em essência, as principais considerações nessa área envolvem a expertise dos fornecedores de serviços em questões envolvendo atividades

de aumento de escala e fabricação comercial. Algumas empresas empregam uma espécie de “checklist” inicial no momento de selecionar uma *CMO* para contratação, adotando algumas perguntas centrais como as dispostas abaixo (ALKERMES, 2012).

- ✓ Há quanto tempo a empresa prestadora do serviço (*CMO*) está nesse tipo de negócio e que serviços prestaram em atividades semelhantes ?
- ✓ A *CMO* tem experiência no suporte a processos de produção de biofarmacêuticos, de transferência de tecnologia, de aumento de escala e de estrutura para atender à fabricação de medicamentos para várias empresas (através de múltiplos contratos) ?
- ✓ A *CMO* tem conhecimento e atende aos requerimentos preconizados pelas agências reguladoras locais e, em alguns casos, para países em que o produto será exportado?
- ✓ A *CMO* tem profissionais capacitados e bem treinados ? Como é a estrutura organizacional da *CMO* e como será conduzido o seu projeto ?
- ✓ A *CMO* tem experiência e uma equipa dedicada a oferecer abordagens pro-ativas para encarar os desafios que possam aparecer longo do acordo comercial ?

Ainda de acordo com Alkermes (2012), os principais itens a serem considerados na contratação de uma *CMO* no setor biofarmacêutico são os seguintes:

- ✓ Tempo e experiência da *CMO* na área;
- ✓ Estrutura para atender ao serviço solicitado;
- ✓ Atendimento aos requisitos regulatórios;
- ✓ Profissionais capacitados e dedicados;
- ✓ Inserção do projeto na estrutura organizacional da *CMO*;

Alguns autores descrevem ainda que o primeiro passo na decisão de como escolher o seu parceiro é conhecer internamente as necessidades e atividades a serem terceirizadas. Os objetivos da empresa devem orientar a identificação de potenciais contratantes, considerando suas características (KOLAR, 1997). Em uma pesquisa recente sobre o fenômeno da terceirização, 75% dos entrevistados responderam que usariam a palavra "parceria" para descrever sua relação com seus prestadores de serviços contratados, sugerindo que a terceirização já não é mais uma decisão tática, e sim estratégica (ALKERMES, 2012).

Além dos critérios técnicos desejáveis a todos os fabricantes terceirizados que pleiteiam produzir biofarmacêuticos, há várias questões críticas que precisam ser

consideradas pelas companhias antes de entrar em uma parceria de *outsourcing*. Caso não discutidos no início da terceirização do processo, esses problemas podem se tornar foco para conflitos pós-contratuais. Para tanto, algumas questões básicas para o estabelecimento de uma parceria devem ser inicialmente debatidos. Alguns deles estão dispostos abaixo:

- Definição clara dos serviços a serem prestados;
- Agenda não conflitante entre os parceiros;
- Disponibilidade de recursos e estabilidade das empresas;
- Registro para rastreabilidade de todas as reuniões, encontros e tratos comerciais;

Como exemplo, identificou-se o caso do *Serum Institute of India Ltda*, considerado um dos maiores produtores de vacinas do mundo, e estudado na tese de doutorado de Lopes (2016). O instituto realiza diversos tipos de parcerias de colaboração com muitas outras organizações da área e entende que, para garantir o sucesso da empreitada, tanto o receptor quanto o doador da tecnologia devem possuir um completo entendimento sobre o projeto inteiro, assim como objetivos, idéias e direcionamento similares. Também se faz importante um olhar para os anos seguintes, no intuito de verificar qual é o valor de longo prazo para o produto. Isso é especialmente importante para vacinas ou biofármacos, pois mesmo a transferência sendo para tecnologias já maduras, isso pode levar alguns anos até sua conclusão, tempo no qual o mercado biofarmacêutico já pode ter mudado devido a sua intensa dinâmica.

Ainda sobre o caso do *Serum Institute of India Ltda*, a empresa considera que para uma tecnologia ser absorvida com sucesso, quatro fatores são de fundamental importância: a capacidade da empresa em suportar a tecnologia, tendo as competências necessárias como pessoal capacitado e instalações adequadas; a existência de motivação interna para tornar bem sucedida a tecnologia; a aceitação interna da tecnologia, tanto por parte das pessoas quanto pelo ambiente e; a existência de um alinhamento entre a tecnologia e a estratégia de negócios da empresa. Na visão da organização o sucesso de uma transferência de tecnologia está também relacionado fortemente à existência de um gerenciamento de projeto robusto, uma equipe multifuncional altamente capacitada e uma boa estratégia de treinamentos e troca de conhecimentos para o desenvolvimento de capacitações (LOPES, 2016).

A seguir encontram-se descritos alguns pontos de especial importância a serem observados e investigados pelas empresas interessadas em selecionar organizações prestadoras de serviços para desverticalização de suas atividades na área de produção de biomedicamentos.

- Expertise e competências das CMOs em processos produtivos em bioprocessos

Um dos principais pontos para produção de medicamentos biológicos é o desafio de reunir as competências necessárias. Isso pode implicar na revisão das competências organizacionais para uma possível readequação, ou na busca de competências externas que podem estar presentes em universidades, centros de pesquisas ou empresas passíveis de serem parceiras. A aquisição de competências ou a formação de parcerias estratégicas pode ser a solução para suprir as necessidades ou facilitar o desenvolvimento de competências para garantir uma vantagem competitiva sustentável (FERMAM, 2010).

Dentre as qualificações mais importantes que um fabricante terceirizado deve possuir estão o histórico e a experiência da empresa, assim como de seus principais colaboradores na fabricação de produtos anteriores. A produção de medicamentos biológicos pode ser repleta de pequenas armadilhas técnicas e regulatórias que em muitas ocasiões somente a larga experiência dos gerentes da alta administração da empresa consegue antever. Estas questões tornam-se cada vez mais importantes com a expansão rápida da indústria de terceirização de biofarmacêuticos e com a constituição de novas empresas especializadas em atender a procura por capacidade adicional. Os clientes devem optar por escolher parceiros de terceirização com gestores que possuam significativa experiência em operação industrial, bem como conhecimento de questões científicas, assuntos regulatórios e uma boa base de engenharia.

Os bioprocessos, sobretudo aqueles envolvendo DNA recombinante, ainda não são considerados completamente dominados. Portanto, a operação bem sucedida de uma unidade fabril requer uma significativa compreensão científica dos procedimentos envolvidos, além da capacidade de adaptar os equipamentos às condições exigidas pelo processo a ser terceirizado. Um grupo com profissionais especializados e experiência em processos científicos pode ajudar significativamente na resolução de problemas encontrados durante o estabelecimento da produção, além de ter condições de apresentar argumentos científicos convincentes e consistentes dentro de um processo regulatório

exigido, contribuindo, por exemplo, para a aprovação e registro da produção e dos controles nos órgãos regulatórios correspondentes.

Em determinadas situações, uma larga experiência operacional em aumento de escala (*Scale-Up*) e/ou em melhorias incrementais nos processos pode ser vital para manter uma produção dentro de um orçamento disponível, objetivando um produto economicamente viável. Os operadores contratados, as capacitações exigidas para as atividades e a supervisão designada para os processos devem ser cuidadosamente controlados. A demonstração da capacidade do grupo de operações em controlar cada tipo de processo é um requisito regulatório fundamental para a execução de uma instalação multipropósito. A tendência é que a troca de informações técnicas entre os grupos científicos que compõem a comunidade das empresas que terceirizam atividades produtivas nessa área ocorra com cada vez mais frequência facilitando o entendimento de diversas questões inerentes à área como, por exemplo, o atendimento às questões regulatórias cada vez mais rigorosas.

É indicado também que o grupo de operações contratado tenha um vasto conhecimento e uma larga experiência na área de Garantia e Controle da Qualidade, assim como na parte de Assuntos Regulatórios. Esses fatores são extremamente importantes na interface com autoridades e agências regulatórias dos locais onde os produtos são produzidos e comercializados.

- Instalações e infraestrutura das CMOs

As plantas fabris utilizadas para produção de biomedicamentos devem seguir rigorosas exigências estabelecidas pelos órgãos regulatórios competentes. As instalações devem possuir corredores e áreas classificadas de acordo com as recomendações que cada processo requer em relação ao grau de limpeza e monitoramento ambiental. As qualificações dos operadores, o fluxo de materiais e pessoal e as restrições de acesso individual a determinadas áreas de produção devem estar de acordo com as expectativas das normas de BPF. Dentro de uma instalação adequada para a produção de biomedicamentos, os requisitos básicos incluem a disponibilidade de vapor limpo de grau farmacêutico, água para produção de injetáveis (WFI), além da presença de sistemas de filtração e alimentação de ar que devem ser segregados entre as diversas áreas de produção. Tais exigências também foram estabelecidas em relação à qualidade dos fluídos de processos, dos equipamentos e das

tubulações, sendo necessária a utilização de materiais cada vez mais nobres e compatíveis com as normas vigentes para a produção de medicamentos com base em biotecnologia.

Mesmo nas grandes indústrias farmacêuticas e de biotecnologia, os materiais produzidos para as fases I e II de ensaios clínicos são geralmente realizados em plantas piloto ou em escala ainda de laboratório que devem preferencialmente cumprir com os requisitos de BPF, mas geralmente não são efetivamente cobrados quanto à certificação de BPF exigida para produção em escala industrial. Estas instalações-piloto raramente eram inspecionadas quanto as certificações de BPFs porque os órgãos regulatórios concentravam seus esforços na aprovação das instalações para fabricação comercial. Entretanto, nos EUA por exemplo, o FDA já acenou que inspecionará cada vez mais instalações-piloto tanto para as condições de BPF quanto para as de BPC (Boas Práticas Clínicas). Isso sugere que mesmo em fase I os materiais estão em risco se produzidos fora das condições preconizadas na regulação de BPFs. Portanto, é interessante que as *CMOs* contem com a possibilidade de produção dos lotes em áreas certificadas em BPF, mesmo que estes sejam destinados a ensaios clínicos de fases I e II.

Por outro lado, os materiais produzidos para ensaios clínicos de fase III (assim como os lotes de consistência) exigem instalações licenciadas e certificadas em BPF, devendo ser inclusive fabricados no mesmo local onde a produção comercial do biomedicamento de fato ocorrerá. Não fazer isso geralmente resulta em exigência dos órgãos regulatórios para uma nova etapa de estudos clínicos de modo a assegurar que os produtos feitos em outra instalação a ser licenciada são substancialmente equivalentes aos produzidos na instalação com licença.

Geralmente, observa-se que a produção dos lotes para ensaios clínicos de fases I, II e III transcorre com menores riscos e dificuldades nos casos em que ocorre a utilização plantas certificadas em BPF desde o início de todo esse processo. Esse fato também pode acarretar em mitigação de riscos no momento de escalonar o processo para a fase III e produzir o biofarmacêutico em escala comercial, uma vez que o fabricante já será detentor de significativa experiência e conhecimento das condições em que o produto deve ser obtido. Ainda assim, não faz sentido realizar a fase I em um fabricante terceirizado que possui instalações disponíveis e certificadas, se este não possuir pessoal capacitado, equipamentos adequados ou recursos organizacionais para conduzir um produto até sua escala de produção para registro e comercialização.

Estas considerações determinam que fabricantes terceirizados tenham uma infraestrutura totalmente integrada que inclui um grupo competente de processos científicos, uma equipe completa de controle e garantia da qualidade, recursos analíticos abrangentes para amostragens de processos e validações de limpeza, além de um grupo de assuntos regulatórios capaz de redigir e apoiar pedidos para licenciamento de produto. O fabricante terceirizado deve, idealmente, ter uma equipe de produção comercial experiente, especialmente na operação de instalações em condições de BPF. Os padrões de engenharia adotados para atender às Boas Práticas de Fabricação (BPF) na produção de biomedicamentos são exemplos categóricos de como os aspectos de regulação podem elevar drasticamente os custos de uma nova unidade produtiva de biofarmacêuticos, restringindo as organizações que desejam fazer parte desse mercado e influenciando na dinâmica de lançamento de novos produtos no mercado, assim como no custo final destes.

Finalmente, pode-se afirmar que é fundamental o envolvimento de todos os níveis gerenciais das empresas (contratante e prestadora) em um projeto de terceirização. O sucesso do processo depende do engajamento dos profissionais de ambas as organizações que atuam tanto no nível estratégico (membros da alta gestão), quanto nos níveis tático (gestores dos contratos/projetos) e operacional (supervisores de produção, engenharia, qualidade, dentre outros).

- Interesses conflitantes e capacidade de produção das CMOs

Se por um lado busca-se uma relação ganha-ganha (*win-win*) entre a empresa contratante e a CMO prestadora de serviços, uma das principais questões relacionadas aos fabricantes terceirizados é o fato deles conseguirem organizar e priorizar suas agendas para produção e reuniões com os diversos parceiros que possam ter. Durante a avaliação das prestadoras de serviços disponíveis é extremamente importante tentar eliminar qualquer suspeita de conflitos de interesses. Um potencial conflito de agendas e planejamentos entre os fabricantes terceirizados, muitas vezes preocupados e interessados em vender seus excessos de capacidade a qualquer custo a fim de cobrir suas próprias despesas internas enquanto aguardam novidades no seu próprio portfólio, pode tornar a parceria de terceirização angustiante ou fracassada (SCARLETT, 1996).

As empresas de biotecnologia que possuem excesso de capacidade podem ser consideradas parceiras em potencial para outras companhias que desejam terceirizar sua

produção devido à sua infraestrutura já existente, suas instalações adequadas e seu pessoal especializado. No entanto, pode existir um risco de conflito nestas empresas, a menos que elas separem o que estão fabricando enquanto prestadoras de serviços para os seus demais negócios. Essas companhias podem possuir produtos e/ou tecnologia de fabricação próprias que concorram com o cliente nessas questões.

Para superar esses percalços, diversas empresas de biotecnologia, sobretudo as grandes biofarmacêuticas, estão criando divisões de fabricação sob contrato de terceirização ou subsidiárias em separado, objetivando justamente minimizar questões de interesses conflitantes. Por isso, antes de firmar uma parceria para terceirização de um determinado produto é importante realizar uma profunda investigação sobre os interesses do fabricante terceirizado, incluindo os planos de produção, os produtos fabricados e as tecnologias utilizadas. Deve-se atentar para os contratos a longo prazo, uma vez que o fabricante terceirizado pode não ter interesse em defender os compromissos de um cliente por períodos de tempo extensos. O cliente do fabricante terceirizado deve também procurar se precaver da necessidade de uma futura “ajuda” não prevista em contrato ao parceiro por conta de algum problema que por ventura venha a ocorrer, a fim de evitar, por exemplo, um possível comprometimento de uma instalação aprovada para atendimento à fabricação de um produto biofarmacêutico do seu portfólio. A estabilidade financeira e os recursos necessários para que a parceria não apenas seja duradoura, mas que também atendam às possíveis necessidades de expansão se o cliente necessitar de capacidade adicional, são grandes desafios na relação com a maioria dos fabricantes prestadores de serviços.

Deve-se ter em mente que o êxito de uma produção terceirizada está diretamente relacionado ao desempenho do contratado executante da atividade produtora dos bens ou serviços, objeto da contratação. Diante deste fato, o sucesso de um projeto de terceirização estará frequentemente associado ao estabelecimento de parcerias firmes e simbióticas, o que não é tarefa simples e nem de curto prazo. Entretanto, é possível estabelecer critérios ou adotar metodologias de seleção conforme já discutido nesse estudo, que indicarão a potencialidade de um candidato a fornecedor vir a tornar-se efetivamente um parceiro estratégico da empresa contratante.

- Transparência nos contratos com as CMOs

Sobre o estabelecimento dos contratos entre a contratante e a *CMO*, é extremamente importante que os mesmos sejam celebrados de maneira clara e transparente. É recomendável que estes contemplem determinadas questões como estabelecimento de critérios de sucesso, cronograma de marcos e entregas pela empresa (*CMO*), disponibilidade de recursos humanos na planta (da contratante e da *CMO*), reuniões periódicas entre o comitê do projeto (membros principais da *CMOs* e da contratante), definição da linguagem a ser utilizada, suporte para questões regulatórias, produção dos lotes pré-comerciais (fase III) e comerciais, contratação de empreiteiros (se necessário), definição de termos e siglas a serem utilizadas, dentre outros. É de fundamental importância que o processo de transferência da tecnologia seja acompanhado de um minucioso planejamento das etapas que contemplem os seguintes pontos abaixo (ALONSO-CAPLEN, 2013):

- Gerenciamento do Projeto → Interação entre as duas equipes de projeto (*CMO* e Contratante) – gerentes dos projetos (*CMO* e Contratante), além dos membros especialistas (*CMO* e Contratante) em qualidade, regulatórios, processos e análises; Comunicação (Fluxo de Informações) – Reuniões presenciais, teleconferências organizadas pelas gerências dos projetos e fluxo de documentação (deve ser realizado entre os gerentes de projetos); Comitê de Direção – Resolução (tomada de decisões) sobre os assuntos pendentes e definições (revisões) sobre as estruturas de governança;
- Plano de transferência da tecnologia dos processos → Transferência de Escala (escala piloto para escala industrial se necessário); Documentações de Produção (Protocolos dos lotes produzidos, Descrições de Processos, Análise e Avaliação dos Dados Capturados e o próprio Plano de Transferência de Tecnologia); Plano de Treinamento na passagem dos procedimentos de produção; Comunicação (fluxo de informações, registro e rastreabilidade dos procedimentos);
- Estabelecimento de marcos de entrega de processo → produção em escala piloto (3 lotes), produção em escala industrial (ajustes de engenharia – 3 lotes), produção em escala industrial em condições BPF (3 lotes) e produção em escala industrial para validação (3 lotes);

- Transferência das metodologias analíticas → métodos de controle em processo, métodos de caracterização, métodos para liberação de produto e resultados e métodos dos estudos de estabilidade.
- Transferência de documentação → *POPs* de análise, planos de amostragem para cada setor, relatórios com as especificações de cada produto (amostras), plano de transferência das metodologias e relatórios de qualificação (certificação) das metodologias.

- Riscos à qualidade na utilização das *CMOs*

A terceirização de atividades, produtos, componentes e sistemas tem se tornado cada vez mais frequente nos departamentos e logística das grandes empresas (HAYES *et al.*, 2008). Desde o início da década de 1990, a terceirização na fabricação de produtos acabados com empresas *CMOs* tem se intensificado em diversos tipos de indústrias, tais como, de eletrônicos, automobilística e farmacêutica (GRAY *et al.*, 2008). Enquanto a desverticalização da produção com fabricantes terceirizados pode oferecer muitos benefícios, o fenômeno também pode oferecer riscos relacionados à qualidade (QUELIN & DUHAMEL, 2003).

Claramente a qualidade é um fator de fundamental importância para a indústria biofarmacêutica. Somente nos EUA, estima-se que desde 2001 foram gastos aproximadamente 700 milhões de dólares com multas por produtos fora dos padrões de qualidade ou em não conformidade com as exigências regulatórias, sem contar as perdas bilionárias registradas nas vendas. Logo, considerando a ascensão da recorrência às empresas *CMOs* na área e a importância do aspecto de qualidade na produção de biomedicamentos, os fabricantes terceirizados precisam passar por uma rigorosa avaliação de riscos à qualidade no momento da seleção (GRAY *et al.*, 2015).

A literatura existente sobre gerenciamento da qualidade aponta que somente o estabelecimento de um roteiro com práticas isoladas de qualidade não é suficiente para a obtenção de um desempenho de qualidade satisfatório. É fundamental que a *CMO* tenha também já implantada toda uma infraestrutura de gerenciamento de qualidade para alcançar resultados satisfatórios. Essa infraestrutura inclui uma gama de elementos culturais intangíveis, tais como, empregados capacitados e comprometidos com a qualidade, presença de um comitê executivo responsável pelo estabelecimento de ações voltadas à qualidade, uma mentalidade institucional de mitigar ou exterminar qualquer

tipo de risco, utilização de ferramentas gerenciadoras de riscos, dentre outros. Infelizmente, a literatura relata que esses pontos são difíceis de serem observados diretamente em uma análise não aprofundada (GRAY *et al.*, 2015).

Ainda de acordo com Gray *et al* (2015), existem algumas razões plausíveis para justificar a preocupação das empresas contratantes com os riscos à qualidade verificadas em companhias prestadoras de serviços (CMOs). Primeiramente, as CMOs não têm suas marcas colocadas em “risco”, já que normalmente os produtos fabricados são comercializados com o nome e marca da empresa contratante. Quando as empresas produzem internamente, elas tendem a possuir uma preocupação maior, já que suas próprias marcas e reputações “estão em jogo”. Em acréscimo a isso, as empresas prestadoras de serviços geralmente terão no máximo a responsabilidade dividida com a empresa contratante em caso de qualquer erro de processo que possa vir a ocorrer. Isso acontece porque a empresa contratante é quem geralmente estabelece os fornecedores de matérias primas, define os processos e controla as especificações do produto. Por fim, as empresas CMOs têm como agravante o fato de geralmente não terem desenvolvido sob suas condições, os processos de produção que estão sendo contratadas para realizar.

Além da questão da parceria, os objetivos como qualidade, custo e prazo, que se procura em qualquer estratégia produtiva, podem apresentar “*trade-offs*” e consequentemente conflitos. O desejo do menor custo e da mais alta qualidade estará quase sempre presente nos contratos estabelecidos, sendo que não é tarefa fácil para o contratante estabelecer um equilíbrio adequado entre os vários objetivos conflitantes envolvidos na produção de bens e serviços pelos contratados.

O cenário de formação de redes intrincadas entre empresas biofarmacêuticas e o movimento de *outsourcing* de diversas etapas de fabricação de produtos biológicos tem acrescentado novas variáveis e desafios ao sistema de qualidade da área. Objetivando a garantia da segurança e a qualidade do produto oferecido à população neste cenário de organização em rede, as autoridades regulatórias têm procurado melhorar e ampliar sua atuação ao redor do mundo. Uma das estratégias tem sido promover a harmonização dos requisitos regulatórios globais, com o objetivo de possibilitar que uma agência de um dado país reconheça a validade da inspeção realizada pela autoridade regulatória de outro. Para tanto, é necessário que os requisitos sejam similares e que a extensão e a profundidade da supervisão regulatória não sejam muito distintas.

Algumas autoridades regulatórias têm tomado medidas para ampliar e melhorar suas atuações. A agência reguladora norte-americana, por exemplo, *Food and Drug Administration* – FDA desenvolve um programa denominado *FDA's Beyond Our Borders* para atender ao aumento das importações para o mercado norte-americano. A agência reconhece que muitos medicamentos são provenientes de países com pouca capacidade de fornecer a supervisão regulatória necessária para garantir a segurança dos produtos exportados, o que gera oportunidades para contaminação dos mesmos, além de possibilitar a falsificação. Por consequência disso, a agência tomou a iniciativa de estabelecer escritórios em diversos países para os quais os EUA importam produtos biofarmacêuticos (FDA, 2013). Uma tendência deste movimento é também o aumento do nível de exigência por parte das autoridades regulatórias quanto à gestão da rede de fornecedores e de prestadores de serviços por parte do setor regulado.

- Aspectos legais na utilização das CMOs

Ainda durante o processo decisório, quando está sendo considerada a possibilidade de se terceirizar atividades com parceiros, o conhecimento dos aspectos legais que regulam a prestação de serviços contratados é fundamental para os objetivos que se almejam com essa modalidade de gestão e para minimizar possíveis implicações legais no futuro. Nestes aspectos é que residem os maiores riscos para as empresas que transferem suas atividades aos cuidados de terceiros.

Os procedimentos realizados às margens das leis trabalhistas por empresas terceirizadas podem ferir os direitos dos trabalhadores e colocar em risco a imagem e os resultados das organizações envolvidas no processo. Assim, sob o ponto de vista de uma dada organização com possibilidade de terceirização de algumas atividades, é fundamental estudar e conhecer profundamente os riscos legais oferecidos por essa modalidade de gestão. Os aspectos legais são diferenciados de acordo com o país e com as agências reguladoras. No Brasil, por exemplo, a terceirização de serviços de vigilância, de conservação e limpeza já vem de longa data, sendo praticada pelas empresas e aceita pelo judiciário trabalhista, não carecendo de maiores comentários. Em relação ao termo “serviços especializados”, a caracterização deste está calcada na presença dos seguintes requisitos: previsão no contrato social da empresa prestadora, identificação com o objetivo da contratação, execução das atividades com qualificação, autonomia técnica e exigência de certo *know-how*. Outro termo que merece destaque é “atividade-meio”. Essa definição tem sido motivo de diversos debates entres os juristas

da área trabalhista. Existe uma enorme dificuldade de se classificar e por consequência diferenciar de forma precisa e inequívoca as definições de “atividades-meio” das “atividades-fim”. Para alguns juristas a legalidade ou ilegalidade da prática de compra de serviços terceirizados não está relacionada à natureza do serviço como meio ou fim, e sim à forma como é praticada, verificando-se a existência ou não de fraude aos trabalhadores, ingerência, subordinação, idoneidade econômica do prestador, entre outras situações (SILVEIRA *et al.*, 2008).

A responsabilidade do tomador de serviços é objetiva e descreve que, ocorrendo o inadimplemento das obrigações trabalhistas por parte do empregador, implica na responsabilização subsidiária do tomador. Não se pode admitir que o trabalhador tenha prejuízos com a terceirização. Devem ser resguardados todos os direitos trabalhistas, o que se garante com essa co-responsabilização ao tomador de serviços. Verifica-se, portanto que, em sendo um dos objetivos da terceirização a redução dos custos, pode-se pôr a perder esse alvo por falha na fiscalização dos recolhimentos dos impostos dos trabalhadores da empresa contratada. Neste sentido, um contrato de prestação de serviço firmado deve prever uma relação de parceria, coberta com todos os cuidados necessários a fim de atingir efetivamente a qualidade e a produtividade imprescindível à sobrevivência e ao crescimento dos parceiros. O aspecto legal de uma atividade é um critério qualificador que uma vez satisfeito, habilita a atividade a uma possível terceirização mediante uma avaliação criteriosa dos objetivos que se busca alcançar com essa estratégia na gestão da produção (VALOIS & ALMEIDA, 2009).

Ao final deste item fica claro que somente as competências técnicas para a concepção, construção e operação de instalações em condições de Boas Práticas de Fabricação não são suficientes para a qualificação de um fabricante terceirizado. A empresa responsável pela terceirização deve ter em mente que o sucesso dos seus clientes é a medida para o seu próprio sucesso e devem fazer de tudo para alcançá-lo. Os empreendimentos para produção de medicamentos biológicos podem ser considerados altamente sofisticados e complexos, com grandes chances de pequenas ineficiências e/ou erros nos processos individuais serem multiplicados quando o processo é considerado na sua totalidade. É extremamente importante que o fabricante terceirizado tenha um sistema de gerenciamento de projetos e outro de contabilidade financeira disponíveis para fornecer todo o suporte e controle dos seus projetos aos clientes relacionados a eles.

Sendo assim, não existem dúvidas de que a terceirização da produção em instalações BPFs pode ser uma alternativa viável para fabricação de biomedicamentos. Entretanto, é imprescindível e fundamental que a escolha da empresa prestadora de serviços seja realizada de forma cuidadosa, avaliando-se criteriosamente todos os diversos riscos que a estratégia pode representar. Os contratantes dos serviços devem concentrar o máximo de esforço na definição de questões estratégicas associadas à escolha de um fabricante terceirizado, buscando uma tomada de decisão baseada sempre em uma perícia minuciosamente técnica.

No item a seguir o autor descreve um panorama geral e global de como o mercado de terceirização voltado à indústria farmacêutica está organizado e quais são suas perspectivas de expansão para os próximos anos.

4.4 O MERCADO DA TERCEIRIZAÇÃO NA INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA

Impulsionada pelo rápido crescimento do mercado biofarmacêutico global, a demanda por serviços de terceirização na produção de biofarmacêuticos tem aumentado rapidamente nos últimos anos. Embora a maioria das atividades de terceirização de medicamentos biológicos ainda estejam voltados majoritariamente para atividades como desenvolvimento de linhagens celulares, bioanálises, caracterização de produtos e testes de biossegurança, tem-se verificado recentemente uma crescente demanda por serviços relacionados à produção industrial desses produtos (ZHANG, 2015).

A expectativa para os próximos anos é de que os contratos de terceirização para serviços de fabricação na indústria farmacêutica continuem se expandindo, com um envolvimento cada vez maior de “players” globais, sobretudo por conta do crescimento e fortalecimento dos produtos biotecnológicos. As empresas de biotecnologia, que quase duplicaram em número na última década, contribuem para esta tendência principalmente porque procuram maneiras de trazer os seus produtos para o mercado sem precisar fazer investimentos de capital significativos em suas próprias instalações de produção (SPECIAL REPORT, 2011). As alianças ou parcerias entre empresas biofarmacêuticas podem alcançar consideráveis vantagens em termos de custo-benefício, reduzindo (ou distribuindo entre os parceiros) enormes quantidades de despesas de capital para a fabricação, por exemplo, de um produto que necessite de tecnologia de ponta.

Conforme a Figura 25, o mercado de prestação de serviços na indústria farmacêutica é bastante promissor. As receitas geradas são cada vez maiores e as perspectivas de crescimento são significativas. A terceirização da produção de pequenas moléculas farmacêuticas de fácil acesso à população (representados pela sigla *OTC*) ainda é a que gera mais receita. Porém, observa-se que o mercado de produção de *bulks* farmacêuticos, no qual estão incluídos tanto os produtos farmoquímicos quanto os biológicos, também apresenta uma considerável ascensão com boa perspectiva de crescimento (SPECIAL REPORT, 2011).

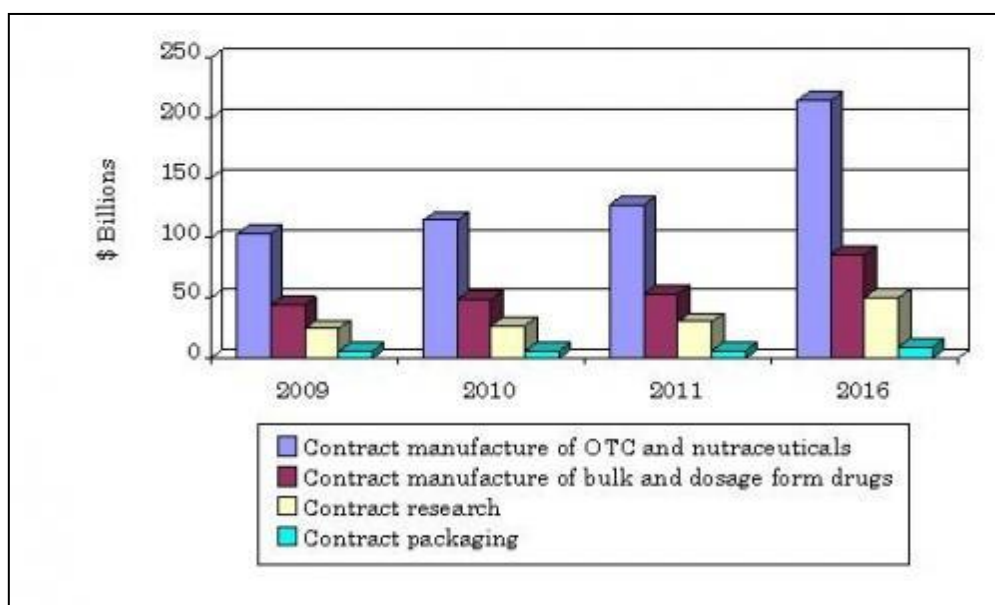


Figura 25: Valores de mercado global na área de prestação de serviços à indústria farmacêutica

Fonte: BCC Research (2011)

A produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA ou *API* em inglês), seja de um farmoquímico ou de um biomedicamento, pode ser considerado um dos principais segmentos terceirizados no campo farmacêutico. Os serviços prestados por fabricantes terceirizados podem incluir etapas de todo o ciclo de vida de um produto, desde a pesquisa e desenvolvimento, a execução de projetos para processos estéreis, passando pela produção de produtos liofilizados até o envase asséptico para uma larga variedade de frascos, incluindo aqueles que necessitam de vedação total (processamento final) (SPECIAL REPORT, 2011).

Em outro exemplo de atividades atualmente terceirizadas pelas empresas biofarmacêuticas, muitas das pequenas e grandes organizações da área ainda não têm capacidades internas suficientemente fortes para desenvolverem suas próprias linhagens celulares. A maioria delas terceiriza essa etapa usando fornecedores especializados,

incluindo as empresas pretadoras de serviços biofarmacêuticas, ou licenciam a partir deles e, em seguida, continuam a desenvolvê-lo *in house*. A procura pela terceirização nesta área por empresas biofarmacêuticas tem sido forte. Recentemente, existe também uma demanda crescente para a fabricação de produtos candidatos a medicamentos biológicos que ainda estão em desenvolvimento. Algumas grandes empresas farmacêuticas e de biotecnologia estão dispostas a terceirizar parte dos seus processos aos prestadores de serviços profissionais, mas outros ainda mantêm todos eles *in house*. Uma parte da demanda de serviços para fabricação sob contrato de produtos biológicos são provenientes das pequenas empresas biofarmacêuticas especializadas em P&D. Nos anos recentes, a demanda tem crescido ainda mais com a capacidade dessas pequenas empresas em garantir financiamentos para os seus programas de P&D (ZHANG, 2015).

Uma das principais tendências é também a terceirização cada vez mais frequente das fases tardias de aumento de escala e produção comercial, impulsionada também pelo fato de que nos últimos anos mais de cem instalações de fabricação de propriedade de empresas farmacêuticas fecharam suas portas para negócios nos EUA (ALKERMES, 2012). Em outro artigo publicado por Zhang em 2015, o mercado de terceirização de serviços na área de produção de biofarmacêuticos gira em torno de US\$ 4,9 bilhões de dólares, tendo crescido nos últimos anos (2009-2013) numa taxa de aproximadamente 11% ao ano. Atualmente, a estimativa é de que as indústrias biofarmacêuticas terceirizem em média aproximadamente 10% de suas atividades produtivas. Segundo este mesmo trabalho, a expectativa é de que o mercado global de *outsourcing* em produção de biofarmacêuticos experimente uma taxa de crescimento anual de 14,5% durante o período entre 2014 e 2018, chegando próximo a um valor total de mercado de US\$ 10 bilhões em 2018. Estima-se também que em 2018 a utilização média de serviços de produção terceirizados pela indústria biofarmacêutica global chegue a um percentual de aproximadamente 12% (ZHANG, 2015).

Esse cenário resultou no estabelecimento de várias empresas *CMOs* em países como Índia, China, Singapura, Coreia do Sul e mais recentemente Malásia. Um alto grau de investimento nessa área continua a fluir para a Ásia, com muitas *CMOs* ocidentais expandindo suas operações para a região (especialmente na China e na Índia). Embora, atualmente, os escopos e as capacidades para prestação de serviços na área de biofarmacêuticos ainda sejam relativamente limitados em países emergentes, a instalação de empresas transnacionais tem impulsionado significativamente o

desenvolvimento e a instalação de *CMOs* nesses locais. A fabricação de produtos similares, como por exemplo proteínas biossimilares e processos como bionálises ou caracterização de produtos estão em franca ascensão nesses países, especialmente na China e na Índia. Assim, a instalação e criação de diversas empresas do tipo Bio-*CMO* é esperada para esses países nos próximos anos (ZHANG, 2015).

De acordo com Gomes (2014), a Índia, por exemplo, está logrando êxito ao fazer a transição de uma indústria baseada em cópia (genéricos), com cerca de 20% de participação mundial em volume, para um estágio mais sofisticado de P&D e manufatura, incluindo diversas plataformas biotecnológicas. A competitividade do país está crescendo significativamente, com disponibilidade de inúmeras empresas de *outsourcing*. As empresas indianas são as que possuem o maior número de submissões de *Drug Master Files* (DMF) dos seus produtos, ou seja, a aprovação, registro e autorização do FDA para o fornecimento na América. A Índia possui algumas vantagens em relação a outros países no que diz respeito ao aumento do trabalho terceirizado:

- Presença de mais de 10.000 empresas farmacêuticas, sendo que 25% delas podem oferecer instalações para fabricação de medicamentos para as organizações farmacêuticas estrangeiras;
- Presença de aproximadamente 25 empresas do tipo *CRO* que oferecem serviços de pesquisa e desenvolvimento com excelente infraestrutura, equipe bem treinada e com larga experiência para conduzir atividades de desenvolvimento clínico;
- População com facilidade na língua inglesa, além de bem qualificada para atividades que envolvem bioinformática;
- Representa a segunda maior população do mundo, com mercado em amplo crescimento e aumento dos níveis de renda da população;

Comparando com outros países, a Índia tem três vezes mais submissões do que a China, sete vezes do que a Itália e dez vezes mais do que a Alemanha. Todas essas vantagens têm feito do país um dos destinos preferidos na fabricação terceirizada de medicamentos. Além disso, a implantação de uma fábrica farmacêutica custa em média 40% a menos do que na Europa, o que atrai também o estabelecimento de instalações próprias das multinacionais (MROCZKOWSKI, 2011).

A Figura 26 ilustra o quantitativo de instalações de empresas *CMOs* indianas aprovadas pelo FDA em comparação a outros países. De fato, o país está se tornando um centro de *outsourcing* (terceirização) englobando todas as fases da indústria farmacêutica, desde a pesquisa básica até a produção em escala industrial, procurando atrair as grandes empresas multinacionais. É o terceiro colocado mundial, em termos de volume de manufatura de medicamentos e com as atuais taxas de crescimento espera-se que atinja em 2020 US\$ 74 bilhões em vendas de produtos farmacêuticos partindo dos atuais US\$ 11 bilhões (CCI REPORT, 2012).



Figura 26: Instalações certificadas fora dos EUA pelo FDA para prestação de serviços farmacêuticos

Fonte: extraído de <http://pt.slideshare.net/AiswariyaChidambaram/strategic-analysis-of-the-indian-pharmaceutical-contract-manufacturing-marketfinal-ppt> consultado em 16/06/2015

As companhias indianas possuem capacitações que as permitem providenciar e gerenciar todas as exigências regulatórias estipuladas pelo FDA, abrangendo todo o espectro de serviços necessários para o desenvolvimento de medicamentos (MROCZKOWSKI, 2011). As empresas indianas têm se destacado também pela fabricação de IFAs ou *bulk drugs*, ou seja, os princípios ativos dos medicamentos. Mais de 60% das IFAs são exportadas principalmente para os EUA e Europa e constituem em torno de 50% das exportações do setor. Em vista do exposto, espera-se uma participação cada vez maior das empresas indianas no mercado mundial, tanto como centro de *outsourcing*, quanto como produtor de medicamentos genéricos e biossimilares.

Uma série de contratos para fabricação de biofarmacêuticos foram estabelecidos nos últimos anos. A *Lonza*, por exemplo, assinou um contrato de biofabricação em janeiro de 2014 com a *Index Ventures*, uma firma de investimento com sede em Londres, para fornecer suporte de P&D e serviços de fabricação em área BPF para todos os produtos biológicos do *pipeline* das empresas controladas pela *Index Venture*. Em agosto de 2013, a *Genzyme*, uma subsidiária da *Sanofi*, chegou a um acordo com a *Gallus Biopharmaceuticals* (agora parte da *Patheon/DPx*) para o fornecimento multi-anual de drogas para ensaios clínicos de uma proteína desenvolvida pela *Genzyme* (ZHANG, 2015).

Mesmo com todos os movimentos ocorridos recentemente, a demanda por serviços para fabricação sob contrato de produtos biológicos para comercialização ainda é considerada pequena. Dentre outros motivos, Zhang (2015) descreve em seu trabalho que boa parte das grandes empresas têm construído instalações com capacidades internas suficientemente grandes nos últimos anos para atender seu portfólio. Atualmente a produção da maioria das proteínas terapêuticas terceirizadas, embora possuam tecnologias de produção complexas, já são conhecidas, como para fabricação de insulina, interferon, interleucina (citocina) e hormônio do crescimento. A estratégia de terceirização atual de quase todas as principais companhias farmacêuticas em biofabricação ainda é tático, terceirizando mais as atividades consideradas básicas, embora tais estratégias também variem de empresa para empresa. A maioria das grandes empresas buscam recursos externos somente quando eles não têm capacidade interna ou precisam de capacidade para *backup* de seus produtos. Essa é apenas uma indicação de que a biofabricação terceirizada ainda está em seu estágio inicial de desenvolvimento e, embora já tenha apresentado crescimento significativo, ainda tem muito a expandir (ZHANG, 2015).

No Brasil, um dos maiores grupos farmacêuticos nacionais, a *Eurofarma* tem atualmente contratos para terceirizar atividades produtivas a cerca de 40 empresas, o que inclui desde o fornecimento de embalagens e medicamentos para saúde humana até produtos veterinários. "A *Eurofarma* começou suas operações em 1972 como uma terceirizadora de medicamentos. Hoje, a terceirização é um de nossos segmentos de negócio mais lucrativos", disse Taciana Salomão, diretora industrial da companhia. O mais recente contrato foi fechado com a *MSD (Merck&Co)* para a produção de uma linha de hormônios. A sul-africana *Aspen*, controladora da *Aspen Pharma Brasil*,

fechou recente contrato com três laboratórios para sua produção de medicamentos líquidos, afirmou Alexandre França, presidente da companhia no país. "Em nossa fábrica, no Espírito Santo, não temos equipamentos para a produção de líquidos", afirmou o executivo. Segundo ele, as empresas *Hebron*, *Blanver* e *Bioativos* são responsáveis pela produção desses medicamentos (SCARAMUZZO, 2012).

Sobre a possibilidade de desverticalização e terceirização no campo da biotecnologia no Brasil, Gaspar (2013) se propôs a discutir em seu trabalho uma alternativa adequada de modelo de negócio que contemplasse a oferta de serviços por parte da Planta de Protótipos de *Bio-Manguinhos*. A pesquisa levantou os principais requisitos a serem atendidos pela planta, considerando entrevistas realizadas com colaboradores da própria organização, e utilizou como parâmetro comparativo uma planta piloto de uma companhia biofarmacêutica, localizada em Taiwan, que atua prestando serviços de desenvolvimento e produção para outras empresas da área. Como resultado, além da proposição de um modelo teoricamente adequado à realidade de *Bio-Manguinhos* para prestação de serviços, foram evidenciadas algumas lacunas no projeto que estava em andamento na ocasião e efetuadas propostas de evolução que subsidiasse o estabelecimento de uma conformação organizacional estrategicamente robusta para um adequado início da operação desta Planta de Protótipos. O projeto de implantação ainda encontra-se atualmente em andamento e a Planta de Protótipos tem a expectativa de começar a operar em breve. Ainda sobre a propagação do movimento no Brasil, Gaspar (2013) descreve no mesmo que atualmente, há ainda falta desses serviços prestados por empresas brasileiras e a contratação de prestadores no exterior enfrenta problemas regulatórios e administrativos por questões relacionadas principalmente às burocracias de importação e ao fluxo de amostras ou produtos.

Lopes (2016) discute em sua tese de doutorado o aprendizado com os processos de transferência de tecnologia na indústria de vacinas no Brasil. Em um dos pontos do trabalho, debate-se sobre a necessidade das instituições brasileiras primeiramente possuírem as capacitações necessárias para absorção de novas tecnologias na área para em seguida pensar em transferi-las para outras empresas ou países (sob contratos de terceirização ou não). Para tanto, o trabalho faz uma avaliação de que há uma necessidade de um maior envolvimento e comprometimento do governo no que tange às políticas de incentivo à inovação e conseqüentemente capacitação. É interessante que ocorra um maior investimento nas universidades e centros de pesquisa e que sejam

fomentadas de maneira cada vez mais intensa as parcerias de colaboração entre a academia e a indústria de biomedicamentos. As atuais políticas brasileiras incentivam mais o estabelecimento de parcerias das companhias brasileiras com grandes transnacionais do que a relação entre as empresas com as universidades e institutos de pesquisa do país. Ainda que as parcerias com transnacionais para transferência de tecnologia possam ser interessantes para capacitação de profissionais da área, os investimentos no sistema como um todo precisam ser incrementados e as políticas industriais necessitam ser repensadas de forma a fortalecer as articulações institucionais dentro do país (LOPES, 2016).

Ainda sobre o Brasil, um estudo realizado pelo MDIC (2012) procurou diagnosticar a demanda e a oferta de serviços de áreas para escalonamento da produção na indústria de biotecnologia (em suas mais variadas áreas). O trabalho considerou que a fase de escalonamento é uma etapa importante do processo de inovação e pode ser um gargalo para o conhecimento acumulado pelos pesquisadores brasileiros. O objetivo foi permitir a elaboração de uma proposta de aperfeiçoamento da infraestrutura brasileira, com a perspectiva de criação de plantas de escalonamento para suprir as necessidades do setor. A metodologia escolhida para análise descritiva da demanda de serviços de escalonamento em biotecnologia foi baseada em dados coletados do Mapa de Biotecnologia no Brasil (2011) e complementada pelo cadastro de empresas de biotecnologia no Brasil (MDIC, 2012).

O estudo concluiu que quatro itens são fundamentais para que exista uma capacidade instalada para realizar processos de escalonamento com sucesso operacional: a existência de instalações físicas certificadas pelas agências regulatórias locais; um parque tecnológico que ofereça suporte técnico e operacional; a existência de clientes dispostos a pagar pelos serviços prestados; e o apoio do governo para a resolução de eventuais impedimentos burocráticos e ou políticos (MDIC, 2012). Dentre os 61 questionários respondidos, em torno de um terço das empresas mesmo não deixando clara a existência de áreas BPF, informaram possuir planta de escalonamento, onde as principais atividades estavam relacionadas ao desenvolvimento de processos de fermentação e cultura de células, à produção de fármacos e enzimas, à preparação de “kits” para diagnóstico e à elaboração de vacinas (MDIC, 2012).

Nessa pesquisa, cerca de 40% das empresas de biotecnologia entrevistadas afirmaram ter interesse em contratar serviços de escalonamento. Esse valor permite

concluir que provavelmente existe uma demanda para esses serviços, mesmo que ainda pequena e diversificada nas diversas áreas dentro da biotecnologia. O restante informou que não enxerga a necessidade, não se aplica (aproximadamente 24%) ou possui recursos insuficientes (36%). Ainda na mesma pesquisa, a maioria das empresas entrevistadas (55%) avaliou que o prazo para realização de um projeto de escalonamento é superior a um ano. Em relação à oferta, o estudo demonstrou que 60% das empresas com plantas disponíveis têm interesse em fornecer serviços para fora da empresa. As principais razões para que as demais empresas não tenham interesse é a falta de capacidade ou estrutura, além da questão do sigilo industrial. O ponto negativo do estudo é que não foi realizada uma associação direta destas áreas de escalonamento com as plantas com certificação BPF voltadas para a indústria biofarmacêutica. Deste modo, diante das informações obtidas no estudo, não foi possível avaliar com precisão qual seria a demanda real para a utilização de uma planta piloto no contexto biofarmacêutico nacional (MDIC, 2012).

Por fim, no Brasil pode-se considerar atualmente que a utilização de *outsourcing* ainda é voltada quase que exclusivamente para o campo de ensaios clínicos de medicamentos, fabricação de pequenas moléculas (farmoquímicos) ou para as etapas de processamento final de medicamentos (GOMES, 2014). O movimento voltado para a área de biomedicamentos ainda é considerado incipiente, como inclusive foi constado pelas opiniões dos participantes dos estudos de campo (capítulo 6).

5. METODOLOGIA DE PESQUISA

PROPOSTA

Este capítulo tem como principal objetivo apresentar detalhadamente o método proposto para o desenvolvimento da tese em campo, classificar a pesquisa em relação às suas principais características e descrever o procedimento utilizado para preparo, coleta e análise dos dados e informações a serem obtidos em campo.

O problema elencado no início da tese diz respeito à lacuna de conhecimento sobre o fenômeno da desverticalização de atividades produtivas verificado em empresas produtoras de biomedicamentos. Nesse contexto, todo planejamento adotado por esse trabalho, tanto para as revisões realizadas na literatura quanto para o planejamento da pesquisa realizada em campo, foi delineada para contribuir na resposta à seguinte pergunta genérica de pesquisa:

“Considerando o panorama atual da indústria de biomedicamentos global, que fatores e circunstâncias têm influenciado organizações da área a optarem pela desverticalização de suas atividades produtivas em empresas do tipo *CMOs* e em que parte das etapas de produção esse fenômeno vem ocorrendo com mais frequência?”

O estabelecimento da questão central do estudo e os objetivos gerais e específicos desenvolvidos a partir dela, permitiram ao autor formular estratégias para uma pesquisa em campo considerando o interesse no aprofundamento do conhecimento verificado na literatura. A construção da resposta à questão de pesquisa considerou múltiplos métodos adotados ao longo da trajetória do estudo. O sequencial adotado para obtenção das respostas ou elucidações da questão formulada para a pesquisa encontra-se abaixo. O estudo em campo foi realizado em três fases distintas e sequenciais planejadas de acordo com a literatura específica:

- ✓ Definição da questão central de pesquisa, dos objetivos e da justificativa;
- ✓ Pesquisa e revisão bibliográfica;
- ✓ Definição do universo das empresas, cujos profissionais serão entrevistados;
- ✓ Estruturação da Fase I de questionários para coleta de informações preliminares (com base na literatura);

- ✓ Elaboração e distribuição da primeira fase de questionários/entrevistas;
- ✓ Análise, avaliação e discussão dos resultados obtidos;
- ✓ Elaboração e distribuição da Fase II de questionários para coleta de informações preliminares (planejada de acordo com os resultados da Fase I);
- ✓ Análise, avaliação e discussão dos resultados obtidos;
- ✓ Elaboração e execução da Fase III do estudo por meio de entrevistas semi-estruturadas aprofundadas e aplicação de questionários de suporte para gestores especialistas atuantes no nível de direção de empresas da área (planejada de acordo com os resultados das fases preliminares);
- ✓ Avaliação dos resultados, Discussão e Considerações Finais;

5.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

Conforme descrito anteriormente, o objetivo deste trabalho foi estudar o panorama atual do setor biofarmacêutico global, em especial quanto ao movimento de desverticalização identificado em empresas da área, buscando entender o porquê desse fenômeno estar ocorrendo, em que parte do ciclo de produção ele acontece mais frequentemente e em que circunstâncias o mesmo está se dando. Sendo assim, a metodologia proposta para a coleta de informações, percepções e dados sobre o objeto de pesquisa foi pautada na distribuição de questionários em fases preliminares do estudo (Fases I e II) e na realização de entrevistas semi-estruturadas direcionadas a especialistas atuantes na área na última e principal etapa (Fase III). Os detalhes sobre cada fase estão descritos ao longo deste capítulo.

A Tabela 17, retirada e adaptada de Lacerda (2010), sintetiza e categoriza alguns dos principais tipos necessários para classificação e delineamento de um determinado estudo.

Tabela 17: Critérios para categorizar uma pesquisa

Categories	Tipos	Descrição
Objetivo do Estudo	Descritivo	“Descreve as características de determinada população ou fenômeno. Demanda técnicas padronizadas de coleta de dados, questionários, observação” (GIL, 2002)
	Exploratória	“Visa proporcionar maior familiaridade com o problema, tornando-o explícito ou construindo hipóteses” (GIL, 2002)
	Explanatória	“Identifica os fatores que causam um determinado fenômeno. Aprofunda o conhecimento da realidade. Explica o “porquê” das coisas” (GIL, 2002)
Natureza da Pesquisa	Básica ou Fundamental	Procuram verdades e interesses universais, objetivando gerar conhecimentos novos e úteis para o avanço da ciência.

	Aplicada	Objetivam gerar conhecimentos para aplicação prática direcionada à solução de problemas específicos
Abordagem	Quantitativa	Requer o uso de recursos e técnicas estatísticas, procurando traduzir em números os conhecimentos gerados pelo pesquisador (SILVA e MENEZES, 2001).
	Qualitativa	Quando "a interpretação dos fenômenos e atribuição de significados são básicas no processo de pesquisa. O ambiente natural é fonte direta para coleta de dados e o pesquisador é um instrumento chave" (SILVA e MENEZES, 2001)

Fonte: Adaptado de Lacerda (2010), citando os autores Gil (2008) e Silva e Menezes (2001)

Segundo Silva e Menezes (2001), uma das formas de classificar a pesquisa é em relação aos seus objetivos. A exploratória é aquela em que o objetivo é tornar o problema explícito ou construir hipóteses por meio de pesquisa bibliográfica, entrevistas com pessoas que possuem experiência prática com o problema em questão e análise de casos. A pesquisa será descritiva quando se objetiva descrever as características de uma população ou um fenômeno, utilizando formas padronizadas de coleta de dados. No caso de uma pesquisa explanatória, esta é caracterizada por identificar fatores ou circunstâncias que ocasionam um determinado fenômeno, explicando o “porquê” e o “como” daquele fenômeno acontecer ou ter acontecido. Desse modo, a pesquisa realizada em campo pode ser considerada explanatória e descritiva, uma vez que identifica e testa uma série de fatores que ocasionam o movimento (fenômeno) da desverticalização adotado por diversas organizações ao redor do mundo no âmbito da indústria de produção de biomedicamentos.

Quanto à natureza da pesquisa realizada, existem dois tipos de classificação. O primeiro descreve a pesquisa básica ou fundamental, que procura o progresso científico, a ampliação do conhecimento teórico, sem a preocupação de utilização prática. É a pesquisa formal, com vistas às generalizações, princípios e leis. O outro tipo é a pesquisa aplicada em que ocorre a preocupação com a utilização prática, na qual os resultados devem ser imediatamente aplicáveis ou utilizados para solução de problemas ocorridos na realidade (MARCONI & LAKATOS, 2006). Nesse sentido, este estudo pode ser caracterizado como aplicado, já que visa responder questões sobre o emprego da terceirização nas empresas produtoras de medicamentos biotecnológicos através da utilização das empresas do tipo *CMOs*. A decisão entre fazer internamente ou terceirizar é considerada fundamental para o desempenho de uma companhia, sobretudo quando se trata de atividades finalísticas. A elucidação dos questionamentos estabelecidos por esse estudo permitirá a obtenção de um panorama geral da indústria biofarmacêutica em relação ao fenômeno de desverticalização das atividades produtivas, além da construção

de afirmações sobre os principais fatores e características que influenciam nesse movimento (com aplicabilidade, por exemplo, em decisões do tipo “comprar ou fazer” nas organizações da área).

Em relação à abordagem utilizada nesse estudo, pode-se considerar que a coleta de informações e percepções sobre o fenômeno pesquisado foi realizada de forma qualitativa. Nas três Fases que compuseram esse estudo, as percepções de gestores especialistas da área foram coletadas quanto à interpretação e as circunstâncias em que ocorre o fenômeno da desverticalização nas empresas produtoras de biomedicamentos. Investigativa e profunda por natureza, a pesquisa qualitativa é a mais indicada para captar aspectos relacionados à percepção dos indivíduos sobre um tema. A técnica qualitativa foi também escolhida, pois evita que pessoas não conhecedoras do tema respondam à pesquisa, protegendo os dados de um inconveniente viés (WOLFF, 2010).

O pesquisador foi parte integrante desse processo, uma vez que foi a campo como entrevistador para coletar as informações fornecidas pelos participantes. Em um contexto abrangente, pode-se considerar esse trabalho como sendo um estudo aprofundado da desverticalização aplicada às empresas que atuam no setor de produção de biomedicamentos. Segundo Yin (2013), o emprego desta estratégia é recomendado para desvendar o “como” ou o “porque” de determinados fenômenos estarem ocorrendo, nos quais o pesquisador tem pouco controle sobre os acontecimentos e o foco da pesquisa é um fenômeno contemporâneo em um contexto atual. As diversas entrevistas realizadas em campo com especialistas que atuam como gestores em empresas do setor forneceram dados e informações para sustentação do debate conceitual realizado ao longo desse estudo e que servirá como referencial para realização de outras pesquisas.

O tema central desse trabalho pode ser considerado inédito em relação à academia, sobretudo no que se refere à realidade brasileira. Esse fato pode ser comprovado pelos escassos trabalhos científicos identificados na literatura (capítulo 2) relacionados à desverticalização de atividades produtivas em empresas de biomedicamentos. Ainda que existam trabalhos citando a questão da desverticalização na indústria farmacêutica, esses não tratam do fenômeno voltado especificamente para o setor de produção de biomedicamentos. Sendo assim, considerando a situação inexplorada em relação ao tema da tese, uma das estratégias mais apropriadas para a abordagem das questões de pesquisa delineadas parece ser a construção de um panorama global do setor quanto ao fenômeno estudado, a partir das informações e

percepções obtidas de especialistas que atuam em posições centrais nas empresas da área.

A Tabela 18 descreve os diversos procedimentos que podem ser empregados para a estruturação de um planejamento para uma pesquisa sistemática. Para este trabalho, pode-se considerar que foram adotados procedimentos múltiplos ao longo das diversas fases e etapas do estudo. Em um momento inicial, foi realizada uma extensa pesquisa sistemática na literatura sobre o fenômeno da desverticalização de uma forma abrangente e também sobre o mesmo movimento aplicado às empresas produtoras de biomedicamentos. Conforme descrito no capítulo 2 desse trabalho, as pesquisas bibliográficas foram realizadas em diversas fontes, tendo como principais objetivos captar informações sobre as circunstâncias, fatores e extensão de ocorrência do fenômeno estudado (desverticalização), assim como identificar as principais empresas *CMOs* empregadas na prestação de serviços de atividades produtivas no setor de biomedicamentos. As bases consultadas e as palavras chaves utilizadas para a pesquisa encontram-se detalhadas no capítulo 2 desse trabalho.

Tabela 18: Procedimentos para pesquisa sistemática

Procedimento técnico	Descrição
Pesquisa bibliográfica	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliza material já publicado, como livros e artigos, ou seja, fontes secundárias.
Pesquisa documental	<ul style="list-style-type: none"> • O material utilizado ainda não recebeu um tratamento analítico.
Pesquisa experimental	<ul style="list-style-type: none"> • Um objeto de estudo é determinado e são realizados experimentos após definição das variáveis que podem influenciá-lo, formas de controle e observação dos efeitos produzidos.
Levantamento	<ul style="list-style-type: none"> • A pesquisa envolve a interrogação direta de pessoas cujo comportamento se deseja conhecer.
Estudo de caso	<ul style="list-style-type: none"> • Envolve o estudo profundo e exaustivo de um ou mais objetos, objetivando seu amplo e detalhado conhecimento. Yin (2005) destaca que esse método deve ser utilizado quando não se pode retirar o objeto de seu contexto.
Pesquisa <i>expost-facto</i>	<ul style="list-style-type: none"> • O experimento se realiza depois dos fatos.
Pesquisa-ação	<ul style="list-style-type: none"> • A realização é feita de forma associada a uma ação ou resolução de um problema coletivo. Os pesquisadores estão envolvidos de modo cooperativo ou participativo.
Pesquisa participante	<ul style="list-style-type: none"> • Desenvolve-se a partir da interação entre pesquisadores e membros das situações investigadas.

Fonte: Silva e Menezes (2001)

A partir dos itens a seguir são descritos os procedimentos fundamentais utilizados para o estabelecimento do protocolo de pesquisa. Segundo Yin (2010, p. 106), o protocolo de pesquisa é a ferramenta projetada pelo pesquisador para guiar com

confiabilidade os procedimentos e regras gerais estabelecidos para a coleta e avaliação dos dados obtidos, além de informações provenientes de questionários ou estudos de caso (no caso de serem esses os procedimentos técnicos selecionados).

5.2 PROTOCOLO DE PESQUISA

Como já colocado, o estudo foi realizado em três fases distintas. Em cada uma dessas fases o pesquisador adotou procedimentos distintos para a coleta dos dados e informações em campo. Nas duas primeiras fases, onde o pesquisador buscava apenas as percepções iniciais sobre o fenômeno estudado, adotou-se a utilização de questionários com perguntas fechadas. Na terceira e conclusiva fase, com base nos resultados obtidos nas duas primeiras etapas, foi empregado um roteiro de entrevista e um questionário de suporte para obtenção de dados e informações mais aprofundadas sobre o tema.

5.2.1 Preparação Inicial

Geralmente, o planejamento da pesquisa é iniciado a partir de uma idéia, ainda que superficial, da pergunta da pesquisa para orientar o pesquisador, no tipo de profissionais especialistas ou organização que serão selecionados para coleta dos dados e que tipo de dados serão obtidos. Sem este norte inicial o pesquisador não tem como focar em um tipo de profissional ou organização e pode terminar por coletar um grande volume de informações e que não sejam necessárias para o estudo (BRAGA, 2014).

Apesar de ser desejável que se tenha a definição da pergunta de pesquisa e/ou o desenho dos construtos no início do estudo de construção de teoria, não existe a garantia de que os mesmos serão utilizados e também não se pode afirmar que a pergunta da pesquisa será a mesma desde o início até o final do trabalho. Possíveis alterações e ajustes podem ocorrer ao longo do processo (BRAGA, 2014). Alguns autores descrevem que na etapa inicial não se deve ter nenhuma teoria já concebida e também não é desejável que se tenha hipóteses para serem testadas. O pesquisador deve formular suas questões de pesquisa ou alguns construtos sem, contudo ter já pensamento formado sobre a teoria que se deseja desenvolver porque isto pode trazer um viés indesejável ao estudo (Eisenhardt, 1989b).

5.2.2 Seleção dos participantes

A seleção dos casos ou participantes a serem estudados define a população de onde será extraída a amostra e com isso pode-se controlar a interferência de variáveis estranhas ao ambiente da pesquisa. Além disso, essa etapa também facilita a generalização para a população de onde a amostra foi retirada (BRAGA, 2014).

Ainda que a definição da população traga as contribuições mencionadas, é preciso atentar para o fato de que a seleção dos casos deve obedecer a preceitos teóricos e não estatísticos. Os casos não foram escolhidos randomicamente e são identificados por conveniência de modo a “replicar casos anteriores, ampliar a teoria emergente, preencher categorias teóricas ou ainda proporcionar exemplos de tipos de casos opostos” (EISENHARDT, 1989b).

A presença de casos de situações extremas ou opostos à maioria traz maior robustez à teoria emergente devido à possibilidade de se analisar os diversos ângulos de um tema. Em estudos de teste de hipóteses os casos são selecionados randomicamente e a preocupação é buscar evidências acuradas da distribuição estatística da amostra dentro da população (BRAGA, 2014).

A identificação da população de forma clara e objetiva é imprescindível, embora possa parecer demasiadamente óbvia em algumas circunstâncias. Designa-se por população alvo a totalidade dos elementos sobre os quais se deseja obter determinado tipo ou conjunto de informações. Enquanto que um senso envolve um exame a todos os elementos de um dado grupo, a amostragem envolve um estudo de apenas uma parte dos elementos. A amostragem consiste em selecionar parte de uma população e observá-la com vista a estimar uma ou mais características para a totalidade da população. O objetivo geral na extração de uma amostra é obter uma representação "honestas" da população que possa conduzir à estimativas das características da população com "boa" precisão, isto é, obter uma amostra representativa da população.

No caso desse estudo, os especialistas atuando em cargos de gestão em variadas companhias ou instituições envolvidas com a produção de biomedicamentos constituíram a população alvo. As opiniões coletadas de uma amostra dessa população representaram de uma forma ampla e abrangente a percepção deles quanto ao fenômeno da desverticalização em empresas biofarmacêuticas. Sendo o foco deste trabalho os movimentos de desverticalização/terceirização de atividades produtivas identificados nas companhias de biomedicamentos, os especialistas, por sua experiência, foram de

grande valia ao auxiliar na compreensão do fenômeno e os fatores e circunstâncias que o influenciavam. Os gestores dessas companhias, pela experiência cotidiana, apresentam um panorama atual e profundo sobre a questão (WOLFF, 2010).

A seleção dos participantes foi realizada de acordo com alguns critérios pré-estabelecidos pelo pesquisador. Inicialmente, as instituições e os profissionais que se encaixavam aos interesses de cada fase da pesquisa foram listados. Os critérios adotados para seleção do perfil de interesse, dependendo da fase da pesquisa, contemplaram principalmente os itens abaixo:

- Área de atuação do participante;
- Cargo, experiência na área e visão sistêmica e global do mercado de produção de biomedicamentos;
- Tipo, porte e reputação da empresa/instituição em que atuavam;
- Disponibilidade para participação no estudo;

A prioridade foi para profissionais exercendo cargos de gestão nas áreas de produção propriamente ditas ou para gestores de nível de direção (com visão sistêmica e estratégica) atuando na produção de biomedicamentos ou em assuntos relacionados ao suporte delas (Garantia de Qualidade, Controle de Qualidade, Engenharia, Recursos Humanos, Assuntos Regulatórios, dentre outros). Nesse sentido, o objetivo era de que o estudo contasse com participantes capacitados e envolvidos em importantes processos decisórios nas empresas ou instituições em que atuam.

Quanto à amostra utilizada nesta pesquisa, esta pode ser considerada como não probabilística, por conveniência e julgamento (MALHOTRA, 2001). Nesse tipo de amostragem o pesquisador seleciona os membros mais acessíveis de uma determinada população de interesse e utiliza seu próprio julgamento, estabelecido através de critérios, para escolher os membros que possam se tornar fontes de informações precisas e confiáveis (MATTAR, 1996).

Dentre os diversos contatos realizados, em sua maioria consequência de pesquisa e indicações realizadas pelos próprios participantes, encontra-se na Tabela 19 o número de especialistas que se dispuseram a contribuir com cada fase da pesquisa, fornecendo seus dados, informações e percepções sobre o fenômeno estudado. O número de participantes que compõe a amostra foi restringido principalmente por conta da indisponibilidade verificada em boa parte dos especialistas contatados para fazer parte

da pesquisa. No momento do contato, o pesquisador se identificava, assim como esclarecia informações sobre o tema de pesquisa, seus objetivos e a forma de participação do respondente/entrevistado no estudo.

Tabela 19: Número de participantes em cada fase do estudo

Fases do Estudo	Número de participantes	Público	Instrumento de Pesquisa
Fase I	12	Gestores – Instituição pública nacional produtora de biomedicamentos	Questionário
Fase II	5	Gestores – Empresas biofarmacêuticas transnacionais	Questionário
Fase III	10	Gestores – Instituições do setor biofarmacêutico com características variadas	Entrevistas Semi-Estruturadas

Fonte: Elaboração própria

Ressalta-se que a intenção foi realizar uma pesquisa em que os respondentes observassem sempre as duas óticas: da empresa contratante e também da prestadora de serviços. Entretanto considerou-se obviamente que a opção pela desverticalização das atividades e contratação de serviços de terceirização partia sempre da empresa contratante.

5.2.3 Coleta de dados

O procedimento de coleta de dados por meio de amostragens aplica-se as mais variadas áreas de conhecimento, constituindo em muitas vezes na única forma de obter informações sobre uma determinada realidade que se importa conhecer. Nesta etapa é necessário desenvolver um processo sistemático que assegure a habilidade e a comparabilidade desses dados. Mais especificamente, é necessário que se estabeleça na partida um plano de amostragem de acordo com a população alvo, com a definição da população a inquirir e com um processo adequado de administração do inquérito (BRAGA, 2014).

Nesse contexto, as abordagens metodológicas e investigacionais utilizadas nesse trabalho para a coleta de dados e informações durante a pesquisa em campo ocorreu em três fases (etapas) diferentes, descritas na Tabela 20. As duas primeiras fases, consideradas preliminares, ocorreram antes do evento de Qualificação Doutoral e utilizaram como instrumento de coleta principal os questionários. A terceira e principal

fase do estudo aconteceu após o referido evento, a partir de sugestões realizadas pelos participantes da Banca de Qualificação e, principalmente, das informações obtidas nas fases preliminares. Na Fase III, além das entrevistas semi-estruturadas utilizadas como instrumento principal para coleta de dados e informações em campo, aplicou-se também um questionário de suporte com o objetivo de consolidar, acrescentar ou recordar ao participante algo que por ventura não tenha se lembrado de abordar no transcorrer das entrevistas.

Tabela 20: Características de cada Fase do estudo

Fases	População Alvo	Objetivos	Abordagem
Fase I	Gestores – Instituição pública nacional produtora de biomedicamentos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Confirmar a ocorrência do fenômeno e identificar em quais macros setores ele ocorre com mais frequência; ➤ Calibração dos instrumentos de pesquisa para Fase II; 	Pesquisa integrada com outros dois pesquisadores – Questionário (principal) e Opiniões dos Participantes
Fase II	Gestores – Empresas biofarmacêuticas transnacionais	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Verificar as percepções e captar informações iniciais sobre a ocorrência do fenômeno especificamente nas etapas de produção; ➤ Identificar superficialmente as circunstâncias que influenciam na ocorrência do fenômeno; ➤ Calibração dos instrumentos de pesquisa para Fase III; 	Questionário (principal) e Opiniões dos Participantes
Fase III	Gestores em nível de direção de instituições da área (com visão estratégica e global do setor)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Coletar detalhadamente as informações e percepções sobre o fenômeno, as circunstâncias em que ele ocorre, a estratégia das empresas em relação ao tema e a utilização das empresas <i>CMOs</i>; 	Entrevistas Semi-estruturadas (principal) e Questionários de Suporte

Fonte: Elaboração própria

Na primeira fase foi realizada uma pesquisa integrada em conjunto com outros dois pesquisadores, cujos principais objetivos foram capturar as informações e dados primários para a confirmação de fato da ocorrência do movimento de desverticalização na indústria de biomedicamentos, a localização das macroetapas do setor onde esse processo ocorre com mais frequência e a calibração dos instrumentos de pesquisa. Naquela ocasião, foi solicitado também que os participantes opinassem sobre o conteúdo do questionário empregado, bem como expressassem possíveis dúvidas e

ambigüidades em relação às questões semi-estruturadas a serem empregadas futuramente, seja pelos termos empregados ou pela forma de construção das perguntas.

Esse estudo, realizado em uma grande instituição pública brasileira produtora de biomedicamentos, culminou com a publicação de um artigo nos anais do XXXIV Encontro Nacional de Engenharia de Produção (ENEGEP) de 2014, denominado “Desverticalização na indústria farmacêutica: um estudo sobre as percepções dos gestores do setor” (Belart *et al.*, 2014). O trabalho foi resultado de uma espécie de pesquisa-ação ou ainda um levantamento/enquete sobre o fenômeno pesquisado com profissionais especialistas que atuam na empresa. Ao final da primeira etapa, foram realizados ajustes no questionário e no roteiro de entrevistas a ser empregado de acordo com as percepções obtidas dos participantes. Os resultados encontram-se expostos e discutidos no capítulo 6 deste trabalho e foram fundamentais para o planejamento da fase seguinte do estudo (Fase II).

Na segunda fase do estudo, buscou-se a participação de cinco gestores especialistas com visão sistêmica de mercado que atuavam em cinco empresas transnacionais do setor de produção de biomedicamentos. Naquele momento, a pesquisa deixou de ser integrada com os outros dois pesquisadores participantes da etapa inicial e foi direcionada especificamente ao estudo da desverticalização nas etapas que constituem o ciclo de produção de biomedicamentos, divididas em *scale-up*/produção dos lotes para ensaios clínicos de Fase III, produção da IFA e processamento final de biomedicamentos. Essas etapas foram selecionadas de acordo com a pesquisa realizada na literatura e considerando as informações obtidas em empresas da área que atuam contratando ou oferecendo serviços de produção. Além disso, essa fase teve também como objetivo capturar informações iniciais em campo sobre as principais circunstâncias e fatores que pudessem influenciar na ocorrência do fenômeno estudado em empresas da área. Naquela ocasião também foram coletadas as principais sugestões e opiniões dos participantes para ajuste dos instrumentos de pesquisa objetivando o planejamento da terceira e principal fase do trabalho.

Nessas duas fases preliminares, cujo objetivo principal era captar percepções iniciais sobre o fenômeno estudado, os especialistas participantes da pesquisa preencheram o questionário elaborado pelo pesquisador. Os questionários (Apêndices I e II) aplicados nas Fases I e II foram estruturados da seguinte maneira:

- Parte 1: Informações pessoais, profissionais, além de características e atividades exercidas na empresa onde o respondente atua;
- Parte 2: Perguntas Fechadas com cinco graus de seleção (dispostos abaixo) sobre a ocorrência da desverticalização na indústria produtora de biomedicamentos, os setores em que este fenômeno era observado com mais frequência e os fatores e circunstâncias que influenciavam no acontecimento do mesmo:
 - Discordo Totalmente
 - Discordo Parcialmente
 - Não Sei
 - Concordo Parcialmente
 - Concordo Totalmente

Os resultados obtidos a partir dos questionários aplicados nas Fases I e II encontram-se dispostos e discutidos no item 6.1 e 6.2 desse trabalho.

Um dos pontos a serem destacados é a recomendação por alguns autores de se realizar a coleta de dados em paralelo à análise dos dados obtidos. Esta característica oferece uma grande flexibilidade ao pesquisador, já que além de adiantar a fase da análise propriamente dita, permite fazer alguns ajustes nos instrumentos de coleta de dados para capturar pontos que vão surgindo ao longo do processo. A flexibilidade também está ligada à possibilidade de acrescentar novos informantes, casos ou instrumentos de pesquisa que não tinham sido empregados inicialmente e possam contribuir para consolidar pontos que surgiram no decorrer das análises preliminares (BRAGA, 2014). Baseado nessas recomendações, o pesquisador planejou a terceira e última fase desse estudo.

Os ajustes nos protocolos de pesquisa podem ser realizados por meio da adição de perguntas no roteiro de entrevistas, na alteração do instrumento ou também na adição de novos itens para, por exemplo, um questionário de coleta de dados quantitativos. Estas alterações levantam dúvidas sobre a validade de se alterar a maneira de coleta de dados durante o estudo. Estes questionamentos passam pela crítica de que o pesquisador não está sendo consistente quando adota este procedimento. Contudo, esta flexibilidade é justamente para aproveitar as oportunidades que surgem no decorrer das investigações e tornar o estudo mais abrangente. Esta flexibilidade não significa que o pesquisador não está sendo sistemático metodologicamente, apenas espera ser oportunista das questões emergentes e produzir uma teoria mais consolidada (BRAGA, 2014).

Sobre a terceira e conclusiva fase desse estudo, em um primeiro momento considerando que as principais empresas produtoras de biomedicamentos (incluindo as *CMOs*) encontram-se fora do Brasil, o pesquisador tentou a captação de recursos para a conclusão do trabalho no exterior. O planejamento inicial era para a realização de um estudo de caso em uma ou mais empresas *CMOs* que atuam no setor. Porém, o plano não concretizado em função do grave quadro de restrições orçamentárias enfrentado recentemente pelas instituições de fomento no Brasil.

Uma vez não tendo sucesso em sua tentativa de ida ao exterior, o pesquisador planejou então um estudo que contemplasse a aplicação de questionários a um número de especialistas no setor que proporcionasse a possibilidade de um tratamento com validade estatística aos dados obtidos. Entretanto, como foi identificado um número reduzido de profissionais com perfis que se enquadravam aos critérios estabelecidos e considerando que muitos deles não retornaram ao pesquisador quanto aos contatos efetuados, optou-se finalmente pela realização de entrevistas semi-estruturadas com os especialistas que se colocaram à disposição para participar da pesquisa. Na Tabela 24, disposta no capítulo 6 desse trabalho, encontra-se uma relação completa dos especialistas que participaram das entrevistas, assim como as principais características das empresas onde atuam.

Sendo assim, na terceira e principal fase do estudo os dados foram coletados através de entrevistas semi-estruturadas, com auxílio de questionários de suporte distribuídos aos participantes. Esses últimos tiveram o objetivo de consolidar o captado nas entrevistas e também de recordar aos participantes algo que por ventura não tenha sido lembrado no desenrolar das entrevistas. O roteiro utilizado nas entrevistas da Fase III do estudo (Apêndice III) foi apresentado e validado durante o Evento de Qualificação ocorrido em Agosto de 2015. Os principais objetivos desta fase foram confirmar e aprofundar as informações obtidas durante a revisão literária e as fases preliminares do estudo, assim como captar novas opiniões e percepções dos especialistas participantes sobre os objetivos estabelecidos para este trabalho.

No método semi-estruturado de entrevistas, há uma confluência de perguntas previamente elaboradas com outras que são pautadas a partir das respostas dos entrevistados. O pesquisador tem um conjunto de questões pré-definidas, mas dispõe de liberdade para abordar situações cujo interesse surja no decorrer da entrevista. As questões pré-definidas servem como diretrizes, mas não ditam a forma como a

entrevista transcorreu. O objetivo do pesquisador é realizar uma combinação de perguntas abertas e fechadas, onde é dada ao entrevistado a oportunidade de discorrer livremente sobre o assunto abordado. O pesquisador deve seguir um conjunto de questões previamente definidas, onde o desenrolar da entrevista ocorra de forma semelhante ao de uma conversa informal. Por ser altamente flexível, essa abordagem possibilita que outras questões desviem ligeiramente do “guia” do entrevistador, além de permitir uma maior diferenciação entre os entrevistados, uma vez que o rumo seguido dependerá, em grande parte, do retorno deles (CANDELORO & SANTOS, 2006).

Mesmo que utilizando um roteiro de entrevistas pré-definido, o pesquisador deve saber que no processo e na dinâmica da própria entrevista perspectivas inéditas podem se apresentar e novas idéias para a continuidade do estudo podem emergir. Assim, não há um roteiro absolutamente rígido para entrevistas, o que pode ocasionar no surgimento de novos *insights* ou observações que podem conduzir a outra entrevista, com um ator diferente, que por sua vez proporcionará novas perspectivas etc (GIL, 2009). As entrevistas, que foram realizadas em sua maioria presencialmente, seguem perguntas previamente estabelecidas por meio de um roteiro, mas devem contar com a perspicácia do pesquisador durante o processo, no sentido de extrair do entrevistado, de maneira sutil, informações que tenham utilidade à pesquisa (GOMES, 2014).

A literatura demonstra que a metodologia de entrevistas pode resultar em alguns vieses. O principal deles é o viés da confirmação, onde o pesquisador-entrevistador tende a atuar (entrevistar) para ratificar alguma percepção, visão ou informação tida antes da entrevista. Dipboye (1982) classifica o viés de confirmação em cognitivo e comportamental, sendo estes considerados como possíveis mediadores dos efeitos das impressões iniciais nas decisões ou conclusões finais. Os vieses cognitivos ocorrem quando há distorção de informações para que as primeiras impressões sejam confirmadas. Já os vieses comportamentais referem-se à conduta que o entrevistador adota para confirmar suas impressões prévias sobre um candidato ou entrevistado, podendo ser não verbais ou verbais. Os vieses comportamentais não verbais são os contatos visuais, os movimentos de cima para baixo com a cabeça, o sorriso no momento da interação, a postura, a distância interpessoal e a orientação corporal (DIPBOYE, 1982).

Sendo assim, o pesquisador adotou alguns procedimentos objetivando mitigar os possíveis vieses provenientes desse tipo de metodologia. Primeiramente, as entrevistas foram realizadas somente com participantes que atendiam aos critérios estabelecidos (item 5.2.2). Outra medida adotada pelo entrevistador foi a utilização de um roteiro de entrevistas com perguntas previamente preparadas. Foi adotado também o procedimento de garantia da preservação de identidade dos participantes em sigilo. Durante as entrevistas, o pesquisador procurou demonstrar sempre uma postura de “mente aberta”, distante de preconceitos ou gestos de aprovação ou reprovação e procurando oferecer invariavelmente um clima agradável e favorável à exposição franca e verdadeira por parte do entrevistado. Além disso, o entrevistador procurou adotar um comportamento de “ouvir mais do que falar”, utilizando perguntas abertas (definidas previamente de acordo com o tema contextualizado) e evitando questionamentos que incitassem respostas do tipo “sim ou não”. Outra preocupação do pesquisador foi com a manutenção da organização e com o respeito ao roteiro pré-estabelecido, de forma a permitir que todos os aspectos importantes fossem de fato coletados e investigados. Por fim, o entrevistador também distribuiu um questionário de suporte, cujo objetivo principal era consolidar as percepções e informações obtidas nas entrevistas.

As habilidades requeridas no tipo de metodologia dizem respeito a realizar entrevistas, observar e analisar documentos que por ventura sejam disponibilizados pelo entrevistado, além da capacidade de analisar e interpretar dados sem o recurso estatístico, instrumento dos pesquisadores experimentais ou de levantamento (GOMES, 2014).

5.2.4 Análise de dados

A análise de dados é um dos pontos principais da estratégia de pesquisa, podendo ser dividida em duas grandes partes que se complementam pavimentando o caminho para as conclusões necessárias. O primeiro passo é a análise interna dos casos. Ela utiliza as transcrições das entrevistas, notas de campo realizadas pelos pesquisadores durante as entrevistas, observações pessoais, documentos obtidos ou quaisquer outras fontes dados como, por exemplo, questionários. O próximo passo é a análise comparativa entre casos ou informações obtidas em campo com o objetivo de se identificar padrões ou modelos que possam emergir da comparação entre eles. Para que

isto aconteça é necessário que o pesquisador “examine” os dados de várias maneiras diferentes e com lentes diversas (BRAGA, 2014).

Nas duas primeiras fases preliminares desse estudo os dados e as informações foram coletados por meio de questionários aplicados aos respondentes e planilhados de forma a gerar ilustrações que facilitassem a visualização dos resultados alcançados e a discussão dos mesmos. Estes dados estão dispostos e discutidos nos item 6.1 e 6.2 desse trabalho e foram parte importante para o planejamento da terceira e conclusiva fase do estudo.

Durante a terceira e mais importante fase do estudo, as entrevistas realizadas em campo foram gravadas em áudio – com autorização prévia dos entrevistados por meio de um Termo de Consentimento (localizado no Apêndice VI deste trabalho) - e em seguida transcritas. Sendo assim, o primeiro passo para a análise dos dados obtidos foi a transcrição das entrevistas realizadas. Após cada transcrição, procedeu-se à leitura da entrevista para verificar todas as verbalizações dos entrevistados e destacar os principais pontos passíveis de discussão ou, se possível, complementação com dados quantitativos (NAVARRO, 2015). Como já colocado, além dos dados provenientes das entrevistas semi-estruturadas, foram coletados questionários de suporte com o objetivo de melhor consolidar as informações recebidas dos entrevistados.

Em relação à confiabilidade na análise dos dados obtidos, Flick (2009) sugere uma “concepção mais procedimental... tornar a produção dos dados mais transparente, de forma que nós (como pesquisadores ou leitores) possamos verificar o que ainda é declaração do entrevistado e o que já é uma interpretação do pesquisador”. Seguindo essa recomendação, nesta tese procurou-se tratar os dados com o máximo de regularidade, desde os roteiros de entrevistas, passando pelas transcrições até a análise dos dados. A transparência sugerida para garantir a confiabilidade é atendida pela inserção das transcrições das entrevistas no Apêndice IV desse trabalho, bem como na conexão exigida entre observação e teoria realizada durante a discussão dos resultados obtidos em campo (Capítulo 6).

Os dados coletados foram analisados por métodos de análise qualitativa, tais como a análise de conteúdo e de narrativa. Por se tratar de entrevistas com especialistas, a narrativa foi empregada em diversos momentos para dar voz ao entrevistado, transmitindo sua experiência (GIBBS, 2009). Avaliados por meio de análise de

conteúdo, em conjunto com os fundamentos apanhados da literatura, os dados provenientes das entrevistas foram transformados em informações e percepções através de sua passagem pelas fases de descrição, análise e interpretação (WOLFF, 2010). Os dados obtidos a partir das entrevistas semi-estruturadas foram descritos da maneira mais detalhada possível e apresentados sempre quando possível em gráficos para facilitar a visualização e análise. O pesquisador procurou ter o cuidado de não unificar as respostas, nem buscar qualquer generalização, pois para muitas questões, houve divergência de opiniões. Tais divergências contribuíram para o enriquecimento desta pesquisa.

Faz-se importante lembrar que as pesquisas qualitativas não têm, por definição de método, a capacidade de generalização dos dados coletados, ficando estes restritos à amostra pesquisada. Segundo Flick (2009), o contexto que engloba a pesquisa qualitativa, sempre bastante específico em relação a sua problemática e foco, dificulta a generalização. Ainda assim, segundo o autor, pode-se obter um grau de generalização determinado pelo pesquisador ao se estabelecer três pontos: o grau de generalização desejado para o estudo, a integração de casos e conceitos analisados empiricamente e, por fim, pela comparação sistemática do material coletado. Busca-se, por meio das etapas a seguir apresentadas, obter a validade e a confiabilidade pertinentes a um estudo qualitativo, de modo a alcançar um grau de generalização com o qual seja possível avaliar o fenômeno da desverticalização identificado globalmente em empresas produtoras de biomedicamentos.

Resumidamente, o material teórico pesquisado na literatura combinado com os dados obtidos nos questionários aplicados nas fases preliminares I e II, permitiu a criação de um entendimento inicial sobre o movimento de desverticalização e terceirização nas empresas biofarmacêuticas, assim como dos fatores e circunstâncias que os influenciavam. No sentido de verificar os entendimentos captados inicialmente e aprofundar o conhecimento sobre o tema de pesquisa, foram realizadas entrevistas semi-estruturadas com gestores especialistas na Fase III do estudo. Nessa fase os especialistas foram profissionais atuantes no nível de direção em empresas da área, selecionados para responder a entrevistas semi-estruturadas, diretas e pessoais, quanto às suas motivações, percepções, crenças, atitudes, vivências, e opiniões acerca do tema da pesquisa. Os resultados obtidos em campo e a discussão dos mesmos com base na literatura pesquisada encontram-se disponibilizados no capítulo a seguir.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a finalidade de atender aos objetivos (geral e específicos) estabelecidos para essa tese, o estudo foi realizado em três fases, onde procurou-se identificar, analisar, discutir e compreender o movimento de desverticalização de atividades produtivas adotado por empresas que atuam na área de biomedicamentos. Os resultados obtidos pela pesquisa sistemática na literatura, dos questionários coletados preliminarmente nas Fases I e II e das entrevistas semi-estruturadas realizadas na terceira e principal Fase desse estudo permitiram analisar de forma detalhada o fenômeno estudado. Convém ressaltar que as informações obtidas em campo foram provenientes da percepção pessoal de especialistas que atuam no nível de direção em organizações do setor biofarmacêutico.

O estudo foi iniciado pela investigação da ocorrência do movimento de desverticalização e terceirização de atividades na indústria produtora de biomedicamentos em um contexto macro, amplo e abrangente, e seguiu pela identificação dos fatores e circunstâncias contingenciais que influenciavam na ocorrência do movimento nas atividades produtivas do setor. O autor teve o objetivo aqui de avaliar, analisar e discutir os principais achados da pesquisa, tanto na literatura quanto em campo, salientando alguns aspectos da realidade que auxiliam na resposta ao objetivo desta tese.

Os resultados das etapas de pesquisa procedidas em campo para esta tese encontram-se dispostos seguindo a lógica estabelecida, começando pelas fases preliminares I e II e finalizando pela terceira e principal fase do estudo.

6.1 FASE I – ESTUDO DE CAMPO

Na primeira fase do estudo em campo foram coletados doze questionários de gestores da empresa *Beta*, uma das maiores instituições de produção de biotecnológicos destinados à saúde pública do Brasil. Essa instituição conta com aproximadamente 1600 colaboradores, entre servidores públicos, profissionais terceirizados e bolsistas. No seu parque industrial, considerado um dos mais avançados da América Latina são produzidos diversos tipos de vacinas virais e bacterianas, biofármacos e *kits* de reativos para diagnóstico.

Os respondentes se enquadravam nos critérios estabelecidos no item 5.2.2 e alguns deles, além de preencherem o questionário aplicado, apresentaram sugestões para melhora dos instrumentos de pesquisa utilizados. Os cargos dos participantes dessa fase do estudo encontram-se listados na Tabela 21.

Tabela 21: Respondentes da empresa *Beta* - Fase I do estudo

Cargo dos respondentes (<i>Beta</i>)	Área de Atuação
Gerente de Projeto - Transferência de Tecnologia	Projeto de Produção de Vacinas Bacterianas
Diretor	Todas
Gerente de Projeto Novo Site	Implantação de nova fábrica biomedicamentos
Gerente de Programa - DT	Desenvolvimento Tecnológico - Vacinas Virais
Gerente de Projeto - Transferência de Tecnologia	Produção de Biofármacos
Gerente de Engenharia Industrial	Modelagem de Processos Produtivos
Gerente de Produção	Processamento Final de Biomedicamentos
Gerente de Projeto DT	Desenvolvimento Tecnológico - Protótipos
Vice-Diretor de DT	Desenvolvimento Tecnológico
Gerente de Projeto Novo Site	Implantação de nova fábrica biomedicamentos
Gerente de Programa DT	Desenvolvimento Tecnológico - Biofármacos
Gerente de Produção	Processamento Final de Biomedicamentos

Fonte: Elaboração própria

Os principais resultados da primeira fase do estudo sobre o fenômeno de desverticalização na indústria produtora de biomedicamentos encontram-se compilados na Figura 27. Todos os respondentes aos questionários aplicados entenderam que o fenômeno da desverticalização de fato está ocorrendo em empresas do ramo, porém com frequência maior em alguns macro-setores da indústria biofarmacêutica do que em outros. Convém ressaltar que, exceto o diretor, todos os profissionais entrevistados na empresa *Beta* atuam em atividades relacionadas diretamente às áreas de pesquisa & desenvolvimento tecnológico ou produção (seja produção propriamente dita ou em projetos de transferência de tecnologia atrelados à gerência de produção).

No entendimento da maioria dos respondentes, o fenômeno da terceirização de atividades na área biofarmacêutica é observado principalmente nos setores de P&D e estudos pré-clínicos e clínicos, já que 92% dos participantes perceberam a terceirização ocorrendo nestas operações. Quanto à percepção do fenômeno ocorrendo nas atividades

de produção e nos assuntos referentes à qualidade, 75 e 58% dos respondentes respectivamente, enxergam que a desverticalização esteja acontecendo nessas etapas.

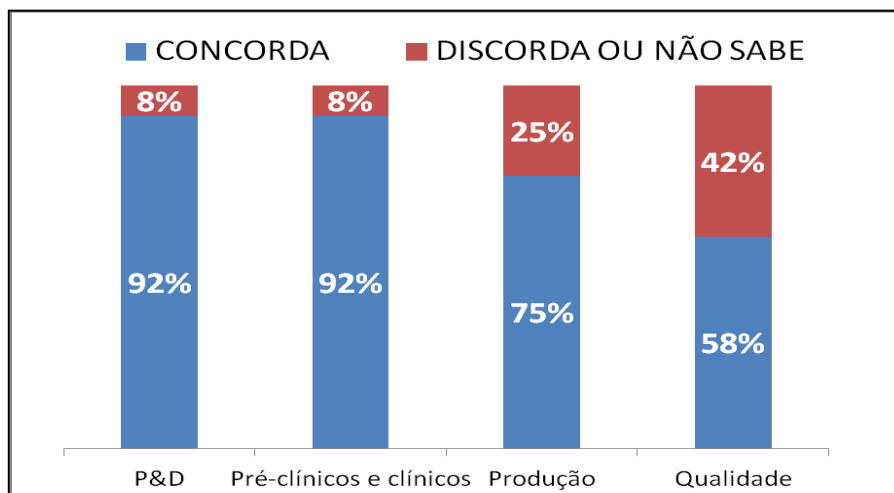


Figura 27: Resultados obtidos na Fase I de pesquisa sobre a localização do fenômeno de desverticalização de atividades na indústria biofarmacêutica

Fonte: Elaboração própria

Esse resultado já era esperado em função do grande número de trabalhos encontrados na literatura descrevendo à terceirização das atividades ligadas ao desenvolvimento tecnológico e ao conseqüente emprego das empresas chamadas de CROs (*Contract Research Outsourcing*). Conforme descrito nos capítulos 3 e 4 desse trabalho, essas companhias são especializadas em prestar serviços nas etapas de desenvolvimento tecnológico de novos medicamentos, incluindo à produção dos lotes em escala de laboratório ou piloto para os estudos pré-clínicos e clínicos (até a fase II). As terceirizações realizadas nestas etapas pré-registro do produto são geralmente estrategicamente realizadas para minimizar os riscos de maiores investimentos antes da garantia do sucesso (registro) do produto (NEHA *et al.*, 2012).

Ao final da Fase I do estudo pode-se considerar que o dado mais importante recebido, crucial inclusive à continuidade do estudo, foi o de que 75% dos participantes perceberam a desverticalização ocorrendo nas atividades ligadas às etapas de produção de biomedicamentos (objeto deste trabalho). O planejamento para a Fase II desse estudo foi realizado considerando esse dado e as demais contribuições recebidas para melhora da pesquisa.

Quanto à etapa de entendimentos do instrumento utilizado para coleta de dados, os entrevistados preencheram os questionários e não encontraram maiores dificuldades, com exceção de um participante. Na opinião dele, a maioria dos itens abordados pelo

questionário são para profissionais que necessariamente atuem em empresas que contratem ou terceirizem prestação de serviços na área de produção de biomedicamentos.

6.2 FASE II – ESTUDO DE CAMPO

A partir dos dados e informações recebidos na primeira fase da pesquisa em campo, iniciou-se o planejamento e a execução da segunda fase do estudo. Diferentemente da Fase I, onde os questionários foram distribuídos em uma única instituição pública nacional, nessa fase o instrumento de pesquisa foi aplicado a gestores especialistas de variadas empresas biofarmacêuticas com atuação em todo mundo (transnacionais). Os principais objetivos naquela ocasião foram os seguintes:

- Testar a ocorrência da desverticalização considerando especificamente as etapas que constituem o ciclo de produção de biomedicamentos, divididas em *Scale-up*, produção da IFA e processamento final;
- Identificar os fatores e circunstâncias que influenciam na ocorrência do fenômeno, elencados a partir de revisão na literatura;
- Coletar idéias, propostas e sugestões dos participantes que permitissem planejar a abordagem metodológica a ser empregada na terceira e última fase do estudo;

Os respondentes encontram-se listados na Tabela 22 e tiveram seus nomes codificados, assim como seus locais de atuação descaracterizados por questões de confidencialidade e sigilo industrial. Os critérios adotados para a seleção desses entrevistados encontram-se listados no capítulo 5 deste trabalho.

Tabela 22: Especialistas participantes da Fase II do estudo

Nome	Empresa	Cargo
PM	MK	Gerência de Regulatórios
MP	AB	Gerência de Produção
AN	GK – Brasil	Gerência de Negócios Governamentais
DG	GK – <i>Biologicals</i> (Mundo)	Gerente de Operações com Fornecedores
AZ	AS	Gerente de Programa DT

Fonte: Elaboração própria

Nessa fase os respondentes foram submetidos a um questionário fechado, cujos objetivos eram identificar preliminarmente em quais atividades de produção as empresas da área buscavam desverticalizar com mais frequência suas atividades (Teste 1), assim como coletar dados e percepções sobre os fatores e circunstâncias que influenciavam esse movimento (Teste 2). A Tabela 23 descreve os testes realizados nessa fase do estudo.

Tabela 23: Testes realizados na Fase II do estudo

Teste 1 – Etapas do ciclo de produção em que as empresas buscam a desverticalização	Atividades de “Scale-Up”
	Atividades de produção de IFA
	Atividades de processamento final
Teste 2 – Fatores e circunstâncias de desverticalização	Redução de Custos
	Velocidade de Produção
	Flexibilidade Operacional
	Qualidade
	Pontualidade de Entrega
	Incorporação de Inovações
	Estratégia de Longo Prazo
	Acesso às competências externas
	Redução de investimentos em ativos

Fonte: Elaboração própria

Os resultados obtidos para o Teste 1 encontram-se dispostos abaixo. Conforme ilustrado na Figura 28, o entendimento da maioria dos respondentes à segunda fase desse estudo foi de que o fenômeno de desverticalização nas empresas produtoras de biomedicamentos é percebido principalmente nas etapas de Processamento Final (basicamente formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem). Observa-se

também que, na visão dos respondentes, esse movimento ocorre também nas etapas de *Scale-up* e Produção de IFAs, porém em menor frequência.

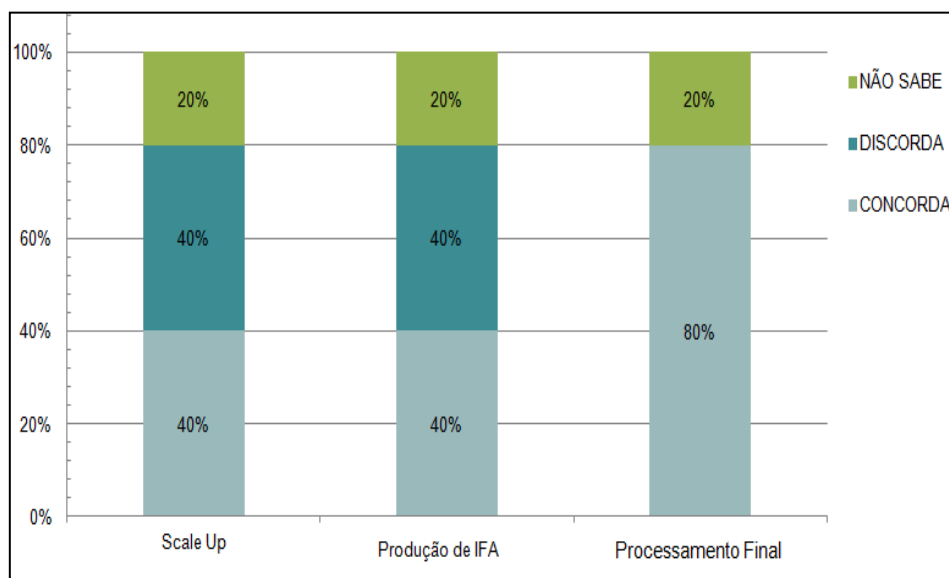


Figura 28: Percepção dos respondentes da Fase II do estudo quanto às etapas do ciclo produtivo de biomedicamentos mais frequentemente desverticalizadas

Fonte: Elaboração própria

Esse resultado era esperado, uma vez que a literatura descreve as atividades de processamento final como sendo as que geralmente envolvem atividades de menor complexidade tecnológica. Consequentemente há a necessidade de um grau menos elevado de conhecimento tácito por parte dos técnicos operadores, verificando-se uma maior disponibilidade de prestadores de serviços no mercado. Normalmente, essa não é a parte do processo produtivo onde estão envolvidos os maiores segredos industriais e nem as atividades de maior valor agregado.

Os procedimentos de maior complexidade tecnológica são geralmente os requeridos para a produção da IFA, seja para fins de escalonamento (*scale-up*), onde o processo normalmente ainda não está completamente estabelecido e nem o produto registrado, ou para fins de comercialização, onde o produto já se encontra registrado e comercializado. Por conta da complexidade das atividades, das especificidades dos ativos envolvidos, da pouca disponibilidade de prestadores capacitados no mercado e dos segredos industriais envolvidos, as empresas geralmente optam por realizar as atividades de produção da IFA para comercialização internamente. Além da literatura, as informações obtidas nas entrevistas realizadas para a última fase desse estudo ratificaram a tendência das empresas do setor a desverticalizarem com menor frequência as atividades de produção da IFA. Os aspectos regulatórios e as questões de segurança

biológica podem também apresentar forte influência nessas etapas, uma vez que em muitas ocasiões, por exemplo, a produção da IFA acontece em microorganismos infecciosos ou organismos geneticamente modificados (OGMs).

É fundamental pontuar que, diferentemente do verificado nessa Fase II do estudo, grande parte dos entrevistados da terceira e última fase também percebeu fortemente a ocorrência da desverticalização nas etapas de “*Scale-up* e produção dos lotes para os ensaios clínicos de fase III”. Além das diferenças resultantes do número maior de respondentes e das características oriundas dos participantes (item 6.3), o termo “produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III” foi acrescentado ao termo “*scale-up*” somente na última fase do estudo. Essa alteração foi realizada seguindo sugestões dos participantes nas fases preliminares e resultou na opção utilizada na última fase do estudo descrita como “*Scale up* e produção de lotes para os ensaios clínicos de fase III”. Essas atividades são realizadas em escala de produção, porém ainda em ocasião anterior ao registro e comercialização do produto. De acordo com a literatura, muitas empresas *CMOs* oferecem os serviços de “*Scale-up* e Produção dos lotes para ensaios clínicos de Fase III” “casados” por consequência das etapas ocorrerem praticamente juntas. Provavelmente essa alteração da descrição do termo influenciou significativamente na percepção dos entrevistados na terceira e última fase desse estudo que, ao contrário dos participantes da segunda fase, identificaram essas atividades como sendo muito frequentemente desverticalizadas/terceirizadas.

Quanto aos fatores e circunstâncias que podem influenciar no processo decisório de desverticalizar atividades produtivas na indústria de biomedicamentos (Teste 2), os resultados provenientes da percepção dos participantes da segunda fase do estudo encontram-se ilustrados abaixo na Figura 29.

Todos os respondentes enxergaram a possibilidade de “economia no investimento em ativos” como sendo um fator de influência direta na decisão de desverticalizar atividades produtivas nas empresas de biomedicamentos. Observa-se também que 80% dos respondentes desta fase do estudo tiveram a percepção de que “velocidade de produção”, “flexibilidade operacional” e “pontualidade de entrega” também são fatores que influenciam fortemente na desverticalização de atividades pelas empresas da área. Pode-se considerar que essas três opções têm relação direta com a preocupação das empresas em cumprir os prazos estabelecidos com os seus parceiros. De acordo com o referencial literário obtido (Capítulo 4), o cumprimento dos prazos é

um dos principais motivos a fazer com que as empresas das mais diversas áreas produtivas recorram à contratação de serviços terceirizados.

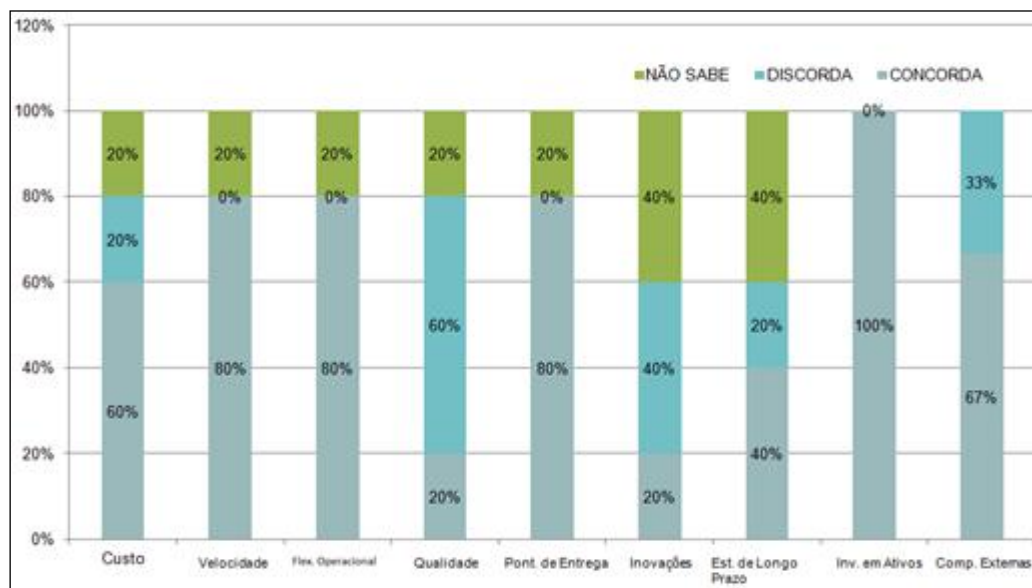


Figura 29: Resultados da Fase II do estudo sobre os fatores e circunstâncias que influenciam a desverticalização na indústria biofarmacêutica

Fonte: Elaboração própria

Embora a opção “custo” não tenha sido unanimidade entre os respondentes, a “economia no investimento em ativos” (que possui relação direta com o custo) foi percebida como fator influente para 100% dos respondentes. Considerando a possibilidade de duplicidade no entendimento desses dois fatores (“custo” e “economia no investimento em ativos”), para a terceira e última fase do estudo apenas a opção “custo” foi mantida. Essa alteração foi sugerida por dois dos cinco participantes e o argumento foi de que o “custo” já englobaria a opção “economia no investimento em ativos”. Ainda sobre o item “custo”, embora o mesmo tenha sido apontado como fator preponderante na decisão de desverticalizar por apenas 60% dos respondentes nessa fase preliminar do estudo, pode-se afirmar que a maioria das demais vantagens perseguidas majoritariamente tem relação direta ou indireta com ele. Além da literatura, as informações obtidas nas entrevistas realizadas durante a terceira e última fase desse estudo (item 6.3) também ratificaram o “custo” como sendo altamente influente no desenrolar de processos decisórios para desverticalização e terceirização de atividades de produção de biomedicamentos. Para a terceira e última fase do estudo foram inseridas também as opções “Foco nas Atividades Principais” e “Mitigação de Riscos” seguindo sugestões e recomendações dos participantes.

Cabe ainda observar que na percepção dos respondentes os fatores “qualidade” e “inovação” são os que menos motivam ou impulsionam as empresas a recorrerem pela desverticalização de suas atividades produtivas. Porém, cabe ressaltar que mesmo a “qualidade” não tendo sido apontada como um fator preponderante no momento em que as empresas optam pela desverticalização, a maioria dos respondentes pontuou em seus relatos sobre a importância dela estar presente durante a prestação dos serviços propriamente dita. Ou seja, as empresas geralmente não optam pela desverticalização por pleitearem produtos com qualidade melhor, porém é fundamental e imprescindível que a prestação de serviços seja realizada com qualidade. Essa questão ficou ainda mais clara durante as entrevistas semi-estruturadas realizadas na terceira e última fase desse estudo.

É de grande valia observar que os resultados da Fase II expressam a percepção de um número baixo de respondentes ao questionário de pesquisa (n=5) e que os especialistas participantes atuam todos em empresas transnacionais da área. Além de contar com o dobro do número de participantes da Fase II (n=10), a terceira e última fase do estudo (item 6.3) foi composta por um conjunto de respondentes que se distinguiam entre si até mesmo pelo tipo de organizações onde atuam. Essas características da Fase III do estudo resultaram em percepções diferenciadas sobre a ocorrência do fenômeno, contribuindo para uma variabilidade maior de percepções e influenciando diretamente no padrão das respostas obtidas quando comparado às fases preliminares do estudo (I e II). Além disso, as entrevistas semi-estruturadas realizadas na terceira e principal fase do estudo permitiram que os participantes justificassem detalhadamente suas percepções, escolhas e opções.

Por fim, pode-se afirmar que as duas primeiras fases do estudo realizado em campo possibilitaram a coleta de impressões iniciais sobre o fenômeno da desverticalização de atividades na produção de biomedicamentos e permitiram um entendimento preliminar sobre os fatores e circunstâncias que possivelmente influenciavam nesse processo. Além disso, a realização dessas fases permitiu uma melhor interpretação de questões que estavam difusas após a revisão na literatura e orientou o planejamento das entrevistas semi-estruturadas realizadas na terceira e principal fase deste trabalho.

6.3 FASE III – ESTUDO DE CAMPO

Na terceira, e principal fase desse estudo de campo, iniciada após evento de Qualificação, a estratégia inicial era de que os dados e informações fossem coletados a partir de uma pesquisa de estudo de caso realizada no exterior, onde as principais empresas que produzem, contratam ou prestem serviços de produção de biomedicamentos estão localizadas. Entretanto, em razão de uma série de fatores impeditivos, sobretudo os relacionados às restrições de recursos orçamentários, não foi possível a realização de estudos de caso em empresas fora do país. Considerando que no Brasil ainda não há um movimento sólido de empresas quanto à contratação ou prestação de serviços de produção de biomedicamentos, um novo plano foi traçado para a terceira fase do estudo envolvendo a realização de entrevistas semi-estruturadas, tendo como meta a coleta de informações, opiniões e sugestões de especialistas com visão global e estratégica do setor estudado.

O principal objetivo da terceira fase do estudo foi utilizar as informações e percepções angariadas durante as entrevistas em campo para promover uma discussão ampla e aprofundada sobre o tema, considerando o conteúdo acessado durante a revisão literária e os resultados obtidos nas fases preliminares do trabalho. Nas Fases I e II desse estudo o debate não foi plenamente possível devido ao número reduzido de respondentes para o instrumento de pesquisa utilizado (questionários) e ao interesse do pesquisador em apenas entender inicialmente o comportamento da indústria produtora de biomedicamentos em relação ao fenômeno da desverticalização observado em diversas outras áreas econômicas.

Na terceira e principal fase do estudo de campo, dez gestores que atuam no nível de direção de diversos tipos de empresas e instituições envolvidas com biomedicamentos, se colocaram à disposição para serem entrevistados de maneira semi-estruturada. A coleta de informações foi realizada com especialistas lotados em companhias públicas, privadas, nacionais, transnacionais, agências regulatórias, dentre outros. Conforme já descrito anteriormente, o pesquisador/entrevistador procurou seguir como diretrizes as questões pré-estabelecidas em um roteiro disposto no Apêndice III deste trabalho sem, entretanto impedir o entrevistado de discorrer livremente sobre o assunto abordado. Ressalta-se que as informações coletadas são oriundas de opiniões pessoais e não representam necessariamente as estratégias das empresas em que os entrevistados atuam.

Na Tabela 24, segue uma relação com os profissionais entrevistados nessa última fase do estudo, os cargos que ocupam e o tipo de empresa onde atuam. As entrevistas estão transcritas no Apêndice IV deste trabalho. Seguindo o que preconizam as regras éticas de pesquisa qualitativa (GIBBS, 2009), os entrevistados tiveram os seus nomes e principais dados descaracterizados, preservando a identidade dos colaboradores desta pesquisa e das empresas em que os mesmos atuam.

Tabela 24: Listagem com os entrevistados na Fase III do estudo

Entrevistado	Tipo Empresa	Cargo	Localização da Empresa
AS	Nacional privada (<i>joint venture</i>)	Diretor	São Paulo
AC	Nacional pública	Diretor	Rio de Janeiro
BC	Transnacional privada	Gerente de Processos - Brasil	São Paulo
CA	Transnacional privada	Gerente de Negócios - Brasil	São Paulo
JCF	Transnacional privada	Vice-Presidente Brasil	Rio de Janeiro
LP	Agência Regulatória	Chefe de Gabinete	Brasília
MO	Nacional privada (<i>joint venture</i>)	Assessor de Diretor	São Paulo
MP	Transnacional privada	Gerente de Novos Negócios - Brasil	São Paulo
RD	Nacional privada	Assessor Técnico - Diretor	São Paulo
TM	Transnacional privada	Gerente Mundial de Transferência de Tecnologia	Bruxelas (Bélgica)

Fonte: Elaboração própria

As percepções obtidas dos entrevistados na terceira e última fase do estudo de campo permitiram uma inferência mais próxima da realidade e culminou com interpretações mais precisas sobre o fenômeno investigado, tendo sido o momento da intuição, da profunda análise reflexiva e da avaliação crítica (BARDIN, 2008).

As entrevistas duraram em média entre 30 e 60 minutos e foram realizadas em sua maioria presencialmente ou, em alguns casos, por teleconferências. Os conteúdos das entrevistas foram transcritos, sendo os principais pontos resgatados e discutidos na sequência desse trabalho. Como já colocado, os questionários coletados junto aos entrevistados ao final das entrevistas foram utilizados como suporte para a consolidação das suas respectivas percepções. Os tópicos relacionados à formação acadêmica dos

especialistas e a experiência dos mesmos em relação à indústria biofarmacêutica eram abordados no início das entrevistas e estão dispostos também no Apêndice IV desse trabalho. A dinâmica de ocorrência do fenômeno da desverticalização nas atividades de produção em empresas de biomedicamentos era o tópico inicial de abordagem aos especialistas durante as entrevistas.

Quanto à ocorrência do fenômeno, todos os entrevistados concordaram que de fato há uma tendência nas organizações da área em terceirizar determinadas operações produtivas, porém ainda restrita a algumas etapas do ciclo de produção. O entendimento da maioria dos entrevistados foi de que o fenômeno acontece mais significativamente nas atividades de “*scale-up*/produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III”, seguido pelas etapas de processamento final (formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem) e com frequência bem menor nas atividades de produção da IFA para comercialização (pós-registro). As percepções obtidas durante as entrevistas e os dados coletados por meio dos questionários de suporte foram compiladas e encontram-se dispostos na Figura 30. Enquanto 90% dos entrevistados perceberam a desverticalização nas etapas de “*scale-up*/produção dos lotes para ensaios clínicos”, 70% apontaram o movimento ocorrendo nas atividades de processamento final e somente 30% enxergaram a ocorrência na produção da IFA para comercialização.

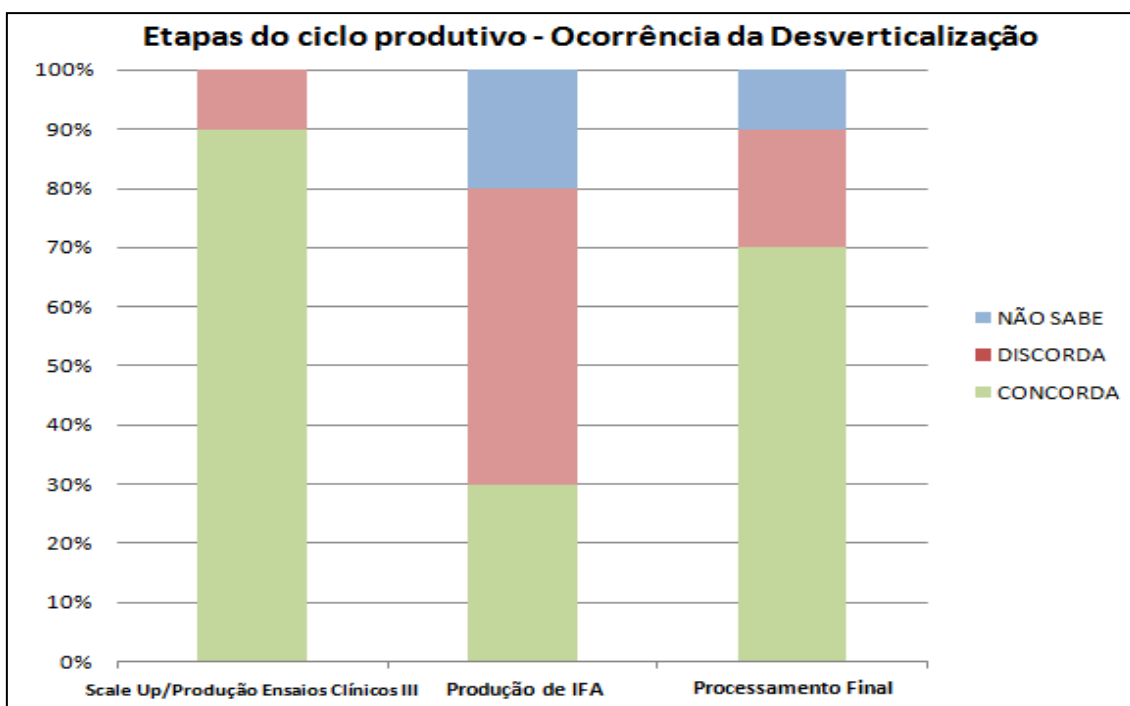


Figura 30: Percepção dos entrevistados da Fase III do estudo quanto às etapas do ciclo produtivo de biomedicamentos mais frequentemente desverticalizadas

Fonte: Elaboração Própria

Na visão de TM, gerente global de transferência de tecnologia de uma grande transnacional com sede em diversos países no mundo, existe uma tendência à desverticalização de atividades de produção, desde que não façam parte do *core business* (negócios principais) da organização. Para ele, as etapas de processamento final são comumente terceirizadas, porém a produção da IFA é geralmente realizada internamente. Segundo TM, a empresa em que atua não recorre a uma *CMO* prestadora de serviços para os negócios principais da organização. A procura por parceiros prestadores de serviços ocorre apenas para atividades de menor valor agregado.

Na percepção de AC, diretor de uma instituição pública nacional considerada a maior produtora de imunobiológicos da América Latina, no processamento final há uma tendência mais forte para desverticalização porque não são as atividades que fornecem um maior retorno financeiro. Além disso, na visão dele esta etapa não gera e nem necessita de um grau de conhecimento tácito significativo devido à menor complexidade das atividades. Na opinião dele uma única fábrica com a mesma linha de equipamentos pode atender a múltiplos produtos no que se refere ao processamento final, fato que dificilmente ocorrerá para a produção de IFA. Nas atividades de processamento final há um número considerável de prestadores de serviços disponíveis por se tratarem de atividades teoricamente menos complexas. Ele pontuou ainda que as empresas geralmente recorram à terceirização para produção dos lotes destinados aos ensaios clínicos de fase III em ocasiões onde não há espaço ou capacidade suficiente nas áreas produtivas destinadas a essa finalidade.

Já o entrevistado BC, gerente nacional de uma grande transnacional da área biofarmacêutica, assim como grande parte outros entrevistados enxerga a desverticalização de biomedicamentos ocorrendo mais frequentemente nas etapas de *scale-up* e produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III (pré-registro). O investimento para construção de uma fábrica de um biomedicamento ainda em ensaios clínicos e não registrado pode ser arriscado, já que as instalações prediais são altamente custosas e o sucesso do produto ainda não está garantido. Na visão dele após obtenção do registro regulatório, as empresas optam normalmente por realizar tanto a produção da IFA para comercialização quanto o processamento final internamente. Segundo ele, não há atualmente um *pipeline* suficiente para substituir os *blockbusters* da indústria farmacêutica, cujas patentes estão expirando. Dessa forma, há uma intensa corrida por produtos inovadores, que quando aprovados e registrados são produzidos internamente.

Quanto à desverticalização nas atividades de produção da IFA para comercialização, a maioria dos entrevistados apontou como pouco frequente de acontecer já que fazem parte do processo onde há um intenso grau de expertise envolvido (normalmente é o *core business* da empresa). A alta especificidade dos ativos utilizados para essas atividades pode ser considerada um fator bastante influente para a prestação de serviços nessa etapa, uma vez que o prestador (*CMO*) na maioria das vezes precisará investir alto em um ativo que possivelmente será utilizado para fornecer um único produto ou serviço específico exclusivamente a um único contratante. Essas questões fazem também com que o mercado ofereça um menor número de prestadores de serviços capacitados para essas atividades.

Na opinião do entrevistado AC, a desverticalização nas atividades de produção da IFA acontece somente em ocasiões pontuais, geralmente quando a empresa não tem capacidade de produção disponível ou falta interesse para produzir internamente. Ele percebe esse fato claramente quando algumas companhias biofarmacêuticas transnacionais procuram a empresa gerida por ele interessadas em transferir expertise tecnológica para que fabrique biomedicamentos para elas. AC aproveitou ainda para acrescentar que as diversas propostas de parcerias recebidas envolvem a desverticalização de atividades para as empresas interessadas, porém ainda não com a idéia explícita de terceirização. Na maioria das vezes as propostas envolvem acordos de transferência de tecnologia que acabam resultando em desverticalização das atividades pelas empresas “vendedoras” da tecnologia. Embora os acordos propostos geralmente não contemplem contratos de terceirização propriamente ditos, esse é um indicativo de que as empresas transnacionais estão interessadas em estabelecer projetos e parcerias com instituições nacionais que tenham capacidade para produção de biomedicamentos.

Convém mencionar ainda, que ocorreram entendimentos diferenciados por parte dos participantes da pesquisa quanto aos conceitos de colaboração entre organizações da área e às fronteiras entre os contratos para desverticalização de atividades por terceirização (com emprego de empresas *CMOs*) e os acordos para transferência de tecnologia (licenciamento). Esse foi considerado um ponto de especial dificuldade na condução do estudo e resultou na necessidade de eventuais esclarecimentos na ocasião das entrevistas.

Em uma das definições clássicas sobre o assunto, Neto (1995) refere-se ao termo terceirização como o ato de transferir a responsabilidade por um determinado serviço ou

operação/fase de um processo de produção, logística ou comercialização de uma empresa para outra(s), neste caso(s) conhecida(s) como terceira(s). Desta forma, a empresa contratante deixa de realizar algumas ou várias atividades anteriormente cumpridas com os seus próprios recursos, pessoal, instalações, equipamentos, etc. e transfere-as para empresa(s) contratada(s). Em um acordo de transferência de tecnologia clássico no setor biofarmacêutico, por exemplo, a empresa que desenvolve e posteriormente transfere a tecnologia pode deixar de realizar algumas ou várias atividades internamente com seus próprios recursos, transferindo-as para outras companhias do setor. Entretanto, diferentemente de um processo de terceirização clássico, ela não contratará a outra companhia para realizar essas atividades. Ao contrário disso, geralmente a empresa é que normalmente recebe um retorno (normalmente financeiro dependendo do contrato estabelecido) por estar transferindo a tecnologia desenvolvida por ela própria.

Em tese de doutorado apresentada recentemente também na COPPE/UFRJ, Lopes (2016) realizou uma pesquisa em que entrevistou quatro profissionais da alta gestão de *Bio-Manguinhos*, uma instituição pública brasileira produtora de diversas vacinas e biofármacos. Em relação às parcerias para colaboração, todos os entrevistados diretores da organização mencionaram que o principal tipo de parceria utilizado atualmente na empresa é o licenciamento, caso das parcerias realizadas com companhias multinacionais para transferência de tecnologia de vacinas e biofármacos. Nesse modelo, é realizado um acordo entre as empresas envolvidas, onde existe a oportunidade de exploração de determinada propriedade intelectual pela instituição que está recebendo a tecnologia, em troca de pagamento de *royalties* baseado nas vendas do produto originado a partir da transferência tecnológica.

Nessa mesma pesquisa três dos quatro entrevistados também mencionaram a terceirização como um importante mecanismo estratégico de colaboração realizado em *Bio-Manguinhos*, ainda que de forma reduzida e em atividades consideradas de desenvolvimento. Um exemplo dado foi o projeto do anticorpo monoclonal humanizado anti-MRSA, na linha de Biofármacos. Uma das estratégias projetadas pela instituição é ampliar a contratação de serviços para reduzir alguns gargalos do desenvolvimento, como por exemplo, a contratação da empresa *Abzena*, para estudar a imunogenicidade do produto e também a parceria com o *IBMP* para o desenvolvimento do clone secretor de alto rendimento.

No presente trabalho procurou-se estabelecer como base contextual o processo de terceirização clássica, onde ocorre a contratação de empresas *CMOs* especializadas em prestação de serviços para desverticalização de atividades produtivas por parte das empresas contratantes (respeitando as peculiaridades observadas caso a caso). Assim sendo, considera-se que no processo de terceirização clássica de atividades produtivas, uma planta industrial de um prestador de serviços (*CMO*) deve atender às etapas necessárias para fabricação de um produto acabado ou próximo de ser acabado, sob as especificações definidas pela companhia que a contrata para tal.

Para JCF, vice-presidente brasileiro de uma das empresas líderes do mercado global de vacinas e medicamentos, a ocorrência da terceirização mais frequentemente no processamento final do que na produção da IFA nem sempre pode ser considerada uma tendência, mas sim uma resultante. O entrevistado relatou que muitas vezes a empresa onde atua deseja terceirizar a produção de uma determinada IFA, mas não encontra parceiros capacitados no mercado. Especificamente nesse setor, os riscos associados à manipulação de agentes biológicos infecciosos ou geneticamente modificados, as rigorosas exigências regulatórias consequente disso e a elevada especificidade dos ativos envolvidos nas transações (equipamentos especiais, mão de obra qualificada e alta complexidade de atividades) pode limitar a disponibilidade de empresas de mercado aptas a prestarem esse tipo de serviço.

Ainda sobre o entrevistado JCF, ele pontuou que deve haver uma decisão estratégica por trás da seleção da empresa para prestação de serviços. Na percepção dele, é importante para que o contratado esteja preparado para receber um determinado processo – o que pode levar certo tempo – “cerca de dez anos”, diz ele. O entrevistado observou também que entender a estratégia do parceiro é fundamental e deve estar alinhada entre o contratado e o contratante. Segundo ele, muitas decisões de terceirizar esbarram no fato do parceiro (contratado) não estar preparado para receber uma determinada tecnologia. Ele alertou sobre a importância das empresas possuírem vínculo com o ambiente acadêmico para que tenham disponibilidade de profissionais aptos e capacitados para o mercado (o que pode demorar um período relativamente longo). Ainda de acordo com o entrevistado, o desnível de conhecimento entre o contratante e o contratado não pode ser muito grande, já que é praticamente impossível transferir tecnologia na área biofarmacêutica sem a intensiva absorção de conhecimento. Ele comentou que, por muitas vezes a empresa contratante é obrigada a determinar

como um projeto será estrategicamente desenhado ou alinhado de acordo com as possibilidades do prestador de serviços em atendê-lo. O entrevistado destacou ainda a importância de a empresa contratada ter experiência, adquirida inclusive pelas “crises” atravessadas por seus sistemas de produção e qualidade.

Em um artigo sobre gerenciamento de riscos em plantas farmacêuticas industriais, Gray *et al* (2011) descrevem que a distância cultural existente entre os funcionários de diferentes plantas pode ser considerada o principal fator que impede uma transferência consistente de conhecimento quando considerada as operações em um cenário em BPF (Boas Práticas de Fabricação). No mesmo trabalho, os autores recomendam que ao escolherem locais para descentralizarem (ou desverticalizarem) suas atividades produtivas, os executivos levem em consideração os custos para monitorar os processos e os riscos relacionados ao aumento da probabilidade de eventos adversos (que aumentam significativamente segundo avaliação realizada no trabalho). Os autores ainda argumentam que quanto mais longe forem as distâncias entre as unidades, mais complicada é a tarefa de gerenciar adequadamente os riscos.

O entrevistado MP, gerente de produção e marketing de uma conceituada companhia transnacional do setor que atua também prestando serviços biofarmacêuticos, pontuou sobre a importância de diferenciar o fenômeno ocorrendo nos contextos farmoquímico e biológico. Diferentemente da indústria de biomedicamentos, que normalmente produz a IFA internamente, as empresas farmoquímicas geralmente já compram a mesma pronta, procedendo internamente ou terceirizando apenas as etapas menos complexas de processamento final. O participante BC relatou não perceber ainda o movimento de terceirização ocorrendo tão intensamente na área de biomedicamentos como no setor farmoquímico. Na visão dele, talvez pela complexidade dos processos produtivos e a falta de empresas capacitadas para prestação de serviços, geralmente as companhias biofarmacêuticas optam por realizar as etapas de produção internamente. Considerando a teoria dos custos de transações (descrita no capítulo 4), a especificidade dos ativos, as incertezas inerentes aos processos biológicos e o número de fornecedores reduzidos aptos e capacitados para atendimento à produção de biomedicamentos, sobretudo nas atividades mais complexas de fabricação de IFAs, podem ser considerados como fatores influentes pelos quais a desverticalização no campo biofarmacêutico ainda é menos observada do que na fabricação de farmoquímicos (onde os ativos são normalmente menos específicos).

O entrevistado JCF também pontuou que na produção de um farmoquímico há um bom controle sobre o produto final, desde que as variantes do processo estejam corretamente monitoradas. Já na produção de um biofarmacêutico, mesmo que tudo esteja exatamente como o preconizado, há um risco de imprevisibilidade muito maior envolvido por se tratar de geração de produtos em organismos vivos. Além das incertezas associadas aos processos biotecnológicos, há ainda os riscos relacionados à segurança pela manipulação de agentes biológicos infecciosos ou de organismos geneticamente modificados (que implicam também em uma série de exigências regulatórias e custos associados). Esses fatores limitam a identificação e o emprego de empresas disponíveis no mercado. O referencial teórico obtido sobre as principais diferenças relacionadas à produção de biomedicamentos em comparação com os farmoquímicos está disposto detalhadamente no item 3.3.4 desse trabalho.

O entrevistado MP, acrescentou ainda que considera a indústria biofarmacêutica extremamente custosa. Um investimento mínimo, por exemplo, para a expansão da capacidade produtiva de uma fábrica, requer um aporte financeiro geralmente alto (considerando os tributos envolvidos). O entrevistado pontuou ainda que em muitas ocasiões a utilização de terceirizações ocorre de forma pontual em virtude, por exemplo, de alguma epidemia ou situações sazonais. Normalmente as empresas que precisam recorrer à prestação de serviços nessas ocasiões já têm contratos pré-estabelecidos com *CMOs* parceiras e previamente capacitadas.

Um exemplo da situação acima foi dado pelo entrevistado JCF, sobre a epidemia do vírus *H1N1*. Segundo ele, havia o conhecimento prévio de que a epidemia aconteceria e, para suprir a demanda esperada, já existia uma rede de instituições *CMOs* parceiras da empresa em que atua definidas sob contrato para a produção da vacina em massa (o volume de doses partiu do zero para bilhões em poucas semanas). Esses contratos geralmente fazem com que ocorra a divisão dos investimentos e dos riscos relacionados ao negócio (segundo ele é um dos fatores norteadores para o fenômeno da desverticalização). A mesma estratégia de mobilização pode ocorrer para as epidemias recentes, como as ocasionadas pelo *Zika vírus*, caso alguma das vacinas atualmente pesquisadas obtenha êxito no registro para produção e distribuição.

Segundo o participante AC, um número muito reduzido de organizações biofarmacêuticas demonstra interesse e fôlego financeiro para construir uma planta completa para produção de biomedicamentos. O custo fixo de uma fábrica geralmente é

muito alto e, se a empresa não tiver um portfólio interno ou externo que ocupe a capacidade de produção, incorre-se no risco de subutilização. O entrevistado pontou ainda que, embora o mercado de biomedicamentos seja extremamente dinâmico, ele enxerga atualmente a área de biofármacos mais “aquecida” do que o setor de vacinas. Atualmente, a instituição dirigida por ele estuda oferecer serviços a outras organizações em uma nova planta de protótipos para biomedicamentos que está em fase final de construção. A viabilidade econômica e os serviços a serem oferecidos para produção e controle dos lotes destinados aos estudos clínicos de fase I e II estão sendo estudados. Como parâmetro para esse tipo de prestação de serviços, a empresa *GSK*, por exemplo, possui algumas características em relação a sua planta piloto de produção, visando à obtenção de excelência operacional. Dentre as características encontradas na prestação de serviços, destacam-se a utilização de tecnologia de fabricação de ponta, o atendimento aos altos padrões de qualidade, a adoção de mecanismos de proteção à tecnologia desenvolvida, a aplicação de técnicas de manufatura enxuta (“*Lean Manufacturing Concept*”), a utilização de áreas BPF em todas as fases de produção, a capacidade de customizar serviços de produção a partir de uma plataforma padrão para atender às necessidades dos clientes, um corpo técnico qualificado e dedicado, além de um amplo histórico de produtos licenciados pelo FDA e pelas Agências Regulatórias Européias (GASPAR, 2013).

Quanto aos fatores e circunstâncias que influenciam diretamente no fenômeno de desverticalização em empresas da área, as percepções dos entrevistados foram extremamente diversificadas, sugerindo que variam de caso para caso. Entretanto, pode-se considerar que a maioria dos entrevistados pontuou a redução dos custos ou o capital empregado de forma direta ou indireta e a manutenção do foco nas atividades centrais (*core business*) das empresas como sendo os principais norteadores do movimento. As percepções dos entrevistados foram também de que a flexibilidade operacional, a mitigação dos riscos de produção e a definição de estratégias empresariais visando a desverticalização de atividades em longo prazo são circunstâncias que possuem forte influência nas empresas da área quando recorrem à terceirização de suas atividades.

As informações obtidas também sugerem que cada empresa vai recorrer ao movimento de acordo com as suas próprias características, especificidades e a ocasião em que a mesma se encontra (considerando as opções oferecidas pelo mercado). Enquanto que, por exemplo, para algumas empresas a desverticalização pode ser

interessante no que se refere à incorporação de inovações e/ou acesso às competências externas por meio de conexão com o mercado, outras companhias terceirizam suas atividades visando à divisão de responsabilidades e/ou cumprimento dos prazos estabelecidos. Os resultados das entrevistas evidenciaram que a ocorrência do movimento normalmente não está geralmente atrelada a um único fator isolado e sim a um conjunto combinado de fatores e circunstâncias.

Os dados coletados por meio dos questionários de suporte e as percepções obtidas durante as entrevistas foram compilados e encontram-se dispostos na Figura 31.

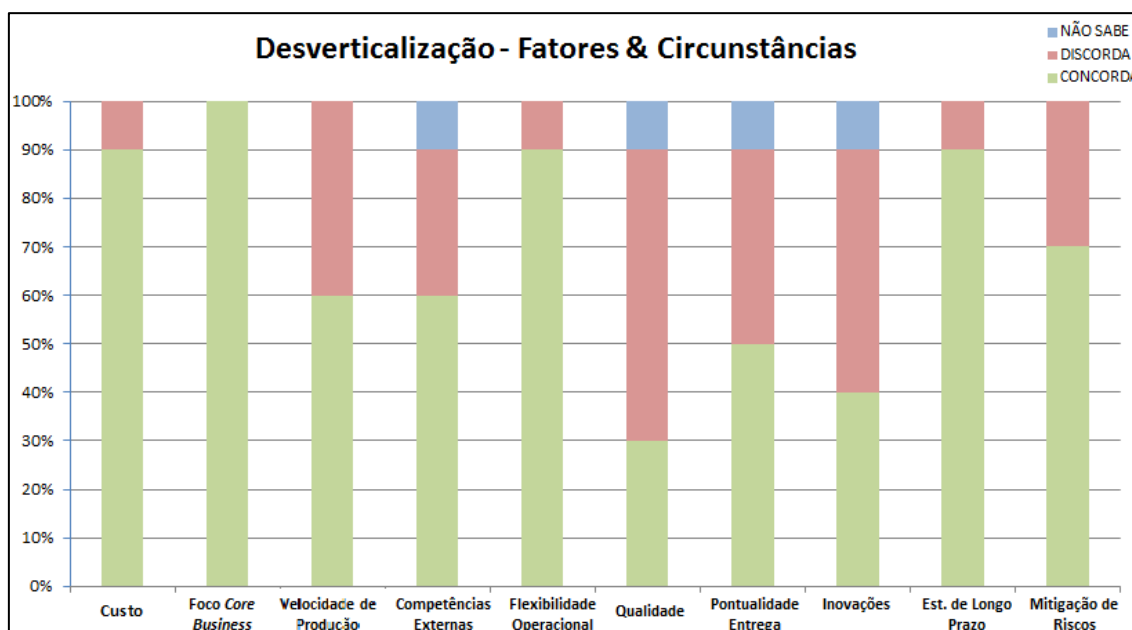


Figura 31: Percepção dos entrevistados da Fase III do estudo quanto aos fatores e circunstâncias que mais influenciam na desverticalização em etapas produtivas de biomedicamentos

Fonte: Elaboração própria

Na percepção de RD, assessor técnico do diretor-presidente de uma grande companhia biotecnológica brasileira, a desverticalização ocorre muitas vezes no sentido de complementaridade, onde uma empresa recorre ao mercado porque não têm condições ou interesse em realizar internamente. Já BC opinou que muitas empresas procuram as *CMOs* por não terem estrutura para produzir internamente ou por falta de competências para conduzir os complexos processos produtivos dessa área. Para CA, gerente de negócios de uma grande transnacional da área no Brasil, há uma tendência à desverticalização devido ao aumento significativo da demanda para produção de biomedicamentos no mundo. Na opinião dela, a opção de desverticalizar em muitas ocasiões torna um processo produtivo mais rápido ou econômico do que, por exemplo, ampliar um site fabril ou contratar novos profissionais. Na visão de JCF, alguns

elementos podem facilitar ou restringir movimentos de terceirização. O grau de emergência para utilização do biomedicamento fabricado, o destino geográfico, o respeito à propriedade intelectual e o atendimento às questões regulatórias são fatores que podem impactar diretamente no processo decisório de terceirizar ou não.

Como já observado na Fase II desse estudo, embora a maioria dos participantes não tenha enxergado a qualidade como um fator que impulse diretamente a desverticalização, diversos deles enfatizaram a importância de uma prestação de serviço pautada pela qualidade e pelo atendimento aos aspectos regulatórios. Foi possível perceber que os entrevistados indicam que suas empresas têm a qualidade de seus produtos como diferencial competitivo e característica principal, considerando que estes atributos devem ser reconhecidos pelos seus clientes, bem como suas marcas.

Para TM, a empresa contratante precisa ter claro que a responsabilidade pela qualidade do produto final (e a reputação da marca) permanece sendo dela e não da *CMO*. O entrevistado AC compartilhou da mesma opinião, pontuando sobre a necessidade de certificação da empresa prestadora de serviços pela contratante. Ele deu ainda o exemplo da própria instituição que dirige onde, através de um acordo estabelecido por contrato, são produzidas milhares de doses vacinas para uma grande transnacional com reputação na área. Esse ponto é especialmente importante e para que isso ocorra, a fábrica além de ser inspecionada pelos órgãos regulatórios competentes deve ser periodicamente certificada pela empresa contratante (detentora da marca do produto).

O entrevistado JCF ressaltou que mesmo não constando o nome da contratante no rótulo do produto, a empresa é considerada co-responsável por ter transferido a tecnologia de produção ao parceiro de terceirização. Na opinião dele a qualidade deve nortear qualquer modelo de parceria, já que para fazer parte de um cenário global, qualquer empresa precisa possuir as certificações globais necessárias, dependendo da finalidade e do local onde será comercializado o produto. Ele menciona que enxerga qualidade sob dois prismas:

- 1) Qual a qualidade mínima necessária para ter eficácia e impacto na saúde esperada atendendo aos locais desejados de maneira eficiente e segura ?
- 2) Qual a qualidade necessária para atendimento aos órgãos regulatórios mais rigorosos como EMA, FDA, dentre outros ?

Para ele, é fundamental compreender que o dono da demanda só aceita a terceirização porque o parceiro que a supriria endossou a empresa contratada. Se o produto não é fabricado com a qualidade esperada ou no tempo estabelecido, a ruptura com o dono da demanda é inevitável.

A estratégia de *outsourcing* na fabricação de biomedicamentos acrescenta novas variáveis e desafios ao sistema de qualidade da área. Não diferentemente de outras áreas, os *trade-offs* entre custo, prazo e qualidade também estão presentes nesse setor. Historicamente as fronteiras deste sistema eram restritas aos limites das organizações, extrapolado apenas nas auditorias de qualificação de fornecedores geralmente locais. Atualmente o sistema da qualidade precisa suportar não só uma cadeia tecnológica complexa, mas uma rede multi-ramificada envolvendo fornecedores e prestadores de serviços em diversas partes do globo. Se antes o risco sanitário era controlado principalmente por inspeções periódicas realizadas nas indústrias localizadas no país, hoje parece inviável estar em cada localidade onde um dado produto é fabricado. Para garantir a segurança e a qualidade à população neste cenário global, as autoridades regulatórias buscam modificar e melhorar sua atuação. Uma das estratégias tem sido promover uma harmonização dos requisitos regulatórios ao redor do mundo, com o objetivo de possibilitar que uma agência de um dado país reconheça a validade da avaliação realizada pela autoridade regulatória de outro. Para tanto, é preciso que os requisitos sejam similares e que a extensão e profundidade da supervisão regulatória sejam compatíveis (BELART, 2014).

Ainda sobre a qualidade nos contratos de prestação de serviços, um artigo publicado por Gray *et al* (2011) também reforça a necessidade de um rigoroso gerenciamento de qualidade quando uma determinada empresa opta por desverticalizar ou desconcentrar suas atividades produtivas. Em uma pesquisa realizada com 30 empresas farmacêuticas, o trabalho discute e conclui que os riscos à qualidade podem aumentar consideravelmente nas empresas que reproduzem em outros locais, os processos das “companhias mães”. Alguns fatores podem influenciar significativamente no aumento dos riscos à qualidade, tais como, o desnível de conhecimento entre os funcionários das duas plantas de produção, a presença e o rigor de inspeções por parte dos órgãos regulatórios locais, a estabilidade do produto biofarmacêutico fabricado, a distância geográfica entre a planta de produção (filial ou *CMO*) para a matriz ou

empresa contratante (que pode não ter estrutura para gerenciar os riscos à distância), dentre outros fatores.

Em outro estudo publicado por Gray *et al* (2015) sobre gerenciamento de qualidade, realizado com empresas farmacêuticas norte-americanas, os resultados obtidos demonstram que a desverticalização de atividades produtivas utilizando empresas do tipo *CMOs* oferece um nível de risco à qualidade significativamente maior do que quando o produto é fabricado internamente. No entanto, o mesmo estudo sugere também que a idade das plantas produtivas pode elevar fortemente os riscos à qualidade no caso da produção internamente. Isso significa que, as empresas que optam pela produção internamente ao invés de desverticalizar seus processos, podem estar sujeitas a um aumento significativo nos riscos à qualidade conforme a idade da sua planta vai aumentando. No caso das empresas *CMOs*, que segundo o estudo naturalmente já oferecem um nível de risco à qualidade maior do que as plantas localizadas nas empresas contratantes, o fator idade não foi significativamente influente. Ainda sobre o mesmo trabalho, a análise estatística dos resultados coletados indicou que o estabelecimento das normas técnicas de padrão de qualidade do tipo ISO 9000 não foi suficiente para garantir uma redução dos riscos à qualidade nas organizações certificadas estudadas. Esses dados sugerem que as empresas contratantes devem avaliar com extrema cautela as empresas *CMOs* antes de contratá-las, ainda que as mesmas apresentem os certificados de qualidade ISO 9000 (GRAY *et al.*, 2015).

Quanto aos mecanismos para seleção e contratação de uma *CMO*, é necessário que diversos fatores sejam avaliados na opinião dos entrevistados. Para MO, gerente de produção e manutenção de um conglomerado biofarmacêutico brasileiro constituído por quatro grandes empresas de biotecnologia, é fundamental que a contratante considere a expertise da *CMO* na tecnologia a ser transferida, sua experiência na área e reputação. O entrevistado TM aponta o custo, a capacitação tecnológica, o atendimento da demanda nos prazos estabelecidos e a capacidade de prestação de serviços com qualidade como os principais fatores avaliados quando a empresa em que atua recorre a uma determinada *CMO* de mercado. Segundo ele, é fundamental que a empresa contratante realize uma visita técnica na *CMO* antes da contratação objetivando avaliar as condições disponíveis.

Na percepção de CA, a escolha deve considerar principalmente a capacidade da empresa prestadora de serviço em absorver uma dada tecnologia para cumprimento de

uma determinada demanda dentro do prazo desejado. Para ela, após a decisão de terceirizar, é importante que a empresa contratada estabeleça uma equipe de operações industriais e de qualidade dedicada exclusivamente à transferência de tecnologia (equipe tática). Ainda segunda ela, a operação bem sucedida de uma unidade fabril, sobretudo quando envolve processos tecnológicos complexos, requer uma significativa compreensão dos procedimentos, além da capacidade de adaptar equipamentos e instalações às condições exigidas. Um grupo com profissionais experientes contribui também na aprovação e no registro de um produto nos órgãos regulatórios correspondentes. Na visão dela, a constituição de equipes dedicadas ao estabelecimento do projeto de terceirização de determinadas atividades produtivas pode ser um fator de sucesso. A existência ou não de equipes qualificadas e dedicadas pode determinar a maturidade com a qual a desverticalização das atividades de produção de biomedicamentos pode ser utilizada como fator estratégico.

Para LP, chefe de gabinete da agência regulatória brasileira, durante a escolha de uma *CMO* deve ser considerada a capacidade de produção disponível na empresa e cobrado o certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) para produção de biomedicamentos. A opinião do entrevistado é corroborada pelo trabalho de Belart (2016) que descreve sobre a necessidade da desverticalização e terceirização de atividades ocorrerem em consonância com os requisitos regulatórios. Para tanto, os órgãos de inspeção exigem que a terceirização seja realizada em estabelecimentos que disponham de certificado de boas práticas de fabricação. Na visão de LP, após a decisão estratégica geralmente tomada pela diretoria de terceirizar atividades de produção, uma equipe técnica para participação na transferência da tecnologia de produção deve ser composta por profissionais qualificados em processos biotecnológicos com conhecimentos em engenharia de produção, qualidade e assuntos regulatórios de uma forma geral. O tamanho da equipe destinada à desverticalização pode não estar ligado ao tamanho das empresas envolvidas, mas sim à complexidade das atividades a serem terceirizadas. É de fundamental importância o envolvimento de todos os níveis gerenciais de ambas as empresas parceiras.

A decisão de relacionar os níveis gerenciais com a etapa preliminar de contratação de uma *CMO* é tida como especialmente importante, pois determina como ocorrerá o processo de prestação de serviços ao longo do contrato de terceirização (Tabela 25). Pode-se considerar que, o processo se inicia em nível estratégico, momento

no qual a empresa avalia à intenção ou a necessidade de terceirizar algumas de suas atividades produtivas como estratégia para gerar diferencial competitivo. Nesta etapa, vai competir à direção, acompanhada por profissionais multi-disciplinares, definir o problema a ser solucionado com a terceirização, gerar idéias e triar as melhores opções. Aqui, a análise de negócio e a estratégica das idéias são importantes, pois vão guiar o tipo de contrato de terceirização a ser estabelecido, bem como ponderar até que ponto as opções no mercado têm relação com a missão e os objetivos da empresa (WOLFF, 2010).

Em nível tático, estariam a informação e o conhecimento disponível, disseminados tanto na empresa contratante quanto na contratada, que permitiria o sucesso do contrato de terceirização e a transparência necessária para esse processo. É importante que toda a documentação necessária para o estabelecimento de um projeto de terceirização esteja disponível e ao alcance de todos os envolvidos. Ou seja, seria atribuição do nível tático dar condições para o andamento do projeto de terceirização (WOLFF, 2010).

No nível operacional, os departamentos de Produção, Engenharia, Controle de Qualidade de ambas as empresas (contratante e prestadora) seriam os responsáveis por produzir e colocar o produto no mercado. Nesta fase, os últimos ajustes são efetuados, pois se espera que as discussões acerca da capacidade de produção da prestadora de serviços tenham acontecido em estágios anteriores. Pode-se também entendê-los como os facilitadores do aprendizado organizacional que, mais adiante, validarão o processo fornecendo para o nível estratégico as informações sobre as vantagens da desverticalização (WOLFF, 2010).

Os testes de mercado com os biomedicamentos saídos da fábrica devem ser acompanhados por integrantes dos três níveis gerenciais da empresa como um momento de validação do trabalho. Pesquisas de mercado qualitativas podem ser bons instrumentos para testar a percepção e o uso do produto, proporcionando informações válidas sobre os sentimentos e preferências do consumidor. Eventuais ajustes poderão ser realizados de acordo as informações obtidas no mercado (WOLFF, 2010).

Tabela 25: Níveis de gestão x Desverticalização das atividades de produção

Níveis de Gestão	Responsabilidades	Responsáveis
Estratégico (empresa contratante)	<ul style="list-style-type: none"> - Intenção Estratégica - Orientação para competição do mercado - Cultura Organizacional 	Diretores e membros da alta gestão - Desverticalização como uma das orientações estratégica da empresa
Tático (contratante e CMO)	<ul style="list-style-type: none"> - Gestão do Contrato de Terceirização - Disponibilização de informações e conhecimento 	Gestores de contratos/projetos - gerir a parceria entre as empresas e acompanhamento do andamento do projeto de terceirização
Operacional (majoritariamente CMO)	Realização do projeto	Produção Engenharia Controle de Qualidade Marketing Outros (Supervisores ou técnicos das áreas)

Fonte: Elaboração própria inspirado em Wolff, 2010

As informações coletadas nas entrevistas salientam a necessidade de uma sequência de passos que privilegie o encadeamento dos processos e das dimensões das empresas parceiras, para que juntas gerenciem seus projetos de terceirização. Desde o passo inicial, dado pela direção da empresa contratante, em nível estratégico, até a comercialização dos produtos fabricados pela CMO, em nível operacional é importante que os três níveis gerenciais das empresas envolvam-se nos diferentes estágios de projeto oferecendo, deste modo, suporte e validação ao processo como um todo e proporcionando o aprendizado a ambas as empresas (Figura 32). A observação das realidades elencadas e a disponibilização e disseminação de informações podem ser considerados pontos fundamentais juntamente com a intenção estratégica da empresa para o estabelecimento de projetos de terceirização de sucesso (WOLFF, 2010).



Figura 32: Sequencial para terceirização de atividades em uma empresa de biomedicamentos

Fonte: Elaboração própria adaptada de WOLFF 2010

Na opinião de MP, a idoneidade da empresa interessada em prestar o serviço é fundamental. A reputação, a confiabilidade e a capacidade de administrar recursos da CMO são fatores não menos importantes. O entrevistado deu o exemplo da própria organização onde atua que prestou serviços a uma dada empresa para fabricação de quatro produtos farmacêuticos. Segundo ele, embora o custo do serviço tenha sido mais elevado do que em outras companhias, a contratante optou pela empresa onde atua por conta da reputação e da confiabilidade no mercado. Segundo MP, é importante que as empresas contratantes sigam um procedimento sistemático para a seleção de uma CMO. Geralmente, abre-se um processo de licitação para terceirização, onde as informações básicas são encaminhadas pela empresa interessada na contratação, solicitando a prestação de serviços às CMOs concorrentes, que em seguida retornam com a cotação do serviço. Normalmente são selecionadas as três principais concorrentes, que são então auditadas pela contratante, e em seguida a “vencedora” é escolhida. O entrevistado BC compartilha de uma visão muito próxima aos demais entrevistados acrescentando que geralmente é mais vantajoso selecionar parceiros experientes para viabilizar um dado projeto do que “apostar” em empresas emergentes.

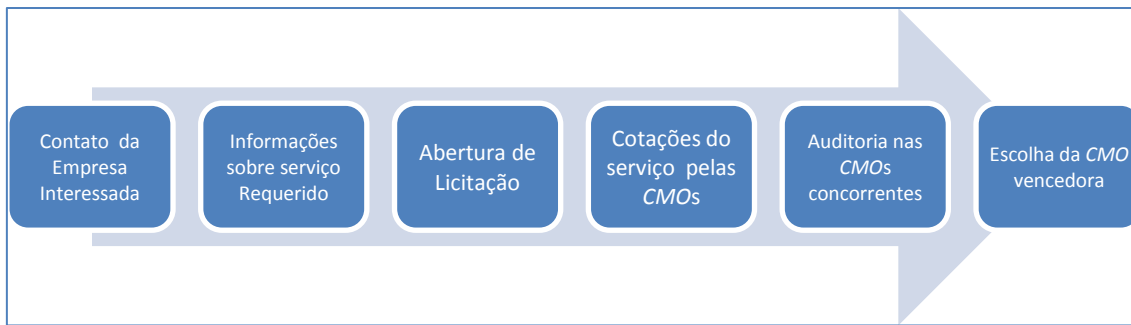


Figura 33: Etapas a serem seguidas para contratação de uma CMO segundo o entrevistado MP

Fonte: Elaboração própria

Pela maioria das entrevistas realizadas, ficou evidenciado que existem dois fatores chave de sucesso na relação entre as empresas contratantes e contratadas: confiança e transparência (honestidade e idoneidade). A confiança se estabelece no momento que existe transparência entre as partes, sendo que a empresa contratante apresenta sua realidade e a companhia candidata a prestadora de serviços expõe suas capacitações e habilidades em relação ao projeto que será desenvolvido.

A literatura aponta também que a escolha de uma *CMO* com instalações apropriadas e que atendam aos rigorosos requisitos de construção, processo e regulatórios para biomedicamentos é outro grande desafio (item 4.3 deste trabalho). As fábricas devem ser sinônimos de limpeza e os materiais construtivos, tais como revestimentos de paredes, pisos, teto, luminárias e até interruptores, devem apresentar superfícies lisas impossibilitando o acúmulo de partículas nas áreas. A planta deve ser praticamente toda composta pelas chamadas salas limpas ou classificadas, onde todo o ar proveniente do ambiente externo deve ser filtrado, segregado e constantemente monitorado quanto ao número de partículas em suspensão. É imprescindível a disponibilidade de utilidades, tais como, vapor limpo de grau farmacêutico e água para produção de injetáveis (WFI). A qualidade dos fluídos dos processos, os equipamentos que os geram e as tubulações devem ser compostas por materiais cada vez mais nobres e compatíveis com as normas estabelecidas (BARBOSA, 2009).

Quanto às questões sobre propriedade intelectual, embora não tenha ocorrido consenso, a maioria dos participantes opinou que o assunto pode de fato representar uma barreira para utilização das empresas *CMOs*. Para o entrevistado MP, o assunto propriedade intelectual deve ser tratado logo no primeiro momento por meio do estabelecimento de um Contrato de Confidencialidade claro, transparente e com responsabilidades definidas. Já na visão do entrevistado AS, diretor de uma grande *joint*

venture biotecnológica brasileira, a questão não é tão preocupante porque essa área é extremamente fechada e restrita. A empresa que violar ou desrespeitar os acordos de propriedade intelectual estará colocando seriamente em risco sua reputação no mercado.

Na percepção do entrevistado BC há ainda um grau de reputação a ser alcançado por empresas *CMOs* de uma forma geral. Isso faz com que diversas companhias ainda prefiram utilizar a expertise de fornecedores para desenvolver e estabelecer um determinado processo em detrimento às *CMOs*. Os fornecedores geralmente têm seu retorno financeiro no desenvolvimento dos processos e na venda dos equipamentos e materiais para utilização pelo produtor. Ainda de acordo com BC, a maioria das *CMOs* de mercado foca basicamente na entrega do produto, sem necessariamente ter a preocupação com os meios para fabricação do mesmo. As *CMOs* normalmente obtêm suas receitas sobre os *royalties* da venda do produto pelo contratante.

Sobre o porte das empresas que estão procurando contratar ou oferecer serviços de produção, os participantes pontuaram diferentes situações. Os entrevistados AC, BC e TM opinaram que geralmente as pequenas companhias, conhecidas como *startups*, desenvolvem produtos inovadores internamente, testam em estudos clínicos de fase I e II e então estabelecem acordos com organizações maiores. As *startups* acabam faturando na maioria das vezes sobre os *royalties* das vendas para empresas de maior porte com capacidade para produção (geralmente uma *Bigpharma*) ou, com menor frequência, firmando parcerias para terceirização com companhias *CMOs* capazes de produzir para conclusão da fase III de ensaios clínicos, registrar e comercializar. Outra saída também bastante frequente é a negociação da própria empresa *startup* que desenvolveu um dado produto para companhias maiores com capacidade de produção em escala industrial.

Por consequência do baixo potencial de investimento geralmente observado, as pequenas empresas *startups* que desenvolvem produtos ou tecnologias, não dispõem na maioria das vezes de recursos suficientes para recorrerem a uma *CMO* para produção em larga escala. Entretanto, alguns entrevistados observaram que esse cenário tem sido gradativamente alterado recentemente, em função da criação de diversos fundos de investimentos disponibilizados a estas pequenas *startups*. A consequência desse fato é que essas empresas já têm conseguido estabelecer parcerias com as *CMOs* da área sem necessariamente ter que vender a tecnologia desenvolvida ou negociar a própria empresa para organizações maiores. De acordo com a maior parte dos entrevistados, enquanto as pequenas *start-ups* geralmente buscam as *CMOs* por não terem capacidade

de produção (o escopo delas não é produzir em larga escala), as empresas maiores procuram desverticalizar para reduzir seus custos ou focar em atividades consideradas principais.

Na opinião do entrevistado LP, que faz uma espécie de contraponto ao envolvimento das pequenas empresas no movimento de desverticalização e terceirização de atividades produtivas, o fenômeno acontece com maior frequência em companhias de grande porte com maior potencial financeiro para estabelecer e conduzir processos de terceirização, sobretudo quando considerado o elevado investimento necessário.

Já na opinião da entrevistada CA, o tamanho ou porte de uma empresa não tem relação direta com a decisão de desverticalizar. Para ela, esse movimento ocorre mais frequentemente pelas estratégias das empresas do que propriamente pelo seu porte. Da mesma opinião compartilha o entrevistado MP que enxerga o movimento ocorrendo independente do porte de empresas. Segundo ele, a empresa pequena procura a grande para fabricação de seus produtos desenvolvidos, assim como a de maior porte pode contratar outra grande para terceirização de suas atividades de produção. Os motivos e as circunstâncias irão variar de acordo com as condições da empresa e os objetivos em questão.

Quanto à localização geográfica onde a desverticalização é mais frequentemente percebida, embora não tenha ocorrido uma percepção consensual, na visão da grande maioria dos gestores o movimento ainda é mais comum nos Estados Unidos (EUA), na Europa (principalmente França e Alemanha) e, mais recentemente, em alguns países da Ásia (Coréia do Sul, Índia, Singapura, China e Malásia foram citados). Para a entrevistada CA, nos países desenvolvidos verifica-se mais intensamente o fenômeno da desverticalização pelo fato de existirem mais instalações fabris qualificadas e, portanto, com maior disponibilidade para terceirização de atividades de produção.

O entrevistado JCF observou que tem dificuldade de enxergar a geografia como um elemento na origem da terceirização. Na visão dele, depende do que o contratante esteja solicitando e de onde será utilizado o biomedicamento que uma determinada *CMO* produz. É possível, por exemplo, solicitar produtos fabricados em *CMOs* não tão conceituadas de países em desenvolvimento para utilização em locais sem necessidade de certificações mais rigorosas. Esses produtos podem não oferecer um grau de

confiabilidade dos mais elevados, porém numa situação emergencial é absolutamente importante poder contar com eles. Segundo JCF, uma das missões da empresa em que atua é alcançar o maior número de pessoas em todos os países do globo. Para tanto, as estratégias adotadas são diferentes em países desenvolvidos quando comparados aos países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento é interessante para a empresa firmar parceria com institutos produtores (funcionariam nesse caso como *CMOs*) visando obter vantagens em volume produzido (escala) e capacidade de produção. Dessa forma, a empresa consegue atender a um quantitativo de pessoas que provavelmente não teria acesso a esse tipo de produto, suprindo o mercado dos países mais pobres, praticando preços menores, obtendo margens de lucro mais curtas, porém atendendo a um público maior.

O entrevistado AC pontuou que o mercado farmacêutico dos EUA é enorme e muitas vezes as empresas não conseguem atender à demanda interna e mundial. Uma das conseqüências disso é a necessidade estratégica de licenciar e certificar empresas *CMOs* para suprir esse mercado. Na percepção dele, o movimento de desverticalização está crescendo exponencialmente na Ásia, sendo impulsionado principalmente pela mão de obra barata e pela excelente velocidade de resposta frente às demandas. Assim como outros entrevistados, AC opinou que o principal problema das indústrias asiáticas permanece sendo a incerteza quanto à segurança, confiabilidade e qualidade. Na opinião dele, é fundamental que as empresas contratantes encaminhem técnicos para certificar as *CMOs* asiáticas antes de firmarem parcerias. O entrevistado TM não somente corroborou essa percepção, como acrescentou que a empresa onde atua não trabalha ainda com *CMOs* asiáticas por consequência de fatores relacionados à confiabilidade e qualidade dos produtos.

Na percepção do entrevistado LP, tanto o fenômeno da terceirização quanto o da desconcentração da produção, onde as empresas procuram outros locais para produzirem seus produtos, acontecem geralmente em regiões com capacidade produtiva disponível e necessidade de investimentos menores. Ele acrescentou ainda que fatores fiscais, tributários e logísticos de cada região impactam fortemente na escolha de um local para fabricação ou terceirização de produtos biofarmacêuticos. Na opinião do entrevistado BC, o mercado asiático e o europeu estão extremamente aquecidos. Algumas empresas asiáticas, tais como *Samsung* e *Celta*, seguem expandindo nessa

área, focadas principalmente na prestação de serviços nas áreas de pesquisa, desenvolvimento e algumas etapas de produção.

De acordo com a literatura, embora os EUA ainda detenham mais de 40% da demanda do mercado na área, recentemente a pressão por custos de fabricação menores tem impulsionado os prestadores de serviços a estabelecerem suas instalações em países emergentes. Apoiados e incentivados pelos governos locais, além de estimulados pela crescente disponibilidade de oportunidades de financiamento, a quantidade de indústrias biofarmacêuticas – incluindo *CMOs* – investindo significativamente em países como China e Índia, cresce rapidamente. Nessas regiões, uma grande variedade de biomedicamentos, incluindo diversas proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais (mAbs) está sendo desenvolvida, produzida e comercializada para o mercado local e externo (ZHANG, 2015). A opção da Ásia para terceirizar projetos a baixo custo – particularmente em produção de larga escala – tem se tornado cada vez mais valiosa e vem impactando na distribuição das empresas *CMOs* pelo mundo (SPECIAL REPORT, 2011).

A Índia, por exemplo, atualmente é o país que possui mais instalações aprovadas para produção de medicamentos pelo FDA fora dos EUA. As leis de patentes indianas foram alteradas em Março de 2005 e abriram um novo caminho para o mercado no país. A construção de uma planta biofarmacêutica na Índia custa em média 40% a menos do que na Europa. Nesse cenário, a competitividade do país está crescendo, com disponibilidade de inúmeras empresas de *outsourcing* para desenvolvimento e produção de vacinas e biossimilares (Figura 34). As empresas indianas possuem o maior número de submissões de *Drug Master Files* (DMF) dos seus produtos, pleiteando aprovação, registro e autorização do FDA para o fornecimento na América (GOMES, 2014).

Ainda sobre a Índia, Lopes (2016) observa que o país realiza investimentos crescentes na área de P&D e que existe uma forte relação entre institutos de pesquisa e indústria favorecendo o desenvolvimento e produção de novos biomedicamentos, além de estimular o próprio crescimento do setor farmacêutico indiano. Segundo Sharma (2013), os principais fatores que atraem, por exemplo, as empresas para o setor de vacinas na Índia são: i) o custo baixo de produção; ii) gastos razoáveis em P&D; iii) liderança em vacinas de tecnologia de ponta e vacinas combinadas; iv) baixo custo de estudos clínicos; v) cientistas e mão-de-obra em abundância; vi) grande demanda do mercado local, e; vii) alto potencial para novas vacinas.

India Contract Manufacturing Pie

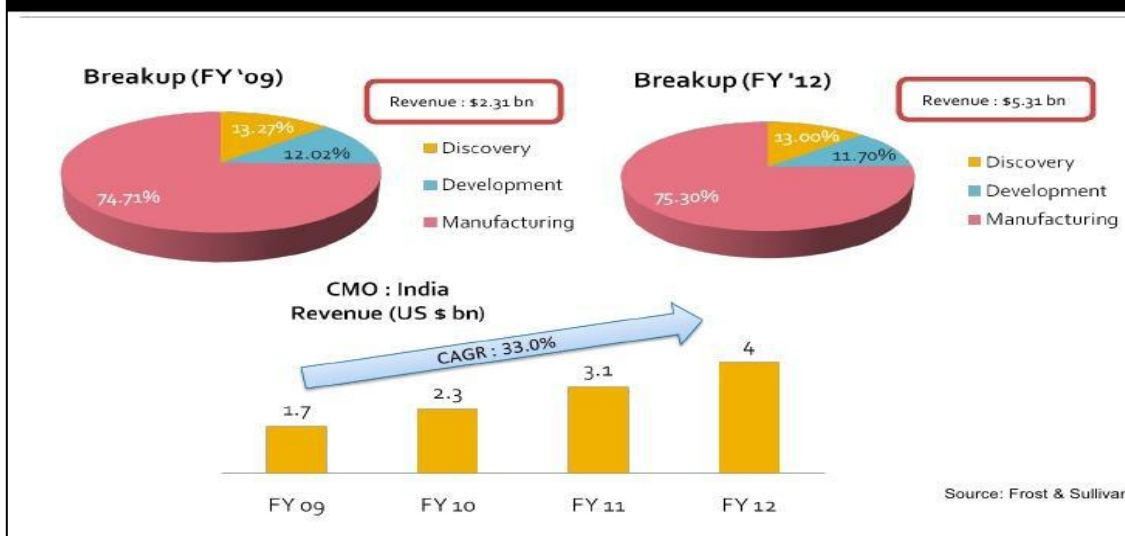


Figura 34: Ascensão da terceirização na indústria farmacêutica indiana

Fonte: Extraído de <http://pt.slideshare.net/kaushik2541984/contract-manufacturing-in-india?related=1em> 16/06/2015

Quanto ao Brasil, os entrevistados apontaram de maneira consensual que o fenômeno da desverticalização de biomedicamentos ainda é extremamente incipiente. O entrevistado RD é enfático ao afirmar que as empresas nacionais precisam inicialmente aprender a verticalizar (produzir biomedicamentos internamente) para então pensar em desverticalizar. Na percepção dele, há ainda poucos cursos de biotecnologia formando profissionais aptos e capacitados para o mercado, desencorajando as empresas e os investidores a instalarem suas fábricas no país. O entrevistado acrescentou ainda que na visão dele faltou por muitos anos no Brasil uma política que impulsionasse a expansão da área biotecnológica. Ele complementa dizendo que “na indústria farmoquímica o país aprendeu a produzir (depois de anos), porém no campo biofarmacêutico ainda há um longo caminho a percorrer”. A parte final do item 4.4 deste trabalho apresentou alguns obstáculos enfrentados pelo país para o estabelecimento de um mercado produtor de biomedicamentos que corroboram e complementam as percepções do entrevistado RD.

Na opinião de AS, não seria tão interessante para o Brasil fomentar o mercado interno de empresas *CMOs*. Segundo ele, seria mais importante o país contar com uma legislação menos restritiva quanto à terceirização de uma forma geral e um afrouxamento nas taxas fiscais consideradas extremamente altas. Esses fatores, na percepção dele, são os principais impeditivos para que as empresas brasileiras recorram às *CMOs* já existentes no mundo (“global players”). Para MP, embora a

desverticalização no Brasil esteja crescendo de maneira exponencial na área de farmoquímicos, ainda é pouco comum para biomedicamentos. Na visão dele, embora a indústria brasileira tenha capacidade disponível, sobretudo no campo dos farmoquímicos, os processos burocráticos para o estabelecimento de acordos e parcerias são lentos.

Já o entrevistado LP, chefe de gabinete da agência regulatória brasileira, ainda não enxerga no Brasil uma tendência à desverticalização na área de biomedicamentos. Ele pontuou que observa sim a desconcentração da produção, onde as empresas globais escolhem locais estratégicos no Brasil para produção dos seus produtos, porém não percebe o movimento de desverticalização. LP fez questão de ressaltar ainda que as respostas dele para a ocorrência da desverticalização no Brasil foram baseadas nos pedidos de registro e locais de fabricação de produtos farmacêuticos. A instituição onde atua é responsável por receber das empresas detentoras de registros os pedidos para alteração dos locais de fabricação e isso identifica se uma empresa está "desverticalizando" a produção em outra que não seja do mesmo grupo. O entrevistado não percebe ainda esse movimento ocorrendo para medicamentos biológicos. Na visão dele, para a ocorrência do fenômeno da desverticalização no campo da biotecnologia, o país precisa contar com empresas prestadoras de serviços capacitadas e detentoras de conhecimento tecnológico suficiente para reproduzir processos biológicos complexos. Além disso, ele observa que atualmente quem produz biomedicamentos no país são basicamente as instituições públicas, onde o movimento de desverticalização ainda é muito pouco percebido. Ele acrescenta que com a política das PDPs no Brasil, essas instituições públicas podem atuar desverticalizando atividades para empresas transnacionais, mas não com a finalidade principal de prestação de serviços e sim de incorporar tecnologia transferida.

Por conta ainda da incipiência brasileira na produção de biomedicamentos, foi possível perceber por meio das entrevistas com alguns atores nacionais, que ainda existe certo desconhecimento em relação à prestação de serviços nessa área. Alguns dos profissionais participantes, mesmo sendo especialistas na área no Brasil, tiveram dificuldades durante as entrevistas geradas justamente por esse desconhecimento. Alguns dos entrevistados comentaram ainda sobre a proposta deste trabalho, mencionando que é interessante e poderá gerar bons debates, sobretudo por provocar questionamentos sobre a importância e os ganhos institucionais com a utilização da

desverticalização na área, a participação dos gestores nesse processo e a relação entre as empresas contratantes com as *CMOs* prestadoras de serviços.

Segue abaixo o Quadro 5 de fechamento, cuja elaboração foi do próprio pesquisador, sintetizando de forma ilustrativa as principais informações obtidas em campo através das entrevistas semi-estruturadas e dos questionários de suporte utilizados. Convém ressaltar que se trata apenas de uma simples tentativa de aproximar as percepções dos diversos entrevistados, sob uma ilustração que permita uma didática de entendimento mais facilitada. É importante observar que o quadro deve ser lido cuidadosamente, considerando que cada entrevistado apresenta suas particularidades quanto à experiência na área, o tipo de companhia em que atuam, a função exercida, o grau de visão sistêmica, a formação acadêmica, dentre outros fatores que os tornam diferentes entre si. O perfil e as características de cada entrevistado encontram-se descritas no Apêndice IV deste trabalho.

Quadro 5: Síntese das principais informações obtidas nas entrevistas de Fase III do estudo (Fonte: Elaboração própria)

Objetos de Estudo	AC	AS	BC	CA	JCF	LP	MO	MP	RD	TM
Desverticalização Setor Biofarmacêutico	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Etapas de Produção Desverticalizadas	Processo Final (1) <i>Scale-Up/Lotes</i> para estudos clínicos de fase III (2) Produção IFA (3)	Todas	<i>Scale-Up/Lotes</i> para ensaios clínicos de fase III principalmente	Todas parcialmente	<i>Scale-Up/Lotes</i> para ensaios clínicos de fase III (1) Proces. Final (2)	Processamento Final	Todas. Principalmente <i>Scale-Up/Lotes</i> para ensaios clínicos de fase III	Todas. Principalmente <i>Scale-Up/Lotes</i> para ensaios clínicos de fase III	<i>Scale-Up/Lotes</i> para estudos clínicos de fase III	Proces. Final (1) <i>Scale-Up/Lotes</i> para estudos clínicos de fase III (2) Produção IFA (3)
Principais fatores e circunstâncias influentes na decisão de desverticalizar Percepções (Entrevistas semi-estruturadas e questionários de suporte)	- Custo - Foco <i>core business</i> - Capacidade, Flexibilidade e Velocidade - Acesso competências externas - Atendimento aos prazos - Ambiente Regulatório - Outros	- Custo - Foco <i>core business</i> - Capacidade, Flexibilidade e Velocidade - Acesso competências externas - Atendimento aos prazos - Incorporação de Inovações - Mitigação de Riscos - Outros	Parcialmente: - Custo - Foco <i>core business</i> - Capacidade, Flexibilidade e Velocidade - Mitigação de Riscos - Respeito à propriedade Intelectual - Expertise e reputação da <i>CMO</i>	- Custo - Foco <i>core business</i> - Capacidade, Flexibilidade e Velocidade - Acesso competências externas - Estratégia Longo Prazo - Expertise da <i>CMO</i>	Principalmente: - Custo - Foco <i>core business</i> - Flexibilidade Parcialmente: - Mitigação de Riscos - Acesso às competências externas - Estratégia longo prazo - Regulação - Expertise da <i>CMO</i> - Qualidade e prazos (premissas)	- Estratégia de economia com tributos e logística (Custo) - Capacidade de produção - Certificações BPF da <i>CMO</i> - Expertise da <i>CMO</i> - Propriedade Intelectual	Principalmente: - Foco <i>core business</i> - Flexibilidade - Incorporação de Inovações Parcialmente: - Custo e Prazos - Velocidade - Acesso às competências externas - Mitigação de Riscos - Estratégia - Qualidade	- Custo - Foco <i>core business</i> - Acesso competências externas - Qualidade - Estratégia Longo Prazo - Flexibilidade e Mitigação de Riscos e Inovações (parcialmente)	- Custo - A <i>CMO</i> atua complementando - Expertise da <i>CMO</i>	- Custo - Foco <i>core business</i> - Mitigação de Riscos - Atendimento prazos - Estratégia longo prazo - Incorporação de Inovações - Qualidade é premissa
Porte das Empresas Contratantes	Caso a caso	Caso a caso	Maioria pequenas (<i>start ups</i>) - Empresas de P&D	Caso a caso	Grande porte	Normalmente Grande (maiores capacidades de investimento)	Médio Porte	Todas. Principalmente Médio e Grande Porte	Não Respondeu	Citou as pequenas (<i>start ups</i>) - Empresas de P&D
Localização mais frequente do movimento	- EUA e Canadá - Europa - Ásia	- EUA e Canadá - Europa - Ásia	- Europa (França e Alemanha) - Ásia - EUA e Canadá	Países Desenvolvidos (maior disponibilidade de plantas)	- EUA e Canadá - Europa - Ásia * Depende da necessidade (grau de emergência)	Citou: - EUA - Rússia - Coreia - China	- EUA e Canadá - Europa	Principalmente Europa	EUA e Canadá - Europa - Ásia	- EUA e Canadá - Europa - Ásia - Muitos <i>CMOs</i> , mas ainda sem credibilidade
Ocorrência no Brasil	Incipiente	Incipiente (legislação e taxas fiscais altas)	Incipiente	Incipiente	Incipiente	Não Identifica	Sul e sudeste (incipiente)	Somente Farmoquímicos	Não Identifica	Não Respondeu
Observações Principais	Importante avaliar e certificar <i>in loco</i> as empresas prestadoras de serviços (<i>CMOs</i>)	Risco à propriedade intelectual pequeno – mercado fechado e restrito	Enxerga o movimento mais presente nas atividades de desenvolvimento do que nas de produção	Equipe de Operações de Produção e Qualidade dedicadas ao projeto de terceirização	- Biomedicamentos exige mais do que farmoquímicos - Respeito à propriedade intelectual fundamental	Enxerga no Brasil a desconcentração da produção (empresas com filiais no país), mas não a desverticalização	As questões de propriedade intelectual podem representar uma barreira ao movimento	- Ocorrência de terceirizações sazonais (pontuais) - Idoneidade <i>CMO</i>	- O Brasil precisa de uma política que fomenta a capacitação biotecnológica dos profissionais	- Produção de IFA raramente terceiriza (alto valor agregado do produto)

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se considerar que o objetivo geral dessa tese, cujo questionamento central se deu sobre a ocorrência e as circunstâncias que influenciavam no fenômeno da desverticalização e terceirização de atividades produtivas em empresas de biomedicamentos, foi atendido. Por meio do conteúdo teórico obtido na literatura e das informações coletadas nas três fases dos estudos conduzidos em campo com especialistas na área, foi possível construir um panorama atual global do setor de produção de biomedicamentos e identificar de que maneira o mesmo encontra-se organizado. Cabe ressaltar que o planejamento do estudo e os instrumentos de pesquisa utilizados em campo foram concebidos de maneira a atingir os objetivos específicos propostos inicialmente pelo pesquisador (item 1.5).

A partir dos resultados obtidos, pode-se afirmar que em um contexto global, há uma tendência à ocorrência do fenômeno da desverticalização e terceirização de atividades produtivas em empresas de biomedicamentos. Na percepção dos participantes, o movimento pode ser influenciado por diversos fatores e circunstâncias, sobretudo os relacionados ao custo, à manutenção no foco nas atividades principais das empresas, ao ganho de flexibilidade operacional ou ao estabelecimento de estratégias empresariais de longo prazo. Além desses, outros fatores e circunstâncias foram também citados com frequência pelos especialistas, tais como, mitigação de riscos e divisão de responsabilidades, ganho de velocidade de produção, acesso a competências externas, dentre outros. A importância da terceirização realizada com qualidade foi também reforçada pela maioria dos entrevistados, considerando as rigorosas questões regulatórias da área e a reputação da companhia que faz a contratação da empresa prestadora de serviços. Segundo Belart (2016), cabe à empresa contratante avaliar a capacidade da *CMO* em realizar corretamente as atividades objeto do contrato de terceirização, o que contempla a realização de auditorias da qualidade.

Em relação ao ciclo de produção clássico de biomedicamentos, ainda que não tenha havido consenso absoluto, o entendimento da maioria dos entrevistados foi de que o fenômeno acontece mais significativamente nas atividades de *scale-up*/produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III, seguido de perto pelas etapas de processamento final (formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem) e com menor

frequência nas atividades de produção da IFA para comercialização (pós-registro). Quanto à desverticalização das atividades de *scale-up*/produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III, estas geralmente ocorrem em fases pré-registro do produto, onde as empresas ainda têm um nível de incerteza muito elevado quanto à aprovação do biomedicamento e normalmente optam pela contratação de empresas externas para compartilhamento do risco de insucesso no registro. Além disso, nem sempre as empresas possuem espaço em sua programação de fábrica para encaixar lotes que não sejam destinados à comercialização. No que diz respeito às atividades de processamento final de biomedicamentos, essas geralmente não possuem alto grau de conhecimento tácito envolvido e esse fato, segundo a literatura e os especialistas entrevistados, pode impulsionar a terceirização. Para essas atividades há um número considerável de prestadores oferecendo esses serviços.

Por outro lado, segundo a percepção de grande parte dos participantes, as atividades para fabricação das IFAs são geralmente realizadas internamente em função do elevado grau de expertise tecnológica envolvido nessa etapa. Alguns dos entrevistados ainda acrescentaram que observam a desverticalização das atividades de produção da IFA ocorrendo somente em casos eventuais, tais como falta de capacidade de produção ou falta de interesse em produzir internamente por alguma outra circunstância pontual (por exemplo, a expiração de patente do produto). Esse ponto está de acordo com a literatura, que em geral considera como atividades a serem terceirizadas aquelas que não fazem parte do *core business* das empresas ou que não envolvem um alto grau de conhecimento tácito. No setor biofarmacêutico, as atividades relacionadas à produção da IFA para fins de comercialização são geralmente consideradas como centrais para as empresas, envolvendo ativos altamente específicos, requerendo mão de obra especializada e gerando maior valor agregado ao produto. Portanto, a tendência é que sejam menos desverticalizadas/terceirizadas.

De uma forma geral, os participantes também pontuaram que dentro de um contexto farmacêutico, percebem grandes diferenças quanto à frequência da desverticalização na indústria produtora de biomedicamentos para o setor de fabricação de químicos sintéticos. A literatura e os entrevistados atribuem essas diferenças principalmente ao nível de complexidade das operações para produção de biomedicamentos e ao rigor das exigências regulatórias quanto à infraestrutura, consideravelmente mais elevado do que para a fabricação de farmoquímicos. Por conta desses fatores as empresas produtoras de biomedicamentos ainda possuem uma

tendência maior de realizar suas atividades produtivas internamente, quando comparadas às indústrias farmoquímicas

Tanto a literatura, quanto os entrevistados ressaltaram a necessidade do estabelecimento de processos sistemáticos eficazes destinados à avaliação e a seleção de empresas prestadoras de serviços disponíveis na área no momento da contratação. A análise deve levar em consideração diversos aspectos que possam atenuar as possíveis dificuldades a serem encontradas na utilização de *CMOs*, tais como, capacitações e experiência da empresa em processos biotecnológicos, infraestrutura existente nas plantas industriais, envolvimento de todos os níveis gerenciais de ambas as empresas no projeto de terceirização, divergências entre os interesses da organização contratante e da prestadora de serviço, atendimento às exigências regulatórias, dentre outros fatores descritos ao longo do trabalho. A importância da elaboração de contratos claros, transparentes e com marcos e responsabilidades bem definidos é de fundamental importância no processo de desverticalização e terceirização de atividades.

Ainda sobre as circunstâncias de ocorrência do fenômeno de desverticalização, em relação ao porte das empresas envolvidas, há um entendimento que o movimento é percebido tanto nas empresas de médio e grande porte, atuando como contratantes ou contratadas, quanto nas menores que eventualmente recorrem à terceirização por terem desenvolvido um produto e geralmente não possuem capacidade para produção em larga escala. Quanto à localização geográfica do fenômeno, ainda que não tenha ocorrido consenso pleno, a maioria dos entrevistados observou que, embora o movimento continue sendo mais observado em países desenvolvidos, principalmente EUA e Europa (sobretudo Alemanha e França), os países asiáticos (Índia, China, Coreia e Singapura) têm apresentado forte crescimento no mercado de terceirização biofarmacêutico. No Brasil, conforme material obtido em estudo de campo, a desverticalização já ocorre no campo da indústria farmoquímica, porém praticamente não é observada para produção de biomedicamentos. Segundo a percepção de alguns entrevistados, além dos tributos fiscais considerados elevados para desverticalizar em *CMOs* no exterior, o país ainda carece de mais empresas atuando nessa área contando com profissionais preparados e capacitados. Ao final desse documento (Apêndice VII) faz-se um mapeamento sucinto das principais empresas *CMOs* que atualmente prestam serviços na área de produção de biomedicamentos ao redor do mundo, onde são descritos de maneira breve alguns exemplos de movimentos de desverticalização identificados nessas companhias.

Conclusivamente, pode-se considerar que os processos decisórios para desverticalizar determinadas atividades em uma empresa biofarmacêutica devem ser avaliados cuidadosamente e dependem de uma série diversificada de fatores e circunstâncias, combinados ou não, conforme descritos ao longo desse estudo. A discussão sobre os resultados obtidos neste estudo, considerado pioneiro por tratar da terceirização em empresas produtoras de biomedicamentos, poderá contribuir não somente para a avaliação da posição estratégica de uma organização da área em relação às oportunidades de desverticalizar e terceirizar algumas de suas atividades, como também para propor melhorias em parcerias colaborativas de terceirização já existentes.

No que diz respeito ao estado da arte desta pesquisa, apresentado no capítulo de revisão de literatura deste trabalho, os dados e informações coletados permitiram alavancar a fundamentação teórica sobre o tema para um patamar mais alinhado com o cenário de produção de biomedicamentos em um contexto global, uma vez que apresentou um panorama atual da área e proporcionou uma discussão detalhada sobre o uso da desverticalização em empresas do setor. A ausência de trabalhos voltados especificamente para avaliação do movimento na área de produção de biomedicamentos, constatada na busca bibliográfica, abriu espaço para este trabalho ampliar o espectro teórico sobre o tema, revelar abordagens úteis aos interessados no assunto e iniciar uma discussão quanto aos benefícios, ganhos, perdas, vantagens e desvantagens competitivas de organizações que desejem optar pela desverticalização e terceirização de suas atividades produtivas. Além disso, esse estudo buscou estar estritamente alinhado com as perspectivas internacionais da área, como cabe a uma tese de doutorado.

7.1 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ao concluir este trabalho, algumas vertentes se apresentaram propícias para outras explorações sobre o tema. Porém, teses devem ser delimitadas sob o risco de, por exemplo, perda de foco ou do término do prazo do programa de doutoramento, abrindo oportunidades para que em futuros estudos o conhecimento seja ampliado. Ao longo deste trabalho, foram evidenciadas muitas dificuldades, principalmente as relacionadas ao acesso às empresas e aos seus gestores. Estas dificuldades também indicam as barreiras a serem encontradas pelos pesquisadores que desejarem aprofundar futuramente o conhecimento sobre o tema. Convém mencionar que, as limitações provenientes de um estudo qualitativo apontam para a não generalização dos achados do

estudo, o que poderá ser minimizado por meio de estudos quantitativos a serem realizados sobre o tema.

As dificuldades e limitações encontradas durante o andamento da pesquisa não foram poucas. As principais delas encontram-se listadas abaixo:

- Identificar profissionais com visão global que atuem especificamente com produção de biomedicamentos, uma vez que as grandes empresas do ramo têm suas linhas de produção fora do país;
- Por questões de restrições orçamentárias, não foi possível a realização do estudo de caso no exterior, metodologia planejada inicialmente já que as empresas *CMOs* no campo da produção de biofarmacêuticos estão localizadas fora do país;
- Conceituar ou definir as fronteiras entre os diversos tipos e modelos de contratos ou acordos existentes para terceirização (prestação de serviços), parcerias ou transferências de tecnologia;
- Dificuldade na obtenção de dados fidedignos sobre as companhias que fabricam ou terceirizam a produção de biomedicamentos – a grande maioria das informações sobre as receitas e faturamento das empresas da área fica registrada internamente e fazem parte de regras de sigilo industrial. Esse fato impossibilita uma análise de mercado (*market share*) mais aprofundada e sistêmica;

Considerando todo esse contexto, novos estudos ainda precisam ser realizados para um entendimento mais aprofundado sobre o assunto abordado de forma a enriquecer ainda mais o acervo de conhecimento.

Dentre as propostas, recomenda-se, por exemplo:

- ✓ Estudar com profundidade casos de empresas do setor que utilizam ou prestam serviços relacionados à produção de biomedicamentos. Atualmente, as principais companhias que adotam esses movimentos não são encontradas no Brasil;
- ✓ Pesquisar sobre o ganho em desempenho das empresas da área que optam por desverticalizar suas etapas de produção;
- ✓ Estudar as principais dificuldades e limitações encontradas para o estabelecimento e cumprimento dos contratos de terceirização celebrados na área de produção de biomedicamentos;

8. REFERÊNCIAL BIBLIOGRÁFICO

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia de Qualidade para Sistemas de Purificação de Água para Uso Farmacêutico**, 2013. Brasil. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/35088/guia_purificacao_de_agua.pdf. Acesso em 18 de Julho de 2016.

AKTAS, E.; AGARAN, B.; ULENGIN, F.; ONSEL, S. **The use of outsourcing activities: the case of Turkey**. Istanbul. Elsevier 2011.

ALKERMES. **Outsourcing in the Pharma Industry – Experience, Expertise and Enthusiasm**. Disponível em: http://www.alkermes.com/assets/content/files/Partnership_Whitepaper_August_2012.pdf Acessado em 15/12/2012.

ALMEIDA, A.T. **Multicriterial decision model for outsourcing contracts selection based on utility function and ELECTRE method**. Computers & Operations research, 34, p. 3569-3574, 2007.

ALONSO-CAPLEN, F. **Vaccine Manufacturing Outsourcing**. 2013 Annual PDA (Parenteral Drug Association) Meeting. Orlando, Miami, USA. 16-Apr-2013

ANDRADE, C. **Inovação e externalização: uma análise de capabilities na indústria farmacêutica**. EPUSP/USP, Departamento de Engenharia da Produção, 2010. (Tese de Doutorado).

AVID BIOSERVICES. Disponível em: <http://www.avidbio.com> Acesso em 23/06/2015

BAETAS, R.B.C. **Modelo de Análise de Indústria Baseada em Ciências: O caso da indústria brasileira de vacinas de uso humano**. Tese de D.Sc., Processos Químicos e Bioquímicos - Escola de Química/UFRJ, RJ, 2004.

BARAT, J.; VIDIGAL, A.A.F; GANDRA, M.; DUPAS, G. **Logística e transporte no processo de globalização: oportunidades para o Brasil**. São Paulo, UNESP, 2007.

BARBOSA, A.P.R. **A formação de competências para inovar através de processos de transferência de tecnologia: um estudo de caso**. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2009.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. Lisboa – Edições 70, 2006.

BARROS, M. **Terceirização de logística no Brasil**. ILOS, Rio de Janeiro, jun. 2009. Disponível em: <http://www.ilos.com.br>. Acesso em: 25/09/2014.

BAXTER. Disponível em: <http://www.baxterbiopharmasolutions.com/about-us/clients.html> Acesso em 22/06/2015.

BELCOURT, M. **Outsourcing: The benefits and the risks.** Human Resource Management Review, 16, p. 269–279, 2006.

BELART, M. **Outsourcing e Regulação Sanitária: como a desverticalização afeta os requisitos regulatórios e o sistema da qualidade farmacêutico.** Tese de Doutorado em Engenharia de Produção - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2016.

BELART, M.; DIAS, C.; SILVA, F.; PROENÇA JUNIOR, A.; CAULLIRAUX, M. **Desverticalização na indústria farmacêutica: um estudo sobre as percepções dos gestores do setor.** Anais do XXXIV Encontro Nacional dos Estudantes de Engenharia de Produção. Curitiba, Brasil, 2014.

BESANKO D; DRANOVE D.; SHANLEY M.; SCHAEFER S. **A economia da estratégia.** 3ª São Paulo. Bookman, 2004.

BOEHRINGER INGELHEIM. Disponível em: <http://www.boehringer-ingelheim.com.br/> Acessado em 22/06/2015.

BOLLATI-FOGOLÍN, M; COMINI M.A. **Tecnologia do Cultivo de Células Animais: de Biofármacos a Terapia Gênica.** Eds. Ângela Maria Moraes Elisabeth F. P. Augusto e Leda Dos Reis Castilho. Editora Roca, São Paulo, Brazil, 2008.

BRAGA, A.R. **Relacionamento colaborativo entre comprador e fornecedor no Brasil: um estudo de casos sobre implementação no segmento de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos.** Tese de Doutorado – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia de Produção. Rio de Janeiro, 2014.

BUFFINGTON, J. **A easy out – American’s addition to outsourcing.** Westport Connecticut. Praeger Published, 2007.

BUTLER, M. **Modificações pós-tradução em proteínas recombinantes.** In: Moraes AM, Augusto EFP, Castilho LR. (Org.) Tecnologia do Cultivo de Células Animais – de Biofármacos a Terapia Gênica. São Paulo: Editora Roca, 2008. p.122-137.

CANDELORO, R.J; DOS SANTOS, V. **Trabalhos acadêmicos uma orientação para a pesquisa enormes técnicas.** Porto Alegre: Editora Age Ltda, 2006.

CAMPOS, V. F. **TQC: controle da qualidade total (no estilo japonês).** Rio de Janeiro: Bloch. p. 229. 1992

CAPANEMA, L.X.L.; PALMEIRA FILHO, P.L. **Indústria farmacêutica brasileira: reflexões sobre sua estrutura e potencial de investimentos.** BNDES Setorial, Rio de Janeiro, p. 165-206, 2007.

CASTILHO, L.R.; MEDRONHO, R.A. **Cell retention devices for suspended-cell perfusion cultures.** *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, v. 74, pp. 129-169, 2002.

CASTILHO, L.R. **Processos Biotecnológicos Aplicados à Saúde Humana.** Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)/COPPE – Programa de Engenharia Química Laboratório de Engenharia de Cultivos Celulares (LECC). Apresentação realizada em Far-Manguinhos, Rio de Janeiro, em 27 de Maio de 2010.

CCI. CORPORATE CATALYST INDIA. **A brief report pharmaceutical industry in India**. Disponível no endereço eletrônico: http://www.cci.in/pdf/surveys_reports/indian-pharmaceuticals-industry.pdf. Acesso em: 10/05/2012.

CHATURVEDI, S. **Outsourcing in Pharmaceutical Industry**. Analyst-Healthcare Practice.Frost&Sullivan
em:<<http://www.bionity.com/en/whitepapers/49803/outsourcing-inpharmaceuticalindustry.html>>. Acesso em: 05 de abril de 2014.

CHASE, R.B.; JACOBS, F.R.; AQUILANO, N.J. **Operations Management for Competitive Advantage**. Editora McGraw Hill, 10 edição, Nova York, 2004.

CHICO, E.; RODRÍGUES, G.; FIGUEREDO, A. **Biorreatores para células animais**. In: Moraes AM, Augusto EFP, Castilho LR. (Org.) Tecnologia do Cultivo de Células Animais – de Biofármacos a Terapia Gênica. São Paulo: Editora Roca, 2008. p.216-254.

CNI – Confederação Nacional de Indústrias. **Utilização de serviços terceirizados pela indústria brasileira. Sondagem Especial**. Brasília, n. 2, ano 7, abr. 2009. Disponível em:
http://www.millssi.com.br/wpcontent/uploads/2014/05/Sondagem_Especial_terceirizacao_WEB.pdf. Acesso em: 20/06/2015

COASE, R. H. **The Nature of the Firm**, *Economica*, vol 4, 1937; republicado em Williamson, O. E. e S. Winter (eds), “The Nature of the Firm, Origin, Evolution and Development”, Oxford University Press, New York, 1993;

COCHRAN, W. **Sampling Techniques**. 3ª ed. Wiley, New York,1977.

COPANI, G., URGO, M. **New business models and configuration approaches for focused-flexibility manufacturing systems**. 1st CIRP Global Web Conference: Interdisciplinary Research in Production Engineering. Procedia CIRP 2, 10- 15, 2012.

CORBETT, M.F. **Outsourcing Revolution: Why It Makes Sense and How to Do It Right**. Dearborn Trade, USA, 2004.

CORREA, C.E.F.; BOMTEMPO, J.V; **A terceirização da P&D em indústrias maduras e seus impactos sobre a gestão da inovação**. In: SIMPOIN, 2009 São Paulo. Anais Eletrônicos.

CRUZ, T. **O Teatro Organizacional: construindo e implantando processos de negócio**. Rio de Janeiro: e-papers, 2006.

CUNHA, J.A.S. **Diagnóstico da composição dos efluentes gerados em setor de lavagem na produção de vacina bacteriana com vistas ao reúso**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Rio de Janeiro, 2013.

DCB, 2016. Disponível em: http://www.dcb.org.tw/en_rd-core.aspx. Acesso em 22 de Maio de 2016.

DIPBOYE, R.L. **Self-fulfilling prophecies in the selection-recruitment interview**. *Academy of Management Review*, 7(4),579-586, 1982.

DINKELMANN, F. **Outsourcing vs. Integração Vertical: Um estudo de caso.** Dissertação de Mestrado – IBMEC Faculdade de Administração, Rio de Janeiro, 2009.

DR. REDDY'S. Disponível em: <http://www.drreddys.com>. Acesso em 23/06/2015.

ÉPOCA NEGÓCIOS. São Paulo: Março, ano 5, n. 61, 2012.

EISENHARDT, K. M. 1989b, **Building theories from case study research**, *The Academy of Management Review*, v. 14, n. 4, pp. 532-549.

ELLERY, Tony; HANSEN, Neal. **Pharmaceutical lifecycle management: making the most of each and every brand.** Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, 2012.

EVALUATE PHARMA. **World preview 2016.** Estados Unidos, 2010.

_____. **World preview 2013, outlook to 2018: returning to growth.** Disponível: http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltid/images/EvaluatePharma_World_Preview_2013_Outlook_to_2018.pdf. Acesso em: 05/12/2014.

FACHIN, O. **Fundamentos de Metodologia.** São Paulo, Saraiva, 2001.

FARIA, F. **Qual é o melhor momento para o Outsourcing de TI nas organizações?** In: ALBERTIN, A. L.; SANCHEZ, O. P. Outsourcing de TI: impactos, dilemas, discussões e casos reais. Rio de Janeiro: Ed. FGV, 2010. p.11-45.

FAURÉ, I.; HASSENCLEVER, L. **O desenvolvimento local no Estado do Rio de Janeiro: estudos avançados nas realidades municipais.** Rio de Janeiro: E-papers, 2005.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Process Validation — General Principles and Practices, 2011.** Disponível em: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf. Acesso em: 19/06/2015

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA Beyond Our Borders, 2013.** Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm103036.htm>. Acesso em: agosto de 2013.

FERMAM, M.K.S. **Capacitação brasileira para produção de medicamentos biológicos celulares.** Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2010.

FERRAZ, L. **Poder Público e Terceiro Setor: consideração acerca do dever de licitar e anteprojeto de lei de nova organização administrativa brasileira.** Interesse Público (impresso), v. 64, p. 75-83, 2010.

FERREIRA, H.P. **Sistema de Gestão da Qualidade – estudo de caso: Farmanguinhos.** Dissertação de Mestrado - Gestão de C&T em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004.

FIGUEIREDO, K. F.; FLEURY, P. F.; WANKE, P. **Logística e gerenciamento da cadeia de suprimentos: planejamento do fluxo de produtos e dos recursos.** São Paulo: Editora Atlas, 2003. 483 p.

- FLICK, U. **Qualidade na Pesquisa Qualitativa**. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- FOLHA DE SÃO PAULO. **Biomedicamento terá parceria com Coreia**. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/fsp/mercado/100573>. Acesso em: 16/11/2013.
- FONTES, L. Disponível em: <https://bancadapronta.wordpress.com/2013/09/18/biotecnologia-um-panorama-sobre-a-producao-de-proteinas-recombinantes>. Acesso em 22/06/2015.
- FRANÇOSO, M. S.; STRACHMAN, E. **A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo**. Revista de Economia, Editora UFPR, jan./abr. 2013, v. 39, n. 1 (ano 37), p. 91-112.
- FUJIFILM DIOSYNTH BIOTECHNOLOGIES. Disponível em: <http://www.fujifilmdiosynth.com> Acesso em 23/06/2015.
- GADELHA, C.A.G. **“O complexo Industrial da Saúde e a Necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde.”** Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 8, n.2, p. 521-35, 2002.
- GADELHA, C. A. G., MALDONADO, J., VARGAS, M. A., BARBOSA, P., COSTA, L. 2012a. **A Dinâmica do Sistema Produtivo da Saúde Inovação e Complexo Econômico-Industrial**. 1. ed. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, Vol. 1, pp. 221, 2012.
- GASPAR, L.P. **Considerações e proposições visando à estruturação de um modelo de negócio para a planta de protótipos do CIPBR**. Monografia de Gestão Industrial em Imunobiológicos – MBBIO/Escola Politécnica – COOPE/UFRJ, 2013.
- GENENTECH. **A history of firsts**. Disponível em: <http://www.gene.com/media/company-information/chronology> . Acesso em:26/06/2015.
- GERALDI, Augusto H. **A terceirização na produção de medicamentos**. 2010. Instituto Racine. Disponível em: <<http://www.racine.com.br/portal-racine/setor-industrial/terceirizacao/a-terceirizacao-na-producao-de-medicamentos-dp3> >. Acesso em: 10 de set. 2014.
- GERNGROSS, T.U. **Advances in the production of human therapeutic proteins in yeasts and filamentous fungi**. Nature Biotechnology, 22 (11), 1409-1414, 2004.
- GIBBS, G. **Análise de Dados Qualitativos**. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Editora Atlas S.A, 4ª edição. 2002.
- GIOSA, L.A. **Terceirização: Uma abordagem estratégica**. São Paulo. Editora Pioneira Thomson Learning, 2003.
- GOMES, E.B.P. **Clusters e biotecnologia para a superação da imitação: estudo de caso da indústria farmacêutica brasileira**. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Programa de Pós-Graduação em Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Universidade Estadual de Goiás, 2014.

GRAF, M.; MUDAMBI, S. **The outsourcing of IT – enabled business processes: a conceptual model of the location decision.** *Journal of International Management* 11: 253-268, 2005.

GRAY, J.V.; ROTH, A.V.; LEIBLEIN, M.J. **Quality risk in offshore manufacturing: Evidence from the pharmaceutical industry.** *Journal of Operations Management* 29: 737-752, 2009.

GRAY, J.V.; ROTH, A.V.; TOMLIN, B. **Quality Risk in Contract Manufacturing: Evidence from the U.S. Drug Industry.** *Management Science*: n° MS-00017-2008, 2015.

GRECO, M. **The future of vaccines: An industrial perspective.** *Vaccine*, 20:S101-S103, 2002.

GSK CONTRACT MANUFACTURING. Disponível em: <http://www.gsk.com/en-gb/b2b/contract-manufacturing/> Acesso em 24/06/2015.

HARRIS, A.; GIUNIPERO, L.; HULT, G. **Impact of organizational and contract flexibility on outsourcing contracts.** *Industrial Marketing Management*, v. 27, p. 373-384, 1998.

HOMMA, A *et al.* **Inovação em vacinas no Brasil: experiência recente e constrangimentos estruturais.** *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10 (supl. 2), p. 697-724, 2003.

HAYES, R.; PISANO, G.; UPTON, D.; WHEEL, S. **Produção, Estratégia e Tecnologia – Em Busca de Vantagem Competitiva.** Bookman, 2008.

ICH, 2008 International Conference on Harmonisation, Harmonised Tripartite Guideline. **Pharmaceutical Quality System Q10.** Current Step 4 Version 2008. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Acesso em 19/09/2014.

IMS HEALTH. **Top 20 global corporations 2012.** Disponível no endereço eletrônico: http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/TopLine%20Market%20Data%20&%20Trends/Top_20_Global_Corporations_2012.pdf. Acesso em: 21/09/2014a.

IMS HEALTH. **The global use of medicines: outlook through 2017.** Disponível no endereço eletrônico: http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Global_Use_of_Meds_Outlook_2017/IIHI_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf. Acesso: 25/09/2014b.

IMS HEALTH. **Top 20 global products 2012.** Disponível no endereço eletrônico: http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/TopLine%20Market%20Data%20&%20Trends/Top_20_Global_Products_2012_2.pdf. Acesso em: 05/07/2014c.

JACK, D., DOLHERT, L. 2009. **Pilot Plant Fabrication: Inspiration to Operation Guidance. Eliminating surprises in the process 2009.** Disponível em:

http://www.contechfab.com/marketing/Continental_Technologies_Pilot_Plant_Fabrication_Guide.pdf. Acesso: 15/07/2013.

JOSKOW, P. **Asset Specificity and Structure of Vertical Relationships: Empirical Evidence**, em Williamson, O. E. e S. Winter (eds), “The Nature of the Firm, Origin, Evolution and Development”, Oxford University Press, New York, 1993.

KALORAMA Information. **Vaccines 2010: World Market Analysis, Key Players, and Critical Trends in a Fast-Changing Industry**. Agosto 2010. Disponível em: <http://www.fiercevaccines.com/story/look-late-stage-vaccine-pipeline/2010-11-11>
Acesso em: 05/06/2015

KLEIN, B. **Vertical Integration as Organizational Ownership: The Fisher Body-General Motors Relationship Revisited**. Oxford University Press, New York, 1993.

KOLAR, G.R. **Outsourcing: route to a new pharmacy practice model**. Am J Health-Syst Pharm.; 54:48–52, 1997.

KOTABE, M.; MOL, M.J.; MURRAY, J.Y. **Outsourcing, performance, and the role of e-commerce: a dynamic perspective**. *Industrial Marketing Management*, vol. 37, 37–45, 2008.

KRACK, R. Virginia Commonwealth University. **Successful Scale-up and Piloting - Overcoming Challenges Other than Obvious Technical Issues**. Process Design & Development, 2013. Disponível em: <http://www.aiche.org/conferences/processdevelopment-symposium/2013/events/pilot-plants>. Acesso em 14/10/2013

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J.L. **Theory and practice of industrial pharmacy. Pilot plant Scale up techniques**. Philadelphia: Lea&Febiger, pp. 681-710: 3rd ed. 1986.

LACERDA, D. **O Planejamento Estratégico em instituições de ensino superior: compreendendo se e como as intenções transformam-se em ações estratégicas**. Tese de Doutorado em Engenharia de Produção - COPPE-UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

LANTHIER, M.; BEHRMAN, R.; NARDINELLI, C. **Economic issues with follow on protein products**. *Nature Reviews – Drug Discovery*, 7, 733-737, 2008.

LINDEMANN, J. **Modelo de apoio a decisão estratégica de terceirização da atividade de manutenção de embarcações: um estudo de caso**. 2006. 103f. Dissertação (Mestrado). Pontífica Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Administração de Empresas, Porto Alegre, 2006.

LONZA. Disponível em: <http://www.lonza.com/custom-manufacturing/biological-manufacturing.aspx>. Acesso em 24/06/2015.

LOPES, C.N.C. **Transferência de tecnologia de vacinas: aprendendo para aprimorar**. Tese de Doutorado em Engenharia de Produção - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2016.

MA, J.K.C; DRAKE, P.MW; CHRISTOU, P. **The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants.** Nature Reviews Genetics, Londres, v.4, n.10, p. 794-805, Outubro de 2003.

MACHADO, R. L. **Desenvolvimento de um sistema para a Separação de Células Animais com Simultânea Purificação do Biofármaco Produzido.** Rio de Janeiro. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro. COPPE. Programa de Engenharia Química, 2008.

MACIEL, R. B. **Otimização de salas limpas industriais: um estudo de caso.** Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Engenharia. Rio de Janeiro, 2009

MADEIRA, L.S.; BORSCHIVER, S.; PEREIRA JUNIOR, N. **Identificação de biofármacos para produção no Brasil. Escola de Química (Universidade Federal do Rio de Janeiro).** Disponível: <http://www.iiis.org/CDs2011/CD2011CSC/CIIT_2011/PapersPdf/NA822WU.pdf>. Acesso em: 20 de novembro de 2013.

MADEIRA, L.S. **Prospecção tecnológica através de depósitos de patentes para produção de proteínas terapêuticas de interesse brasileiro.** Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2013.

MALHOTRA, N. **Pesquisa de Marketing, Uma Orientação Aplicada.** 3ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2001.

MANGAN, J.; LALWANI, C.; BUTCHER, T. **Global logistics and supply chain management. Great Britain.** John Wiley & Sons, 2008.

MATANGUIHAN, C.; MICHAELS, J.; THRIFT, J.; JOERIS, K.; HEIDEMANN, R.; ZHANG, C.; REDDY, C.; WU, P.; KONSTANTINOV, K. **Trends in monitoring, optimization and control of mammalian cell bioprocesses.** *Proceedings of the Biotechnology 2000*, Berlim, v. 1, pp. 482-484, 2000.

MATTAR, F. **Pesquisa de marketing.** Ed. Atlas. 1996.

MARCONI, M.A.; LAKATOS, E.M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisa, laboração, análise e interpretação de dados.** 6 ed. São Paulo: Atlas; 2006.

MARINO, S. **A voz e a vez dos embarcadores.** Revista Tecnológica. São Paulo, n.95, pg 72-80 outubro 2003.

MARTINS, E.V. **Informação, Inovação e produção na área de imunobiológicos: um estudo exploratório da FIOCRUZ.** 2000. 133 f. Dissertação (Mestrado em Comunicação) – Escola de Comunicação Social, Universidade Federal do Rio de Janeiro, [2000].

MCIVOR, R. **Global Services Outsourcing.** Cambridge University Press (22 de julho de 2010).

MCKELVEY, M *et al.* **Pharmaceuticals analyzed through the lens of a sectorial innovation system.** In: MALERBA, Franco (Org.). Sectorial Systems of innovation: concepts, issues and analyses of six major sectors in Europe. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2004.

MEDECINS SANS FRONTIERES. **Giving developing countries the best shot: an overview of vaccine access and R&D.** Genebra, 2010. Disponível em: <<http://www.msfaccess.org/our-work/vaccines/article/896>>. Acesso em: 15 de Abril de 2015.

MDIC – Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. **Diagnóstico de referência sobre serviços de escalonamento de biotecnologias no Brasil.** Secretaria de Inovação, Fundação Bio-Rio, pp 1-50, 2012

MISRA, M. **Biosimilars: current perspectives and future implications.** Indian Journal of Pharmacology. 44, 1, 12-14, 2012.

MOBUS, S. **Verticalização e terceirização de atividades logísticas: um estudo de múltiplos casos.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Administração. Porto Alegre, 2012.

MORAES, A.M; AUGUSTO, E.F.P; CASTILHO, L.R. **Tecnologia do cultivo de células animais: de biofármacos à terapia gênica.** São Paulo. Editora Roca, 2008.

MROCZKOWSKI, T. **The new players in life science innovation: best practices in R&D from around the world.** Upper Saddle River (NJ): FT Press, 2011.

NASSIMBENI, G.; SARTOR, M.; DUS, D. **Security risks in service offshoring and outsourcing.** Industrial Management & Data Systems, 112 (3), 2012, 405-440.

NAVARRO, L.L.L. **Estudo sobre o projeto de redes de atenção a pacientes com câncer residentes em regiões remotas.** Tese de Doutorado – UFRJ / COPPE / Programa de Engenharia de Produção. Rio de Janeiro, 2015.

NEHA, A.; NAGEEN, A.; HIMANSHI, K.; PARINITA, K; TARUN, G. **Contract research organization and its growth.** IOSR Journal of Pharmacy, Mar.-Apr. 2012, Vol. 2(2) pp: 182-183.

NETO, J. A.. **Reestruturação industrial terceirização e redes de subcontratação.** Revista de Administração de Empresas, São Paulo, v.35, n.2, p.33-42, 1995.

OGAWA, S; KAMIJIMA, T; MYAMOTO, Y; MYAJIMA, Y; SATO T; TAKAYAMA, K.; NAGAY, T. **A new attempt to solve the scale up problem for granulation using response surface methodology.** J. Pharm. Sciences, 83: (3), p. 439-443. 1994.

OLIVEIRA, J.F.G.; TELLES, L.O. **O papel dos institutos públicos de pesquisa na aceleração do processo de inovação empresarial no Brasil.** Rev. USP, No. 89, SP, 2011.

OMS. www.who.int/vaccines-diseases. Acesso em 06 de Abril de 2013.

PARAGON BIOSERVICES. Disponível em: <http://www.paragonbioservices.com>. Acesso em 24/06/2015.

PARANHOS, J. **Interação entre instituições de ciência e tecnologia e empresas no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: estrutura, dinâmica e conteúdo**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2008. 118 f. (Projeto de Tese de Doutorado, Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro).

PELLEGRIN, I.D. **Redes de inovação: dinamizando processos de inovação em empresas fornecedoras da indústria de petróleo e gás natural no Brasil**. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) – Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, 2006.

PEREIRA, A.S.; BICALHO, B.; LILLA, S.; NUCCI, G. **Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica**. Química Nova, vol.28, São Paulo. Nov./Dec. 2005

PFIZER CENTRE SOURCE. Disponível em: <http://www.pfizercentresource.com>. Acesso em 24/06/2015.

PICCOLI, P.G.R.; GUIMARÃES, C.B.; TORTATO, U. **A influência da verticalização no desempenho e no valor das empresas: evidências no mercado brasileiro**. Revista de Negócios, v. 16, n. 04, p. 76-90. Blumenau, Outubro/Dezembro 2011.

PIRES, B. Disponível em: <http://soumaisenem.com.br/biologia/engenharia-genetica/tecnologia-do-dna-recombinante>. Acesso em 22/06/2015.

PORTER, M.E. **Estratégia Competitiva: técnicas para análise de Indústrias e da concorrência**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Campus, p. 362, 1986.

QUÉLIN, B.; DUHAMEL, F. **Bringing together strategic outsourcing and corporate strategy: outsourcing motives and risks**. Eur. Manage. J.21, 647–661, 2003.

REID, G. L., WARD, H. W., PALM, A. S., MUTEKI, K. **Process Analytical Technology (PAT) in Pharmaceutical Development**. Disponível em: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/115453> Process Analytical Technology-PAT-in-Pharmaceutical-Development. Acesso em 2012

REIS, C. *et al.* **Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n°34, p. 5 – 44, 2011.

REZAIE, R.; FREW, S. E.; SAMMUT, S. M.; MALIAKKAL, M. R.; DAAR, A. S.; SINGER, P. A. **Brazilian health biotech-fostering crosstalk between public and private sectors**. Nature Biotechnology, Vol. 26, No. 6, pp. 627–644, 2008.

RYDLEVWSKI, C. *et al.* **O big bang da bioindústria**. Época Negócios. Disponível em: epocanegocios.globo.com/Revista/Common/0.ERT160457-16642,00.htm. Acesso em: 09/11/2014.

ROTH, G. **How will a growing market affect the contract manufacturing business?** Contract Pharma [on-line] 2007 Disponível em: <http://www.contractpharma.com/articles/2007/03/bio-news-views>. Acessado em Novembro de 2012.

RUSU, A.; KUOKKANEN, K.; HEIER, A. **Current trends in the pharmaceutical industry, A case study approach.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.44, pp.437–440, 2011.

SABATIER, V.; MANGEMATIN, V.; ROUSSELLE, T. **From Recipe to Dinner: Business Model Portfolios in the European Biopharmaceutical Industry.** Long Range Planning, No. 43, pp. 431–447, 2010.

SCARAMUZZO, M. **Laboratórios terceirizam produção de remédios.** 2012. Disponível em: http://www.clipex.com.br/noticias/n_mostra_noticia.php?c=00400&t=1&n=44757&v=ValorEconômico. Acesso em: 18 de Novembro 2012.

FONTES, S. **Biológico aumenta déficit na balança comercial.** São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.valor.com.br/empresas/4637379/biologico-aumenta-deficit-comercial>. Acesso em 20 de Setembro de 2016

SCARLETT, J.A. **Outsourcing Process-Development and Manufacturing of rDNA-Derived Products.** Trends in Biotechnology, 14, 239-244, 1996. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-7799\(96\)10032-9](http://dx.doi.org/10.1016/0167-7799(96)10032-9). Acesso 03 de Junho de 2015.

SCHACHTER, B. **Partnering with the professor.** Nature Biotechnology, Vol.30, No.10, pp. 944–952, 2012.

SHARMA, A. **Vaccines Market in India.** Delhi: Netherlands Office of Science and Technology, 2013. Disponível em: < <http://goo.gl/et5aoI> >. Acesso em: 24 de Junho de 2016.

SCHATZMAYR, H.G. **Novas perspectivas em vacinas virais.** História, Ciências e Saúde – Manguinhos – v. 10 (suplemento 2): 655-69, 2003.

SCHEESLEY, D.; HSU, L.; VEGA, J. **Analytical Laboratory Efficiency Improvement in a Dynamic Pilot Plant Environment.** Disponível em: <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/37303-Analytical-Laboratory-Efficiency-Improvement-in-a-Dynamic-Pilot-Plant-Environment>. Acesso: Março de 2012.

SILVA, E.; MENEZES, E.M. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.** 3. ed., Florianópolis: Laboratório de Ensino a Distância da UFSC, 2001.

SILVEIRA, A. D.; SARAT, N.; MORAES, R. P. **Gestão Plena da terceirização.** Rio de Janeiro: Qualimark, 2008.

SOMMERFELD, S.; STRUBE, J. **Challenges in biotechnology production – generic processes and process optimization for monoclonal antibodies.** Chemical Engineering and Processing, 44, 1123-1137, 2005.

SOUZA, T. **Produção de proteínas de interesse farmacêutico em células de mamífero**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília. Instituto de Ciências Biológicas, 2006.

SOUZA, L.L.C.; CALLE, G.A.D.; RADOS, G.J.V. **A gestão do processo e do conhecimento na terceirização**. Anais eletrônicos. 1 CD ROOM. São Paulo, SIMPOI, 2009

SPECIAL REPORT. **Global Contract Manufacturing Companies – Pharmaceutical and Biotechnology de 2011**. Disponível em: <http://www.paragonbioservices.com/LinkClick.aspx?fileticket=CyCb05Z6DIQ%3D&tAbid=137> Acesso: em 14 de Abril de 2015

STATISTA. **2015 ranking of the global top 10 biotech and pharmaceutical companies based on revenue (in billion U.S. dollars)**. Junho de 2015. Disponível em: <http://www.statista.com/statistics/272717/top-global-biotech-and-pharmaceutical-companies-based-on-revenue/> Acesso em: 30 de Maio de 2016

SWARBRICK, J.; BOYLAN, J.C. **Pilot Plant Design**. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology., Vol. 12, pp.171–186, 2007.

TEMPORÃO, J.G. **Complexo Industrial da Saúde: público e privado na produção e consumo de vacinas no Brasil**. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2002.

TOKASHIKI, M., ARAI, T., HAMAMOTO, K.; ISHIMARU, K. **High density culture of hybridoma cells using a perfusion culture vessel with an external centrifuge**. *Cytotechnology*, v. 3, pp. 239–244, 1990.

TONSO, A. **Monitoramento e operação de cultivos de células animais em sistemas de perfusão**. São Paulo, 2000. Tese de Doutorado – USP. Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3137/tde-3107200112013/publico/TeseAldoTonso.pdf>. Acesso em Abril de 2012.

UNIÃO QUÍMICA. **BioNovis – O Superlaboratório**. Disponível em: http://www.uniaoquimica.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=137%3Abionovis-osuperlaboratorio&catid=61%3Aimprensa&Itemid=242&lang=br. Acesso em: Dezembro de 2012.

VALOIS, U.; ALMEIDA, A.T. **Modelo de apoio à decisão multicritério para terceirização de atividades produtivas baseado no Método Smarts**. *Produção*, v. 19, n. 2, p. 249-260, 2009.

VARMA, S. **Biosimilars: the growth opportunities**. Presentation MBA, Bt IMED, 2010. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.slideshare.net/VarmaSwati/biosimilars-5751654>. Acesso em: 15/12/2014.

VÉLIZ, E.C; RODRIGUEZ, G; CARDERO, A.F. **Bioreactor for animal cells**. In: CASTILHO, L.R; MORAES, A.M; AUGUSTO, E.F.P.; BUTLER, M (eds) *Animal Cell Technology; From biopharmaceuticals to gene therapy*. Ed 1, Taylor & Francis, 2008, p 221-234.

VENKATESAN, R. **Strategic sourcing: to make or not to make.** Harvard Business Review, v. 70, n. 6, p. 98-107, Nov./Dec. 1992.

VIEIRA, V.M.M.; OHAYON, P. **Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D.** 2006, Revista Economia & Gestão da PUC Minas. Disponível em:<<http://periodicos.pucminas.br/index.php/economiaegestao/article/viewArticle/26>> Acesso em Agosto de 2013.

VIEIRA, Z. **Metamorfose no trabalho industrial – um estudo do impacto da terceirização na cultura organizacional.** Rio de Janeiro. Editora e-papers, 2009.

WADHWA V.; RAVINDRAN A.R. **Vendor selection in outsourcing.** Comput.Operat. Res., 34: 3725-3737. doi: 10.1016/j.cor.2006.01.009, 2007.

WALSH, G. **Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15, 135-138, 2002.

_____. **Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology.** Wiley, second edition, p. 93-186, 2003.

_____. **Pharmaceutical biotechnology concept and applications.** Wiley, 2007.

_____. **Biopharmaceutical benchmarks 2010.** Nature Biotechnology.28, 917-926, 2010.

WANG, J.J.; YANG, D.L. **Using a hybrid multi-criteria decision aid method for information systems outsourcing.** Computers and Operation Research, 34 (2007), pp. 3691–3700, 2007.

WILLIAMSON, O. E. **Transaction-Cost Economics: The Governance of Contractual Relations.** Journal of Law and Economics, vol 22, 1979.

WOLF, F. **Sistemática de Avaliação da Gestão de Design em Empresas.** Tese (Doutorado em Engenharia de Produção). Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

WONGTSCHOWSKI, P. **Indústria Química – Riscos e Oportunidades.** Editora Edgard Blücher LTDA – 2ª edição, 2002.

YIN, R.K. **Estudo de caso: planejamento e métodos.** Porto Alegre: Bookman, 2010.

ZHANG, J.J. **The Global Biomanufacturing Outsourcing Market.** BioPharm International. Volume 28, Issue 3. Fevereiro de 2015.

Lista de Apêndices

- I - Questionário de Pesquisa – Fase I do Estudo
- II - Questionário de Pesquisa – Fase II do Estudo
- III - Roteiro de Entrevistas – Especialistas – Fase III do Estudo
- IV - Transcrição das entrevistas com especialistas
- V - Questionário de Suporte – Especialistas - Fase III do Estudo
- VI - Termo de Consentimento sobre as entrevistas
- VII - Descrição sucinta das principais *CMOs* que atuam no setor biofarmacêutico

APÊNDICE I

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA - FASE I DO ESTUDO

PESQUISA SOBRE DESVERTICALIZAÇÃO NO SETOR FARMACÊUTICO					
<p>Este instrumento se destina ao desenvolvimento de Pesquisa de Doutorado no Programa de Engenharia de Produção da COPPE / Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde estudamos o setor farmacêutico em sua atual complexidade, em especial seu processo contemporâneo de desverticalização.</p> <p>Este processo ocorre quando uma organização transfere para outras empresas processos de desenvolvimento, produção, logística e outros, por meio de parcerias ou processos de terceirização/subcontratação.</p> <p>As questões centrais do estudo são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O setor farmacêutico está se desverticalizando? • Como este movimento acontece? • Quais as motivações de uma dada organização para se desverticalizar? <p>Agradecemos a disponibilidade no preenchimento do documento e, em caso de interesse em outras informações, informamos os contatos: - Claudia Dias (claudia.dias@gpi.ufri.br) - Felipe Rodrigues (felipe.rodrigues@gpi.ufri.br) - Marília Belart (marilia.vaz@gpi.ufri.br)</p>					
IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO					
<p>Sua identificação é opcional e pode ser utilizada em contato posterior para aprofundamento da pesquisa. Caso prefira não ser contatado, por favor, prossiga com o preenchimento das próximas seções.</p>					
Nome:					
Organização/Instituição:					
E-mail/Telefone:					
CARACTERIZAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO					
Q1 Função					
<input type="checkbox"/> Diretor		<input type="checkbox"/> Gerente/Coordenador/Supervisor		<input type="checkbox"/> Analista/Técnico/Operador	
<input type="checkbox"/> Estudante de graduação		<input type="checkbox"/> Estudante de pós-graduação		<input type="checkbox"/> Outro, qual?	
Q2 Tempo de experiência no setor farmacêutico					
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos		<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos		<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	
				<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	
				<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos	
Q3 Tempo na organização					
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos		<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos		<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	
				<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	
				<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos	
Q4 Número de empregados da organização					
<input type="checkbox"/> 0 - 49		<input type="checkbox"/> 50 - 99		<input type="checkbox"/> 100 - 499	
				<input type="checkbox"/> 500 - 999	
				<input type="checkbox"/> 1.000 - 9.999	
				<input type="checkbox"/> Mais de 10.000	
				<input type="checkbox"/> Não sei	
Q5 Tipo de organização					
<input type="checkbox"/> Pública			<input type="checkbox"/> Privada		<input type="checkbox"/> Mista
Q6 Principais negócios da organização [Numerar alternativas aplicáveis, em ordem de importância para a organização]					
<input type="checkbox"/> Produção		<input type="checkbox"/> P&D		<input type="checkbox"/> Controle de qualidade (CQ)	
				<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos		<input type="checkbox"/> Estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade (GQ)	
				<input type="checkbox"/> Fomento/financiamento	
<input type="checkbox"/> Consultoria		<input type="checkbox"/> Ensino		<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios (AR)	
				<input type="checkbox"/> Validação	
<input type="checkbox"/> Outro, qual?					
Q7 Receita bruta anual da organização					
<input type="checkbox"/> Até 1 milhão de reais		<input type="checkbox"/> Entre 1 e 50 milhões de reais		<input type="checkbox"/> Entre 51 e 500 milhões de reais	
<input type="checkbox"/> Entre 501 milhões e 1 bilhão de reais		<input type="checkbox"/> Entre 1 e 10 bilhões de reais		<input type="checkbox"/> Mais de 10 bilhões de reais	
<input type="checkbox"/> Não sei					
DESVERTICALIZAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO					
					Concordo totalmente
					Concordo parcialmente
					Não sei
					Discordo parcialmente
					Discordo totalmente
Q8 O setor farmacêutico está desverticalizando (terceirizando/contratando/formando parcerias) operações de P&D					
Q9 O setor farmacêutico está desverticalizando estudos pré-clínicos e clínicos					
Q10 O setor farmacêutico está desverticalizando operações de produção					
Q11 O setor farmacêutico está desverticalizando operações de assuntos de qualidade (CQ, GQ, AR, Validação)					
<p>Pesquisa sobre Desverticalização no Setor Farmacêutico (DIAS, RODRIGUES, BELART, 2014)</p>					1/2

Q12 Operações (atividades) que a sua organização contrata/terceiriza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]		
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não contrata/terceiriza	<input type="checkbox"/> Não sei
<input type="checkbox"/> Outra, qual?		
Q13 Operações (atividades) que a sua organização atua com parcerias [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]		
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não atua com parcerias	<input type="checkbox"/> Não sei
<input type="checkbox"/> Outra, qual?		
Q14 Operações (atividades) que a sua organização realiza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]		
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> Não sei	
<input type="checkbox"/> Outra, qual?		
Q15 Operações (atividades) que a sua organização é contratada/terceirista para realizar [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]		
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos	<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de ingrediente farmacêutico ativo
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não é contratada/terceirista	<input type="checkbox"/> Não sei
<input type="checkbox"/> Outra, qual?		
MOTIVAÇÃO PARA DESVERTICALIZAÇÃO DO SETOR FARMACÊUTICO		
		Concordo totalmente
		Concordo parcialmente
		Não sei
		Discordo parcialmente
		Discordo totalmente
Q16 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>custo</u>		
Q17 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>velocidade</u>		
Q18 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>flexibilidade operacional</u>		
Q19 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>qualidade</u>		
Q20 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>pontualidade de entrega</u>		
Q21 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>incorporação de inovações</u>		
Q22 O setor está desverticalizando porque obtém vantagens competitivas em <u>relação à sua estratégia de longo prazo</u>		
<p>Pesquisa sobre Desverticalização no Setor Farmacêutico (DIAS, RODRIGUES, BELART, 2014)</p>		

APÊNDICE II

QUESTIONÁRIO DE PESQUISA - FASE II DO ESTUDO

PESQUISA SOBRE DESVERTICALIZAÇÃO NO SETOR DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS/BIOLÓGICOS					
<p>Este instrumento se destina ao desenvolvimento de Pesquisa de Doutorado no Programa de Engenharia de Produção da COPPE / Universidade Federal do Rio de Janeiro. O objetivo é estudar o Setor de Produção de Medicamentos Biotecnológicos em sua atual complexidade, em especial quanto ao seu movimento contemporâneo de desverticalização, onde diversas organizações têm transferido para outras empresas seus processos produtivos, por meio de terceirização/subcontratação.</p> <p>As questões centrais do estudo são:</p> <ul style="list-style-type: none"> As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão buscando a desverticalização? Como e quais atividades de produção estão sendo transferidas? Quais as motivações de uma dada organização para desverticalizar? Quais os principais ganhos verificados numa dada organização no caso dela optar por terceirizar um determinado processo/serviço? <p>Agradeço a disponibilidade no preenchimento do documento e, em caso de interesse em outras informações, informo o meu contato: - Felipe Rodrigues (felipe.rodrigues@gpi.ufrj.br ou frodrigues@bio.fiocruz.br)</p>					
IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO					
<p>Sua identificação é opcional e pode ser utilizada em contato posterior para aprofundamento da pesquisa. Caso prefira não ser contatado, por favor, prossiga com o preenchimento das próximas seções.</p>					
Nome:					
Organização/Instituição:					
E-mail/Telefone:					
CARACTERIZAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO					
Q1 Função					
<input type="checkbox"/> Diretor		<input type="checkbox"/> Professor Universitário		<input type="checkbox"/> Outro, qual?	
<input type="checkbox"/> Gerente/Coordenador/Supervisor		<input type="checkbox"/> Estudante de pós-graduação			
Q2 Tempo de experiência no setor de produção de medicamentos biológicos/biotecnológicos					
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos		<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos		<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	
				<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	
				<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos	
Q3 Tempo na organização					
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos		<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos		<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	
				<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	
				<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos	
Q4 Número de empregados da organização					
<input type="checkbox"/> 0 - 49		<input type="checkbox"/> 50 - 99		<input type="checkbox"/> 100 - 499	
				<input type="checkbox"/> 500 - 999	
				<input type="checkbox"/> 1.000 - 9.999	
				<input type="checkbox"/> Mais de 10.000	
				<input type="checkbox"/> Não sei	
Q5 Tipo de organização					
<input type="checkbox"/> Pública		<input type="checkbox"/> Privada		<input type="checkbox"/> Mista	
Q6 Principais negócios da organização [Numerar alternativas aplicáveis, em ordem de importância para a organização]					
<input type="checkbox"/> Produção		<input type="checkbox"/> P&D		<input type="checkbox"/> Controle de qualidade (CQ)	
				<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos		<input type="checkbox"/> Estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade (GQ)	
				<input type="checkbox"/> Fomento/financiamento	
<input type="checkbox"/> Consultoria		<input type="checkbox"/> Ensino		<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios (AR)	
				<input type="checkbox"/> Validação	
<input type="checkbox"/> Outro, qual?					
Q7 Receita bruta anual da organização					
<input type="checkbox"/> Até 1 milhão de reais		<input type="checkbox"/> Entre 1 e 50 milhões de reais		<input type="checkbox"/> Entre 51 e 500 milhões de reais	
<input type="checkbox"/> Entre 501 milhões e 1 bilhão de reais		<input type="checkbox"/> Entre 1 e 10 bilhões de reais		<input type="checkbox"/> Mais de 10 bilhões de reais	
<input type="checkbox"/> Não sei					
DESVERTICALIZAÇÃO NAS ORGANIZAÇÕES DO SETOR DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS					Concordo totalmente
Q8 As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão desverticalizando operações de escalonamento ("Scale-Up") de processos					Concordo parcialmente
Q9 As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão desverticalizando a produção de IFAs (Ingrediente Farmacêutico Ativo)					Não sei
Q10 As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão desverticalizando operações de processamento final					Discordo parcialmente
					Discordo totalmente
<p>Pesquisa sobre Desverticalização no Setor de Medicamentos Biotecnológicos/Biológicos (RODRIGUES, 2014)</p>					1/2

MOTIVAÇÕES/BENEFÍCIOS ORGANIZACIONAIS IDENTIFICADOS NA TERCEIRIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS			Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Q11 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>custo</u> (1)							
Q12 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens na redução dos <u>investimentos em ativos</u> (2)							
Q13 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>velocidade de produção</u> (3)							
Q14 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens em relação ao <u>acesso às competências externas</u> (4)							
Q15 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>flexibilidade operacional</u> (5)							
Q16 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>qualidade</u> (melhorar nível de serviço) (6)							
Q17 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>pontualidade de entrega</u> (7)							
Q18 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>incorporação de inovações</u> (8)							
Q19 As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas quanto à <u>estratégia de longo prazo</u> (9)							
Q20 Operações (atividades) que a sua organização contrata/terceiriza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis – Ao lado das alternativas assinaladas, numerar a principal motivação de acordo com os itens acima (1 ao 9)]							
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade					
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos/clínicos	<input type="checkbox"/> Escalonamento de Processos – “ScaleUp”	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade					
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de Ingrediente Farmacêutico Ativo					
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem					
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não contrata/terceiriza	<input type="checkbox"/> Não sei					
<input type="checkbox"/> Outra, qual?							
Q21 Operações (atividades) que a sua organização realiza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]							
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade					
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos/clínicos	<input type="checkbox"/> Escalonamento de Processos – “ScaleUp”	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade					
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de Ingrediente Farmacêutico Ativo					
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem					
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> Não sei						
<input type="checkbox"/> Outra, qual?							
Q22 Operações (atividades) que a sua organização é contratada/terceirista para realizar [Assinalar todas as alternativas aplicáveis - Ao lado das alternativas assinaladas, numerar a principal motivação de acordo com as questões de 11 a 19 (1 ao 9)]							
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade					
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos/clínicos	<input type="checkbox"/> Escalonamento de Processos – “ScaleUp”	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade					
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de Ingrediente Farmacêutico Ativo					
<input type="checkbox"/> Formulação	<input type="checkbox"/> Envase/liofilização/inspeção	<input type="checkbox"/> Rotulagem e embalagem					
<input type="checkbox"/> Distribuição e armazenagem	<input type="checkbox"/> A organização não é contratada/terceirista	<input type="checkbox"/> Não sei					
<input type="checkbox"/> Outra, qual?							

APÊNDICE III

ROTEIRO DAS ENTREVISTAS - ESPECIALISTAS - FASE III ESTUDO

Nome : Felipe Rodrigues da Silva

Nome do Entrevistado:

Cargo/Função do Entrevistado:

Roteiro de Entrevista

Este instrumento se destina ao desenvolvimento de Pesquisa de Doutorado no Programa de Engenharia de Produção da COPPE / Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde estuda o Setor de Produção de Medicamentos Biotecnológicos em sua atual complexidade, e em especial seu processo contemporâneo de desverticalização.

Este processo ocorre quando uma organização transfere para outras empresas processos de produção de medicamentos biotecnológicos, por meio de parcerias ou processos de terceirização/subcontratação.

As questões centrais do estudo são:

- O Setor de Produção de Medicamentos Biotecnológicos está se desverticalizando?
- Como este movimento acontece?
- Quais as motivações de uma dada organização para se desverticalizar?
- Qual o ganho no desempenho numa dada organização quando a mesma opta por terceirizar um determinado processo/serviço?

Parte Discursiva (a ser utilizada durante a entrevista)

- 1) Pela sua percepção, há uma **tendência** das organizações que produzem medicamentos biotecnológicos em buscar a **desverticalização** (terceirização) das atividades produtivas nessa área ?
- 2) Na sua ótica quais seriam os principais **fatores que impulsionam** esse processo nas organizações que produzem medicamentos biotecnológicos? Quais seriam os principais **ganhos organizacionais** nas empresas que adotam esse tipo de movimento?
- 3) Ao considerar a complexidade tecnológica de cada **etapa do ciclo de produção de medicamentos biotecnológicos**, onde em sua opinião as empresas estão adotando mais frequentemente a desverticalização de atividades ?
 - 1 - Etapa de "Scale-Up" do processo (geralmente para produção dos lotes para ensaios clínicos de Fase III);
 - 2 - Etapa de produção do princípio ativo (Ingrediente Farmacêutico Ativo);
 - 3 - Etapa de Processamento Final (formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem);
- 4) Em termos de **localização geográfica**, existe(m) região(ões) onde o **movimento de desverticalização** ocorre com mais frequência? Se sim, que regiões são essas e quais os principais motivos para que tal fato ocorra ?
- 5) Na sua visão, o **porte ou tamanho das empresas** podem influenciar na busca pela **desverticalização** ? É possível correlacionar o tamanho das organizações com a inserção nesse tipo de movimento ?
- 6) No momento da **seleção de uma CMO**, quais são os principais aspectos a serem considerados pela organização contratante? Que tipo de equipe deve ser instituída para acompanhar (e gerir) um processo de terceirização (considerar a necessidade de transferência da tecnologia) ?
- 7) Na sua visão, existem questões de **propriedade intelectual** envolvidas nos processos de **desverticalização** ? Essa questão pode dificultar a prestação de serviços para operações produtivas tecnologicamente mais complexas (como, por exemplo, produção de princípio ativo) ?
- 8) O senhor tem conhecimento se a sua empresa contrata ou é contratada para prestação de serviços de produção de medicamentos biológicos? Se sim, em que área da empresa isso ocorre ?
- 9) No que se refere ao tema abordado, gostaria de realizar mais alguma sugestão, recomendação ou comentário adicional ?

APÊNDICE IV

TRANSCRIÇÃO - ENTREVISTAS COM ESPECIALISTAS

➤ Entrevistado AC

O entrevistado AC é Mestre em Economia Empresarial e graduado em Administração. Concluiu também MBA executivo, pós-graduação em administração pública e especialização em planejamento, programação e controle de produção. Trabalha há mais de 30 anos na indústria biofarmacêutica e assumiu a Diretoria de umas das maiores instituições de saúde pública da América Latina em 2009, permanecendo neste cargo até os dias atuais. A entrevista semi-estruturada foi realizada em Manguinhos, Rio de Janeiro, em Outubro de 2015.

Ao analisar o panorama atual da indústria produtora de biomedicamentos, ele percebe que há uma tendência de desverticalização das atividades, sobretudo nas etapas de *scale-up* e processamento final. Segundo ele “as empresas não querem ter trabalho, querem que alguém faça o que não agrega valor, uma vez que o segredo não está nessas etapas”. O entrevistado observa que no Processamento Final há uma tendência mais forte de desverticalização porque não é o que fornece mais retorno financeiro às empresas dessa área, além de não ter muito conhecimento tácito envolvido. Além disso, segundo ele existem muitas empresas ofertando serviços de processamento final porque é mais simples. Na visão dele, uma única fábrica com a mesma linha de equipamentos pode atender a múltiplos produtos. Ele complementa que “esse fato dificilmente ocorrerá quando a questão for Produção da IFA” que pode ser de origem bacteriana, viral ou ainda obtida de um OGM.

O entrevistado entende ainda que as empresas estejam buscando terceirizar *scale-up*/produção para lotes clínicos porque não há espaço ou capacidade nas áreas de produção. Ele complementa dizendo que atualmente poucas empresas demonstram interesse e fôlego financeiro para construir uma planta para medicamentos biológicos. O custo fixo de uma fábrica é muito alto e, se não tiver um portfólio que ocupe a capacidade de produção, ainda corre-se o risco da fábrica ser subutilizada. Na percepção dele, a desverticalização na produção de IFA tem ocorrido em ocasiões pontuais onde a empresa detentora do produto não tem capacidade de produção para fazer isso internamente. Ele comenta ainda que diversas empresas farmacêuticas procuraram a empresa dirigida por ele inclusive, interessadas em transferir *know-how* para que a

mesma possa produzir para elas (ou através de parcerias ou através de terceirização propriamente dita).

Questionado ainda sobre os principais fatores e circunstâncias que influenciam no movimento de desverticalização na área, ele comenta que na visão dele a capacidade é o principal norteador para uma empresa descentralizar, acrescentando ainda que os assuntos regulatórios também interferem fortemente na área. Ele opina que “fora do limite de capacidade, a empresa terceiriza”. O entrevistado enxerga que para a produção de IFA existem muitas parcerias, mas não necessariamente com a idéia de descentralizar. É a parte do processo onde tem muito conhecimento tácito e *know-how* envolvido e na opinião dele “você não coloca para fora a parte principal do seu produto”.

O entrevistado comenta ainda que “na hora de terceirizar tem que tomar cuidado já que a marca e a imagem são do contratante!”. Por isso, no entendimento dele, é muito importante a preocupação em atender todas as questões regulatórias. Ele é enfático ao afirmar que fábrica (*CMO*) tem que estar devidamente certificada. AC deu o exemplo da empresa gerida por ele que produz, através de um acordo estabelecido, vacinas para uma grande transnacional da área. Para tanto, a fábrica além de ser inspecionada pelos órgãos regulatórios correspondentes, é periodicamente certificada pela empresa detentora da marca do produto.

Sobre os locais em que o fenômeno da desverticalização na indústria biofarmacêutica é mais claramente percebido, o entrevistado opina que “EUA e Europa estão à frente”. Ele observou ainda que o mercado dos EUA é enorme e muitas vezes as empresas não conseguem atender à demanda interna e mundial. Uma das conseqüências disso é a necessidade estratégica de licenciar e certificar empresas *CMOs* para suprir esse mercado (ele deu como exemplo a produção de um novo medicamento contra Hepatite C). Na percepção dele, esse movimento está crescendo na Ásia, sendo impulsionado principalmente pela mão de obra barata e pela excelente velocidade de resposta das empresas locais (China, Índia e Singapura pelo menos). AC pontuou ainda que o principal problema das indústrias asiáticas na visão dele permanece sendo a incerteza quanto à segurança, confiabilidade e qualidade. Segundo ele, é importante que as empresas contratantes encaminhem técnicos para certificar as *CMOs* asiáticas antes de firmarem parcerias. Ele observou ainda que a tendência seja melhorar por conta da instalação de dois departamentos de certificação da OMS.

O entrevistado comentou ainda sobre a construção de uma Planta de Protótipos na empresa gerida por ele, cuja proposta é oferecer serviços não só a própria companhia, mas também para empresas externas. Ele observa que “para isso é necessário disponibilizar todo tipo de serviço”. Segundo AC, a viabilidade econômica e os serviços oferecidos estão sendo cuidadosamente estudados. Há inclusive a previsão de oferta de serviços de *Scale-Up* nessa Planta de Protótipos.

Quando questionado quanto ao porte das empresas da área que adotam o movimento de desverticalização, ele afirma que “depende”. Ele observa que na percepção dele, o grande boom atualmente são os biofármacos. Segundo ele, as vacinas “estão mais paradas” e acrescenta dizendo que as empresas *start-ups* estão “bombando” através do mundo. Na percepção dele, essas empresas de porte mais modesto, desenvolvem um produto, testam princípio ativo, realizam as fases I e II de ensaios clínicos e, em seguida, vendem o produto ou a própria empresa para uma *Bigpharma* (empresa de maior porte). Ele observa que o custo de montar uma fábrica é muito alto na área e as empresas pequenas não têm “bala na agulha” para manter a instalação. Sobretudo, quando se trata de fábrica para produção de medicamentos biológicos. Além disso, ele comenta que o mercado nessa área é extremamente dinâmico. Ele pontua que o investimento das empresas *start-ups* é voltado quase sempre para desenvolvimento, acrescentando que “não é escopo delas as atividades de produção”.

O entrevistado cita ainda exemplos nominais de empresas que adotaram parcerias e movimentos estratégicos na área. Porém, por questões de sigilo de industrial, o pesquisador optou por não transcrever essa parte no presente estudo.

➤ **Entrevistado AS**

O inglês AS é bioquímico, formado pela Universidade de Birmigham (Reino Unido), e atualmente é Diretor Científico e CEO de uma grande companhia biofarmacêutica nacional desde 2012. A empresa, originada a partir da *joint venture* de outras duas grandes empresas do ramo, tem sede em São Paulo e sua fábrica de produção está sendo construída em São Carlos/SP, fruto de um investimento de R\$ 500 milhões. A entrevista semi-estruturada foi realizada em Alphaville, São Paulo, durante o evento Web of Bioprocessing ocorrido em 04 de Novembro de 2015.

Ao iniciar a entrevista, o entrevistado comentou que percebe o fenômeno da desverticalização nas empresas da área e acrescentou que na sua visão, as companhias

que terceirizam suas atividades são influenciadas principalmente por circunstâncias ligadas a incrementos na qualidade, desempenho institucional e economia (custos). Ele complementou ainda que a área de desenvolvimento e produção de medicamentos biológicos apresenta alta complexidade em relação aos produtos farmacêuticos obtidos por síntese química.

Em relação à localização geográfica, o entrevistado opinou que o fenômeno da desverticalização é observado mais frequentemente na Europa, nos EUA e em algumas regiões da Ásia (principalmente na Coreia – citou como exemplo a empresa coreana Samsung que atualmente possui uma unidade prestadora de serviços na área). Quanto ao porte das empresas envolvidas no movimento, na visão dele para uma empresa pequena é mais importante terceirizar do que para uma grande, por conta da falta de estrutura ou ausência de capacidade interna para produzir lotes maiores. Sobre as questões de propriedade intelectual, na opinião dele o risco de desrespeito é muito pequeno, uma vez que esse mercado é muito fechado e restrito. Segundo ele, a empresa que desrespeitar essa questão está “morta” para o mercado.

No que diz respeito ao mercado nacional, o entrevistado acha não ser tão interessante fomentar o mercado interno de *CMOs*. Para ele, o que deveria existir seria uma legislação menos complexa em relação à terceirização e, principalmente, uma boa flexibilização nas taxas fiscais que são extremamente altas. Ele acredita que, devido a esses fatores, as empresas brasileiras não conseguem utilizar as *CMOs* já existentes no mundo (*global players*).

➤ **Entrevistado BC**

O entrevistado BC atua como Gerente de Process Solutions no departamento de Life Science de uma grande empresa transnacional com diversas instalações espalhadas pelo mundo e número de funcionários superior a 50.000. A entrevista semi-estruturada foi realizada em Alphaville, São Paulo, durante o evento Web of Bioprocessing ocorrido em 04 de Novembro de 2015.

O entrevistado iniciou a entrevista pontuando que enxerga sim uma tendência de desverticalização, porém muito mais voltada às atividades de desenvolvimento do que de produção. Reforçou ainda que “sente” muito mais esses movimentos ocorrendo nas áreas iniciais de pesquisa do que na produção. Segundo ele, “não há atualmente *pipeline* para suprir os *blockbusters* que estão expirando”. Com isso, na percepção dele, há uma

corrida “desesperada” por produtos inovadores. E assim, quando um produto inovador é finalmente descoberto, não há interesse da empresa em desverticalizar sua produção. Ainda sobre esse ponto, ele opina que observa a desverticalização acontecendo muito nas etapas de escalonamento (*scale-up*) e produção de lotes para fase III. As palavras dele foram “passou da fase III as empresas optam por produzirem internamente”. Na percepção dele a parte de produção de IFA e processamento final é mais fácil de “desenvolver” depois de concluído o *scale-up*.

O entrevistado mencionou também não enxergar na indústria de biológicos o movimento de terceirização acontecendo de forma tão claro como no setor farmoquímico. Na opinião dele, as empresas biofarmacêuticas desenvolvem e produzem internamente geralmente, optando por terceirizarem somente a fase final de desenvolvimento (*scale-up*). Na visão dele, quem procura muito as *CMOs* são as empresas que estão começando por não ter conhecimento ou estrutura para produzirem internamente.

Sobre as circunstâncias na contratação de empresas prestadora de serviços, o entrevistado julga importante na hora de contratar verificar cuidadosamente a reputação, o *know-how* e a expertise da *CMO*. Ele pensa ser importante contar com parceiros experientes que possam viabilizar o projeto. De acordo com a opinião de BC, “as vezes não vale a pena apostar em empresas emergentes”. O entrevistado deu ainda o exemplo da empresa onde atua que tem o processo produtivo sendo escalonado por outra companhia gigante no setor biofarmacêutico, com reputação inquestionável.

Ele considera que as questões de propriedade intelectual podem representar ser uma barreira para a contratação de uma *CMO*. Na visão dele, essas empresas ainda têm um geral um grau de reputação a ser alcançado. Sendo a percepção dele, as empresas da área preferem buscar ainda os fornecedores em relação às *CMOs*. Esse fato ocorre porque na opinião dele as *CMOs* vão “entregar o produto sem a preocupação com o que vai usar” (ela recebe sobre os royalties do produto). Já o fornecedor, segundo ele ganha desenvolvendo o processo e fornecendo todos os equipamentos para que o produtor fabrique o biomedicamento com segurança (recebe através dos equipamentos vendidos).

Quanto à localização geográfico o entrevistado opina que “o mercado asiático e mercado europeu estão super aquecidos”. Na percepção de BC, o mercado asiático aprendeu a oferecer serviços com excelência e está atualmente muito focado em pesquisa (deu exemplos das unidades de negócio prestadoras de serviços das empresas

Celta e *Samsung*). Porém, o entrevistado observou que o mercado de prestação de serviços na Europa (França e Alemanha) e nos EUA ainda é muito forte. Sobre o porte das empresas que desverticalizam, a percepção do entrevistado é de que as de menor porte (*start-ups*) pesquisam biomoléculas, testam em fase 1 ou 2 de ensaios clínicos e em seguida geralmente vendem para uma companhia maior disposta a produzir as moléculas em escala industrial. A empresa maior pode contratar uma *CMO* para produzir, mas na opinião do entrevistado existe a questão da propriedade intelectual que influencia negativamente na desverticalização. Na percepção de BC, as grandes empresas em geral têm estrutura e conhecimento para terminar o desenvolvimento e produzir o biomedicamento internamente.

O entrevistado mencionou ainda exemplos nominais de empresas que adotaram certos tipos de movimentos de mercado. Porém, por questões de sigilo de industrial, o pesquisador optou por não transcrever os nomes na íntegra nesse estudo.

➤ **Entrevistada CA**

A entrevistada CA é formada em Farmácia, atua como Gerente de Negócios Brasil em uma grande empresa privada transnacional com presença em 100 países e mais de 110.000 funcionários, possuindo mais de 20 anos de experiência na área de produção de vacinas. A entrevista semi-estruturada foi conduzida virtualmente, do Rio de Janeiro (a entrevistada estava em São Paulo), em Outubro de 2015.

Inicialmente, a entrevistada pontuou que observa uma tendência na desverticalização das atividades de produção de medicamentos biológicos, sobretudo nas etapas de processamento final, por conta do aumento da demanda/ produção destes produtos. Segundo ela, em certas circunstâncias muitas vezes a opção de desverticalizar se torna um processo mais rápido e mais econômico do que, por exemplo, ampliar o site fabril. De acordo com a opinião dela, o fato de ter uma empresa terceirizada exclusivamente dedicada a um processo de produção específico pode acarretar em ganhos organizacionais à empresa contratante.

Ela comentou que observa o aumento do fenômeno da desverticalização em atividades biofarmacêuticas em regiões e países mais desenvolvidos, provavelmente pelo fato de existirem mais sites (plantas) qualificados para terceirizarem algumas atividades de produção. A entrevistada observou ainda que no momento de seleção deve-se considerar a capacidade da *CMO* para absorver a nova tecnologia, a capacidade

de absorver a demanda em tempo, a qualidade oferecida pela prestadora, dentre outros fatores. Ela recomendou ainda a constituição de uma Equipe de Operações Industriais e Qualidade dedicada à transferência de Tecnologia.

Quanto ao porte ou tamanho das empresas, na visão da entrevistada a desverticalização das atividades produtivas depende muito mais da estratégia de crescimento da empresa do que propriamente de seu tamanho ou porte. Na percepção dela, as questões de propriedade intelectual devem ser tratadas com cautela, devendo sim afetar nas decisões sobre o “parceiro” de terceirização.

➤ **Entrevistado JCF**

O entrevistado JCF é formado em Marketing, possui mais de 40 anos de experiência na indústria farmacêutica e atualmente exerce a Vice-Presidência no Brasil de Vacinas e HIV de uma das maiores empresas biofarmacêuticas do mundo. A companhia é uma das líderes globais em produção de vacinas e biofármacos, possuindo mais de 100.000 funcionários distribuídos em 115 países. A entrevista foi conduzida em Jacarepaguá, Rio de Janeiro, em Novembro de 2015.

O entrevistado inicia a entrevista pontuando quatro elementos que ele julga principais no que diz respeito a facilitar ou restringir movimentos de desverticalização.

- (a) propriedade intelectual;
- (b) para que fins o produto será utilizado;
- (c) aonde o produto será utilizado;
- (d) questões regulatórias (a empresa contratante terceiriza, mas retém a responsabilidade sobre o produto/marca);

De acordo com a opinião de JCF, para produtos biológicos “não tem como terceirizar sem transferir conhecimento”. O entrevistado detalha, relatando que para um farmoquímico existe um bom controle do produto final, desde que as variantes do processo sejam corretamente monitoradas. Ele traça um paralelo entre a produção de um farmoquímico e uma receita de cimento. Já para a produção de biológicos, o entrevistado faz uma comparação entre a produção de biológico e uma receita de bolo. Ele acrescenta mencionando que “tudo pode ser seguido corretamente e ainda assim o resultado pode não ser o esperado”. Segundo ele, isso ocorre porque a produção de biomedicamentos ocorre a partir de material vivo.

Ainda de acordo com JCF, a ocorrência da terceirização mais frequentemente no processamento final do que na produção da IFA não é uma tendência e sim uma resultante. Ele relatou que muitas vezes a empresa onde atua deseja terceirizar a produção de uma determinada IFA, mas não encontra parceiros capacitados no mercado para produzirem. Ele alertou que deve haver uma decisão estratégica por trás disso (para que o contratado esteja preparado para receber um determinado processo – “isso leva certo tempo – cerca de dez anos”, diz ele). Ele observou também que entender a estratégia do parceiro é fundamental e deve estar alinhada a da contratante. Muitas decisões de terceirizar esbarram no fato do parceiro (contratado) não estar preparado para receber uma determinada tecnologia. O entrevistado mencionou que julga importante que exista algum vínculo (conexão) com o ambiente acadêmico para que se tenham profissionais aptos e capacitados para absorção da tecnologia. Segundo ele, o desnível de conhecimento entre o contratante e o contratado não pode ser muito grande, já que é impossível transferir tecnologia sem a intensiva absorção de conhecimento. Na opinião dele, ele técnicos de pesquisa geralmente não são bons técnicos de produção. Para ele são ambientes (pesquisa acadêmica e produção) completamente diferentes. Logo, na percepção do entrevistado, os técnicos que vêm da universidade precisarão ainda ser preparados para atuar na produção. Na visão dele, o projeto normalmente será desenhado ou alinhado de acordo com o que tem disponível “do outro lado”. O entrevistado ressaltou ainda sobre a importância de a empresa contratada estar amadurecida, tendo inclusive passado por “crises” em seus sistemas de produção e qualidade.

O entrevistado JCF ressaltou que mesmo não constando o nome da contratante no rótulo do produto, a empresa é considerada co-responsável por ter transferido a tecnologia de produção ao parceiro de terceirização. Na opinião dele a qualidade deve nortear qualquer modelo de parceria, já que para fazer parte de um cenário global, qualquer empresa precisa possuir as certificações globais necessárias, dependendo da finalidade e do local onde será comercializado o produto. Ele menciona que enxerga qualidade sob dois prismas:

- 1) Qual a qualidade mínima necessária para ter eficácia e impacto na saúde esperada atendendo aos locais que você deseja produzir de maneira segura ?
- 2) Qual a qualidade necessária para atendimento aos órgãos regulatórios mais rigorosos como EMA, FDA, dentre outros ?

Para ele, é fundamental compreender que o dono da demanda só aceita a terceirização porque o parceiro que a supriria endossou a empresa contratada. Se o produto não é fabricado com a qualidade esperada ou no tempo estabelecido, a ruptura com o dono da demanda é inevitável. Ele reforça dizendo que “a responsabilidade é muito grande de quem terceiriza”. O entrevistado mencionou ainda que o tempo é fator importantíssimo na terceirização/desverticalização. Segundo ele, uma das perguntas norteadoras a ser realizada é: “a empresa *CMO* tem capacidade de produção, mas é capaz de produzir no tempo necessário?”

O entrevistado JCF observou que tem dificuldade de enxergar a geografia como um elemento na origem da terceirização. Ele tem essa percepção, mas não é porque o movimento seja observado na Índia, China, etc... Na opinião do entrevistado “depende do que o contratante pede e aonde será usado o que está sendo pedindo”. Segundo ele, é absolutamente possível, por exemplo, “pedir muita coisa na China que não tenha necessidade de certificação FDA ou EMA. Ele observa que “pode não ser a melhor coisa do mundo, mas numa situação emergencial é extremamente importante”.

Segundo JCF, uma das questões que atrai a empresa em que atua é alcançar o maior número de pessoas em todos os países do globo. Para tanto, as estratégias adotadas são diferentes em países desenvolvidos quando comparados aos países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento é interessante para a empresa firmar parceria com institutos produtores no sentido de ganhar vantagens em volume e capacidade de produção. Dessa forma, segundo o entrevistado, a empresa consegue “praticar preços menores, ganhar margens mais curtas e atender mais gente”. O exemplo dado pelo entrevistado foi sobre a epidemia do vírus *H1N1*. Segundo ele, havia o conhecimento prévio de que a epidemia “explodiria” e, para suprir a demanda esperada, já existia uma rede de instituições produtoras parceiras definidas sob contrato para a produção da vacina em massa (“o volume de doses partiu do zero para bilhões em poucas semanas”, disse o entrevistado). Esses contratos geralmente fazem com que ocorra a divisão dos riscos relacionados ao negócio (segundo ele é um dos fatores norteadores para o fenômeno da desverticalização). Na opinião de JCF, algumas perguntas devem ser realizadas: “Qual o risco de você fazer sozinho um investimento para aumentar a capacidade de produção e o negócio não dar certo? Não seria melhor fazer um investimento parcial?”

O entrevistado relata ainda enxerga muitas indústrias farmacêuticas entrando nesse mercado de terceirização para não perder a competitividade. Na percepção dele o modelo tradicional da indústria farmacêutica – escala pequena (poucos produtos) com preço muito alto - encontra-se desgastado.

O entrevistado recomendou ainda que a negociação para o estabelecimento de um contrato de terceirização deva ser muito bem estabelecida (para não colocar em risco propriedade intelectual, qualidade, prazos, objetivos, etc...). Por fim, o entrevistado fez questão de pontuar que certos países estão fadados ao fracasso porque não têm o menor respeito com a propriedade intelectual. Segundo ele, esses países estão correndo sérios riscos. Na opinião dele, se eles não respeitam isso, estão cortando “a ponte para o futuro”. Ele enxerga essa questão acontecendo não só na indústria farmacêutica, como nas demais áreas. Na percepção dele, a China é um dos países que mais respeita os acordos de propriedade intelectual. São extremamente rigorosos em seguir o que está acordado. Ele complementa dizendo que “por isso eles se tornaram um dos grandes produtores do mundo”.

➤ **Entrevistado MO**

Com formação acadêmica em Marketing na Fundação Getulio Vargas e uma vasta experiência na indústria farmacêutica onde ocupou diversos cargos na área de produção no Brasil e no Exterior, o entrevistado está atuando a aproximadamente dois anos em uma grande empresa nacional da área de produção de biomedicamentos. Esta nova companhia de biotecnologia é resultado de uma *joint venture* entre quatro grandes laboratórios farmacêuticos nacionais. Atualmente o entrevistado ocupa o cargo de Gerente de Engenharia e Manutenção da empresa, que possui atualmente cerca de 50 funcionários, com expectativa de intenso crescimento nos próximos anos. A entrevista semi-estruturada foi conduzida por telefone, do Rio de Janeiro (o entrevistado estava em São Paulo), em Novembro de 2015.

Ao iniciar a entrevista, o entrevistado colocou que na visão dele a desverticalização nas atividades de produção de biomedicamentos está acontecendo sim, ainda restrita às empresas no exterior, porém ele acredita que possivelmente irá acontecer no Brasil. Ainda segundo MO, ele pontuou que observa a desverticalização ocorrendo principalmente nas atividades relacionadas ao escalonamento (*scale-up*)/produção dos lotes para ensaios clínicos de fase III.

Sobre as circunstâncias e os fatores que possam influenciar no fenômeno da desverticalização, ele acredita que os ganhos financeiros (custos) e a preocupação com a qualidade do produto diretamente motivam a ocorrência da terceirização e acarreta em ganhos indiretos para a empresa contratante. O entrevistado pontuou que no momento da seleção de uma *CMO*, os principais aspectos a serem considerados pela organização contratante na *CMO* prestadora de serviços devem ser o conhecimento (base) na tecnologia a ser utilizada, a experiência da empresa (vivência profissional) e o perfil da mesma.

De acordo com a percepção do entrevistado, “no Brasil, as regiões mais desenvolvidas do país (Sul e Sudeste) já vem usando a desverticalização há algum tempo”, porém ainda restrita às empresas farmoquímicas. Ele acredita que com a migração de grandes empresas para outras regiões do país o movimento de desverticalização também irá junto. Por fim, na visão dele a propriedade intelectual pode sim dificultar a prestação de serviços e deve ser motivo de preocupação no âmbito da contratação de empresas *CMOs* prestadoras de serviços.

➤ **Entrevistado LP**

O entrevistado LP atua na área de biotecnologia há mais de dez anos, sendo Mestre em Tecnologia de Produção de Imunobiológicos pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Atualmente exerce o cargo de chefe de gabinete da agência regulatória brasileira. A entrevista semi-estruturada foi conduzida por telefone, do Rio de Janeiro (o entrevistado estava em Brasília), em Dezembro de 2015.

O entrevistado iniciou a entrevista pontuando que enxerga tanto o fenômeno da desverticalização quanto o da desconcentração da produção (onde as empresas de uma determinada posição geográfica procuram outros locais para fabricarem seus produtos) acontecendo geralmente em regiões com capacidade produtiva disponível e necessidade de investimentos menores. Ele acrescentou ainda que fatores fiscais, tributários e logísticos de cada região impactam fortemente na escolha de um local para fabricação ou terceirização de produtos biofarmacêuticos.

Na percepção do entrevistado, durante a escolha de uma *CMO* deve ser considerada a capacidade de produção disponível na empresa e cobrado o certificado de boas práticas de fabricação (CBPF) para produção de biomedicamentos. Na visão dele, após a decisão estratégica geralmente tomada pela diretoria de terceirizar atividades de

produção, uma equipe técnica para participação na transferência da tecnologia de produção deve ser composta por profissionais qualificados em processos biotecnológicos com conhecimentos em engenharia de produção, qualidade e assuntos regulatórios de uma forma geral. O tamanho da equipe destinada à desverticalização pode não estar ligado ao tamanho das empresas envolvidas, mas sim à complexidade das atividades a serem terceirizadas.

Na opinião do entrevistado, o movimento de desverticalização acontece com mais frequência nas companhias de grande porte que têm maior potencial para investir, estabelecer e conduzir processos de terceirização, sobretudo quando considerado o elevado investimento necessário.

O entrevistado LP observou ainda não enxergar no Brasil uma tendência explícita à desverticalização. Ele pontuou que percebe a desconcentração da produção, onde as empresas globais escolhem locais estratégicos no Brasil para produção dos seus produtos. Porém, na visão dele para a ocorrência do fenômeno da desverticalização, o país precisa contar com empresas prestadoras de serviços capacitadas e detentoras de conhecimento tecnológico suficiente para reproduzir processos biológicos complexos.

➤ **Entrevistado MP**

O entrevistado MP é formado em Farmácia pela Universidade Federal Fluminense, com pós-graduação em Gestão da Saúde na mesma instituição e possui cerca de 20 anos de experiência na indústria farmacêutica. O entrevistado já atuou em diversos cargos e funções na indústria farmacêutica e atualmente exerce o cargo de Gerência de Novos Negócios Brasil em uma grande empresa transnacional do setor. A companhia onde atua está presente em cerca de 150 países e possui mais de 73.000 funcionários. No Brasil, a empresa mantém sua sede administrativa em São Paulo, e sua unidade industrial no bairro de Jacarepaguá, no Rio de Janeiro, contando com cerca de 1.400 colaboradores em todo o país. A entrevista semi-estruturada foi conduzida presencialmente em Del Castilho, Rio de Janeiro, em Outubro de 2015.

O entrevistado iniciou a entrevista pontuando que “a indústria farmacêutica em geral é uma indústria muito cara”. Ele acrescentou que um investimento mínimo (como por exemplo, para a expansão de uma fábrica) requer um volume financeiro muito alto (incluindo os tributos). O dilema, segundo o entrevistado, seria: para ganhar um incremento de capacidade de produção é melhor investir para expandir ou utilizar um

terceiro? Na sequência, o entrevistado colocou que “é muito comum também as empresas terceirizarem por conta de algo sazonal (pontual). Segundo ele, normalmente já existe um contrato de gaveta encaminhado com uma *CMO* parceira, capacitada (já conhecedora do processo) e de confiança”.

O entrevistado observou que na visão dele existem vários modelos de contratos ou parcerias. De acordo com ele, o contrato é fundamental e deve ser homologado pelo órgão de regulação do país. Normalmente, em um contrato de prestação de serviços, segundo ele a *CMO* compra o material (insumos e matéria prima), produz e depois do produto acabado, a análise de controle é feita em uma empresa contratada para liberação do produto. “Sai com o nome do contratante e pequenininho vai vir aonde o produto é fabricado ou fabricado por fulano e comercializado por ciclano”, diz o entrevistado.

Na percepção do entrevistado, o custo é o principal norteador da terceirização. Em seguida ele complementa observando que “não é só custo que está direcionando”. Na visão dele, a idoneidade da empresa é super importante (sobretudo para a qualidade do produto). Logo depois ele complementa: “idoneidade, reputação, confiabilidade e capacidade de administrar recursos”. Deu ainda o exemplo da empresa onde atua que prestou serviços a uma empresa (para a produção de quatro produtos) por um valor mais alto do que de outras empresas do mercado. O entrevistado ressaltou que, nesse caso, a empresa contratante fez a opção por conta da reputação e da confiabilidade da empresa onde ele atua.

De acordo com a percepção do entrevistado, existe uma procura global pela terceirização tanto na área de farmoquímicos quanto na área de biológicos. Porém, ele fez questão de ressaltar que o contexto farmoquímico é diferente do biológico. A indústria farmoquímica normalmente já compra a IFA (princípio ativo) pronto. Já a indústria de biomedicamentos geralmente produz todas as etapas internamente (o entrevistado citou o exemplo da empresa onde atua que produz colagenase).

Sobre a questão da propriedade intelectual, segundo o entrevistado “a primeira coisa que se deve fazer é estabelecer e amarrar um Contrato de Confidencialidade com responsabilidades claras”. É importante que todas as informações trocadas pelas empresas fiquem restritas entre elas. Ele complementa dizendo que é fundamental a criação de um grupo restrito (de projetos) para trabalhar exclusivamente com a transferência.

Segundo MP, é importante que as empresas contratantes sigam um procedimento sistemático para a seleção de uma *CMO*. O entrevistado descreve esse processo com as seguintes palavras: “Inicialmente as empresas contratantes abrem um processo de licitação (para terceirizar). Em seguida, elas passam as informações básicas para as empresas que participarão para que as empresas prestadoras possam cotar o serviço. Normalmente é feito um ranking (*top 3*) das empresas concorrentes para que daí possa sair a empresa vencedora. Essas *top 3* são auditadas minuciosamente pela contratante (principais norteadores custos e qualidade – busca-se aliar as duas coisas). Geralmente um contrato engloba toda parte financeira, parte de logística/fornecimento e parte de qualidade. Porém, isso pode ser contratado (e é melhor que seja) em partes (pacotes) diferentes. Se acontecer alguma coisa, não precisa mexer no contrato todo novamente (pode mexer, por exemplo, na parte da qualidade)”.

Para o entrevistado, no Brasil o fenômeno da desverticalização ainda não é tão comum, mas a questão está crescendo exponencialmente. Sobretudo, nesse momento de crise onde as indústrias estão procurando parceiros. Na percepção dele, na Europa o movimento é mais sólido e nos EUA ele tem uma visão apenas superficial. Ele complementa observando que no Brasil enxerga esse movimento acontecendo, mas para a área de farmoquímicos. Na percepção dele, de uma maneira geral a indústria brasileira tem capacidade disponível. Porém, ele complementou dizendo que “aqui no Brasil as coisas são muito morosas. Os processos são lentos. Para fazer uma transferência de registro, por exemplo, demora no mínimo 3 anos até a ANVISA liberar (aquisição ou licenciamento)”. O entrevistado ainda acrescentou dizendo: “No Brasil só é rápido a questão da terceirização restrita à área de distribuição e logística”.

Segundo o entrevistado, a empresa onde atua tanto presta quanto contrata serviços, sendo a parte de contratação maior do que a de prestação. Ele observa que a empresa onde trabalha é que qualifica seus fornecedores. De acordo com o entrevistado, a ANVISA cobra “apenas” o programa ou o planejamento de qualificação do fornecedor, sem, no entanto ter interesse em saber de qual fornecedora empresa está fazendo a compra. O entrevistado complementa pontuando que a ANVISA “só” quer que os produtos cumpram os requisitos de qualidade estabelecidos por ela. Segundo ele, a empresa onde atua tem pouquíssimos fornecedores qualificados (basicamente nos EUA e na Europa), o que encarece o produto. A política da empresa é baixar o preço através dos processos operacionais internos.

Quanto ao porte das empresas envolvidas em movimentos de desverticalização, na visão do entrevistado “tem de tudo”. Ele enxerga tanto o pequeno procurando o grande para terceirizar a fabricação, quanto o grande procurando outro grande quando é necessário. Quanto à geografia, o entrevistado percebe a Índia e China negociando princípios ativos (farmoquímicos) muito baratos (por conta da mão de obra barata). Ele complementa pontuando que a empresa onde atua comprou uma empresa de princípios ativos na China e a decisão foi não mexer nela. Segundo ele, a empresa já tem uma rede de parcerias e fornecedores estabelecidos por lá. Então a decisão “foi não fazer absolutamente nada por enquanto”.

Por fim, o entrevistado observou que enxerga a desverticalização acontecendo em várias modalidades e etapas na indústria farmacêutica. Ele citou os exemplos do licenciamento (“produto é meu, o registro é meu e um terceiro produz”), da distribuição (ligada à logística), do pós-marketing e dos contratos de terceirização envolvendo várias partes da empresa (mesclado).

➤ **Entrevistado RD**

O entrevistado RD é atualmente Vice-Presidente de PPP's (Parceria Público-Privada) e Assessor Técnico do Diretor Presidente de uma grande empresa nacional da área de medicamentos biológicos. Possui 22 anos de experiência na Indústria Farmacêutica com passagens por empresas nacionais e multinacionais, sendo responsável pelo desenvolvimento e lançamento de diversos medicamentos, e inventor de várias patentes, assim como autor de trabalhos científicos. É farmacêutico Industrial pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e especialista em indústria farmacêutica pela mesma instituição. Possui MBA Executivo Internacional pela Ohio University College of Business e MBA na Fundação Getúlio Vargas - FGV em Gestão Industrial. É atualmente Doutorando em Ciências na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. A Planta Industrial de Biotecnologia da empresa que atua permitirá a produção, pela primeira vez no país, do hormônio do crescimento humano (*somatropina*); do anticorpo monoclonal *transtuzumabe*, para o tratamento do câncer de mama e da proteína de fusão *etanercept*, para o combate à artrite reumatóide e psoríase. A entrevista semi-estruturada foi conduzida através aparelho de teleconferência do Rio de Janeiro (estando o entrevistado em São Paulo), em Novembro de 2015.

Ao iniciar a entrevista, o entrevistado comentou que na sua percepção a tendência à terceirização acontece sim, mas no sentido de complementaridade e não apenas de desverticalizar. Ainda segundo ele, o grande fator que impulsiona a desverticalização das atividades na produção de biomedicamentos é o capital.

Na sequência, o entrevistado pontuou que em nível mundial percebe uma tendência real à desverticalização, mas que no Brasil na visão dele “as empresas precisam primeiro aprender a verticalizar (fazer bem internamente considerando a tecnologia extremamente complexa) para então pensar em desverticalizar”

Na opinião do entrevistado, a tecnologia de produção de medicamentos biológicos (incluindo todas as etapas) é fabulosa. Na visão dele, exige capacitação “*strictu sensus*” (*lato sensus* é pouco), sendo que no Brasil existem pouquíssimos cursos de Biotecnologia. Sendo assim, ele enxerga o quadro como extremamente incipiente. O entrevistado complementou ainda dizendo que “faltou no Brasil por muitos anos uma política que impulsionasse a biotecnologia. Na farmoquímica aprendemos a produzir depois de anos, mas na biotecnológica ainda falta muito”.

Segundo ele, a empresa onde atua é o único laboratório privado no Brasil que tem planta certificação para produção de biofármacos. Ele revelou inclusive que a companhia está em via final de ensaios clínicos para produção de dois anticorpos monoclonais (eternecept e transtuzumabe).

Na visão do entrevistado, as empresas do tipo *CMO* estão na fronteira do conhecimento. Ele mencionou ainda que ao ouvir falar de empresas *CMOs*, pensa rapidamente na parte da produção dos lotes para Ensaios Clínicos de fase III. Ele imediatamente complementou, pontuando que a empresa em que atua produz internamente todos os lotes destinados aos ensaios clínicos porque tem planta certificada para tal. Sobre as questões de propriedade intelectual, o entrevistado julgou ser uma barreira, sobretudo em países como o Brasil, onde há uma inexperiência muito grande em relação ao tema de patentes. Ele acha que outra dificuldade pode ser em relação à ANVISA que precisará aprender a regular e fiscalizar as empresas *CMOs*.

Por fim, o entrevistado opinou que o Brasil precisa “turbinar” a produção de biossimilares (“aprender a fazer igual”) para depois então pensar em inovar em Biotecnologia (“fazer diferente”).

➤ **Entrevistado TM**

O entrevistado TM é formado e doutorado pela Medicine University (Montreal - Canadá), tendo se formado também pela Veterinary University (Tunísia). Atualmente o entrevistado, que possui mais de 20 anos de experiência na área, exerce o cargo de Diretor de Transferência Mundial por uma das empresas líderes mundiais na produção de vacinas e biofármacos. A entrevista semi-estruturada foi conduzida presencialmente em Manguinhos, Rio de Janeiro, em Outubro de 2015.

Ao iniciar a entrevista, o entrevistado pontuou que na percepção dele existe sim uma tendência a desverticalização de atividades de produção na indústria biofarmacêutica, desde que essas atividades não façam parte do *core business* da organização. Ele observa sobre a empresa em que atua: “no processamento final terceiriza-se, mas na produção da IFA é tudo realizado internamente”. Segundo ele, a empresa onde atua quase nunca recorre a uma *CMO* para os negócios principais da organização. Apenas para os produtos com menor valor.

Sobre as circunstâncias e os fatores a impulsionarem o movimento de desverticalização, ele cita alguns. Dentre os principais estão não ser um produto do *core business* da organização (nesse caso pode ser melhor recorrer a uma *CMO* do que fazer internamente) e custo (a empresa em que ele atua tem instalações para diluentes, mas mesmo assim recorre a *CMOs* por conta do custo de produção).

Para TM, a empresa contratante precisa ter “fixo na mente” que ao terceirizar a responsabilidade pela qualidade do produto final (e a reputação da marca) permanece sendo dela e não da *CMO*. Segundo ele, custo, tecnologia e qualidade são fatores avaliados no momento em que a empresa onde atua recorre à uma determinada *CMO*. Deve-se considerar também a capacidade da *CMO* em atender aos volumes e entregas (antes de entrar no negócio). Ele observa que depois de todas as avaliações realizadas, os técnicos da empresa em que atua vão até a *CMO* para checar a capacitação tecnológica da *CMO*.

Sobre o porte das empresas envolvidas com o fenômeno da desverticalização, o entrevistado comentou que “normalmente as pequenas companhias desenvolvem internamente, passam para uma grande empresa (*bigpharma*) na fase III dos ensaios clínicos por não terem capacidade interna para reproduzir e então ganham sobre os royalties das vendas do produto pela grande empresa.” Quanto à localização das empresas especializadas na prestação de serviços, o entrevistado opina que na Índia existem muitas *CMOs*, mas por questões de confiabilidade, a empresa em que atua não

trabalha com nenhuma delas. O entrevistado complementou ainda dizendo que não enxerga “muita coisa” disponível na Ásia (tem, mas não são muito utilizadas) e, que na percepção dele, está concentrado ainda nos EUA (primeiro) e na Europa (em segunda). Entretanto, ele observa que de fato o mercado indiano de biotecnologia está cada vez mais intenso.

Em relação à questão da propriedade intelectual (tecnologia dividida com a *CMO*) o entrevistado comentou que não é um problema para a empresa em que atua porque não ocorre a contratação de *CMOs* para produzir os produtos de maior valor agregado (IFAs). Logo, na percepção dele essa questão deixa de ser uma barreira. Por fim, ele complementa ainda dizendo que a empresa em que trabalha já possui duas ou três *CMOs* de confiança e preparadas para as etapas de processamento final em caso de necessidade.

APÊNDICE V

QUESTIONÁRIO DE SUPORTE - FASE III DO ESTUDO

PESQUISA SOBRE DESVERTICALIZAÇÃO NO SETOR DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS/BIOLÓGICOS					
<p>Este instrumento se destina ao desenvolvimento de Pesquisa de Doutorado no Programa de Engenharia de Produção da COPPE / Universidade Federal do Rio de Janeiro. O objetivo é estudar o Setor de Produção de Medicamentos Biotecnológicos em sua atual complexidade, em especial quanto ao seu movimento contemporâneo de desverticalização, onde diversas organizações têm transferido para outras empresas seus processos produtivos, por meio de terceirização/subcontratação.</p> <p>As questões centrais do estudo são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão buscando a desverticalização? • Quais atividades do ciclo de produção estão sendo transferidas ? • Quais as motivações de uma dada organização para desverticalizar? • Quais as regiões em que o fenômeno da desverticalização tem ocorrido com mais frequência ? • Qual a relação entre o porte (tamanho) da organização e o fenômeno da desverticalização ? <p>Agradeço a disponibilidade no preenchimento do documento e, em caso de interesse em outras informações, informo o meu contato: - Felipe Rodrigues (felipe.rodrigues@gpi.ufrj.br ou frdrigues@bio.fiocruz.br)</p>					
IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO					
<p>Sua identificação é opcional e pode ser utilizada em contato posterior para aprofundamento da pesquisa. Caso prefira não ser contatado, por favor, prossiga com o preenchimento das próximas seções.</p>					
Nome:					
Organização/Instituição:					
E-mail/Telefone:					
CARACTERIZAÇÃO DO RESPONDENTE E DA ORGANIZAÇÃO					
Q1 Função					
<input type="checkbox"/> Diretor		<input type="checkbox"/> Professor Universitário		<input type="checkbox"/> Outro, qual?	
<input type="checkbox"/> Gerente/Coordenador/Supervisor		<input type="checkbox"/> Estudante de pós-graduação			
Q2 Tempo de experiência no setor de produção de medicamentos biológicos/biotecnológicos					
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos		<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos		<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	
				<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	
				<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos	
Q3 Tempo na organização					
<input type="checkbox"/> 0 - 2 anos		<input type="checkbox"/> 3 - 5 anos		<input type="checkbox"/> 6 - 10 anos	
				<input type="checkbox"/> 11 - 20 anos	
				<input type="checkbox"/> Mais de 20 anos	
Q4 Número de empregados da organização					
<input type="checkbox"/> 0 - 49		<input type="checkbox"/> 50 - 99		<input type="checkbox"/> 100 - 499	
				<input type="checkbox"/> 500 - 999	
				<input type="checkbox"/> 1.000 - 9.999	
				<input type="checkbox"/> Mais de 10.000	
				<input type="checkbox"/> Não sei	
Q5 Tipo de organização					
<input type="checkbox"/> Pública			<input type="checkbox"/> Privada		<input type="checkbox"/> Mista
Q6 Principais negócios da organização [Numerar alternativas aplicáveis, em ordem de importância para a organização]					
<input type="checkbox"/> Produção		<input type="checkbox"/> P&D		<input type="checkbox"/> Controle de qualidade (CQ)	
<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos		<input type="checkbox"/> Estudos clínicos	
<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade (GQ)		<input type="checkbox"/> Fomento/financiamento		<input type="checkbox"/> Consultoria	
<input type="checkbox"/> Ensino		<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios (AR)		<input type="checkbox"/> Validação	
<input type="checkbox"/> Outro, qual?					
Q7 Receita bruta anual da organização					
<input type="checkbox"/> Até 1 milhão de reais		<input type="checkbox"/> Entre 1 e 50 milhões de reais		<input type="checkbox"/> Entre 51 e 500 milhões de reais	
<input type="checkbox"/> Entre 501 milhões e 1 bilhão de reais		<input type="checkbox"/> Entre 1 e 10 bilhões de reais		<input type="checkbox"/> Mais de 10 bilhões de reais	
<input type="checkbox"/> Não sei					
Q8 Operações (atividades) que a sua organização contrata/terceiriza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]					
<input type="checkbox"/> P&D		<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Controle de qualidade	
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos/clínicos		<input type="checkbox"/> Escalonamento de Processos – “Scale Up”		<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade	
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios		<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Produção de Ingrediente Farmacêutico Ativo	
<input type="checkbox"/> Processamento Final		<input type="checkbox"/> A organização não contrata/terceiriza		<input type="checkbox"/> Não sei	
<input type="checkbox"/> Outra, qual?					
Q9 Operações (atividades) que a sua organização realiza [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]					
<input type="checkbox"/> P&D		<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Controle de qualidade	
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos/clínicos		<input type="checkbox"/> Escalonamento de Processos – “ScaleUp”		<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade	
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios		<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos		<input type="checkbox"/> Produção de Ingrediente Farmacêutico Ativo	
<p>Pesquisa sobre Desverticalização no Setor de Medicamentos Biotecnológicos/Biológicos (RODRIGUES, 2014)</p>					

<input type="checkbox"/> Processamento Final	<input type="checkbox"/> Não sei	<input type="checkbox"/> Outra, qual?
Q10 Operações (atividades) que a organização é contratada/terceirista para realizar [Assinalar todas as alternativas aplicáveis]		
<input type="checkbox"/> P&D	<input type="checkbox"/> Análises clínicas de estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Controle de qualidade
<input type="checkbox"/> Estudos pré-clínicos/clínicos	<input type="checkbox"/> Escalonamento de Processos – “ScaleUp”	<input type="checkbox"/> Garantia da qualidade
<input type="checkbox"/> Assuntos regulatórios	<input type="checkbox"/> Produção de lotes para estudos clínicos	<input type="checkbox"/> Produção de Ingrediente Farmacêutico Ativo
<input type="checkbox"/> Processamento Final	<input type="checkbox"/> A organização não é contratada/terceirista	<input type="checkbox"/> Não sei
<input type="checkbox"/> Outra, qual?		
DESVERTICALIZAÇÃO NAS ORGANIZAÇÕES DO SETOR DE PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS		
		Concordo totalmente Concordo parcialmente Não sei Discordo parcialmente Discordo totalmente
Q11	As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão desverticalizando operações de escalonamento (“Scale-Up”) de processos e produção dos lotes para ensaios clínicos de Fase III	
Q12	As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão desverticalizando a produção de IFAs (Ingrediente Farmacêutico Ativo)	
Q13	As organizações produtoras de medicamentos biotecnológicos estão desverticalizando operações de processamento final	
MOTIVAÇÕES/BENEFÍCIOS ORGANIZACIONAIS IDENTIFICADOS NA TERCEIRIZAÇÃO DA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS		
		Concordo totalmente Concordo parcialmente Não sei Discordo parcialmente Discordo totalmente
Q14	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas quanto à <u>redução decustos</u> (1)	
Q15	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens na manutenção do foco <u>nas atividades principais</u> (2)	
Q16	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>velocidade de produção</u> (3)	
Q17	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens em relação ao <u>acesso às competências externas</u> (4)	
Q18	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>flexibilidade operacional</u> (5)	
Q19	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>qualidade</u> (melhorar nível de serviço)(6)	
Q20	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>pontualidade de entrega</u> (7)	
Q21	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em <u>incorporação de inovações</u> (8)	
Q22	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas quanto à <u>estratégia de longo prazo</u> (9)	
Q23	As organizações desverticalizam porque obtém vantagens competitivas em relação à <u>mitigação de riscos</u> (10)	
PORTE DAS EMPRESAS EM QUE O FENÔMENO DA DESVERTICALIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS É OBSERVADO		
		Concordo totalmente Concordo parcialmente Não sei Discordo parcialmente Discordo totalmente
Q24	As organizações de pequeno porte (0 a 100 funcionários) estão contratando serviços externos	
Q25	As organizações de pequeno porte (0 a 100 funcionários) estão ofertando serviços a outras organizações	
Q26	As organizações de médio porte (100 a 10000 funcionários) estão contratando serviços externos	
Q27	As organizações de médio porte (100 a 10000 funcionários) estão ofertando serviços a outras organizações	
Q28	As organizações de grande porte (acima de 10000 funcionários) estão contratando serviços externos	
Q29	As organizações de grande porte (acima de 10000 funcionários) estão ofertando serviços a outras organizações	
Pesquisa sobre Desverticalização no Setor de Medicamentos Biotecnológicos/Biológicos (RODRIGUES, 2014)		

REGIÕES EM QUE A DESVERTICALIZAÇÃO NA PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS OCORRE		Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Não sei	Discordo parcialmente	Discordo totalmente
Q30	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na América do Norte					
Q31	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na América Central					
Q32	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na América do Sul					
Q33	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na Europa					
Q34	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na Ásia (China, Japão, Malásia, Singapura, dentre outros)					
Q35	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na África					
Q36	O fenômeno da desverticalização na produção de medicamentos biotecnológicos ocorre na Oceania					

CAMPO PARA OBSERVAÇÕES:

APÊNDICE VI
TERMO DE CONSENTIMENTO DAS ENTREVISTAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, documento de identidade/matricula número _____, concordo em participar na qualidade de entrevistado, da pesquisa intitulada “Desverticalização das cadeias produtivas no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas *CMOs (Contract Manufacturing Organizations)*”, e autorizo os seus responsáveis a divulgarem o conteúdo da respectiva transcrição em documentos que tenham por finalidade contribuir para um incremento de gestão nas atividades e etapas relacionadas à produção de biomedicamentos.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 2015.

Assinatura do Entrevistado

APÊNDICE VII
DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS CMOS QUE ATUAM NO SETOR
BIOFARMACÊUTICO

Com o objetivo de fornecer uma espécie de guia de consulta aos interessados, as páginas a seguir apresentam de maneira sucinta algumas das principais companhias globais que atuam prestando serviços à indústria de produção de biomedicamentos ao redor do mundo, citando em alguns casos contratos ou acordos de terceirização estabelecidos por elas. As informações relacionadas a essas empresas foram extraídas no endereço eletrônico das próprias organizações e no Special Report (2011) – citado no item de Referências Bibliográficas.

✓ **AAI Pharma Services Corp.**

A *AAI Pharma Services* possui instalações localizadas estrategicamente em alguns pontos dos EUA. Baseada em Wilmington, a companhia fornece seus serviços para aproximadamente 300 empresas farmacêuticas e de biotecnologia. Com mais de 30 anos de experiência, a empresa tem dentre suas principais especialidades o desenvolvimento de formulações, os serviços de embalagem e produção de dorgas orais.

A empresa possui duas instalações e ambas são certificadas pelo EMA e pelo FDA. Uma está localizada na Carolina do Sul e produz medicamentos parenterais (incluindo proteínas, peptídeos e anticorpos monoclonais). A outra está localizada em Wilmington, Carolina do Norte, e apresenta como especialidade a fabricação de sólidos para administração oral. Seus produtos são fornecidos para ensaios clínicos e comercialização para diversas indústrias localizadas na Europa e nos EUA.

✓ **Abbot Laboratories**

A *Abbot Contract Manufacturing Services* presta serviços que contemplam uma linha completa de produção de IFAs, além de processamento final em diversas escalas e para variadas apresentações, tais como tabletes e cápsulas. A companhia oferece serviços de produção em dois continentes, com instalações baseadas em Michigan (EUA) com inauguração em 1999 e Sligo (Irlanda) desde 2003. Cada local possui características únicas que podem suportar as necessidades de seus clientes. A *Abbot*

possui mais de 120 anos de experiência atuando na produção e embalagem de produtos farmacêuticos.

A *Abbot Bioresearch Site*, localizado em Massachussets, é uma planta multi-propósito em GMP construída em 1995 dedicada ao desenvolvimento de processos biotecnológicos para a produção de IFAs. O *Bioresearch Center* tem sido parte fundamental da integração entre o desenvolvimento e a produção da empresa desde 1995, onde já foram desenvolvidos com sucesso mais de 20 produtos biológicos.

Além do *Bioresearch Center*, o grupo *Abbot* mantém em Porto Rico uma planta em GMP dedicada exclusivamente a produção em larga escala de biotecnológicos para fins comerciais. Essa instalação é equipada com os mais modernos equipamentos para produção do princípio ativo e processamento final das substâncias produzidas.

✓ **Aenova Groupe**

Com sede na Alemanha, a companhia oferece a seus clientes uma gama de serviços que vai desde o desenvolvimento até a embalagem e entrega de produtos farmacêuticos. A principal especialidade da *Aenova* é o desenvolvimento e a produção de sólidos orais nas suas mais variadas formas de dosagem.

A criação do grupo data de 2008, com a fusão de duas outras empresas de tamanho médio (*Dragenopharm e Swiss Caps*) e deste então a *Aenova* tornou-se um dos maiores fornecedores de serviços de produção no campo da saúde. O grupo gerou aproximadamente 250 milhões de euros em 2010 e emprega mais de 1500 funcionários em suas instalações na Alemanha, Suíça, Romênia, França e Estados Unidos (Miami).

De acordo com a companhia, o objetivo da empresa é usar a experiência e expertise em mercado para desenvolver produtos que atendam aos requerimentos regulatórios para determinados grupos alvo e para canais de vendas. A empresa inaugurou no final de 2011 uma fábrica em Titting (Alemanha) que ampliou significativamente sua capacidade de produção, que passou a ser de 12 bilhões de tabletes por ano. No local a companhia oferece a seus clientes a produção de granulados, tabletes e drágeas e soluções para embalagem final.

✓ **Aesica Pharmaceuticals**

Fundada em 2004, a *Aesica* é uma empresa de origem inglesa especializada na prestação de serviços de pesquisa & desenvolvimento, produção de IFAs e processamento final dos lotes produzidos. A *Aesica* possui seis instalações distribuídas

pela Europa e mais escritórios de venda espalhados pela América, Ásia e Europa. A visão da empresa é tornar-se a número em fornecimento de IFAs e produtos formulados para a indústria farmacêutica.

A *Aesica* tem mais de 30 anos de experiência em fabricação de medicamentos. As três aquisições de instalações de fabricação realizadas recentemente na Alemanha e na Itália demonstram a dedicação da companhia em reforçar sua oferta de serviços às empresas farmacêuticas e de biotecnologia ao redor do mundo.

Em resposta à demanda do mercado por um aumento de escala mais eficiente e rápido de áreas sem GMPs para instalações em GMP (necessárias para a conclusão dos ensaios clínicos), a *Aesica* incentiva seus clientes a usar serviços integrados que incluem etapas desde o desenvolvimento da formulação do produto até a produção da IFA em escala comercial. Segundo a empresa, a integração entre as equipes de desenvolvimento da formulação e da produção das IFAs é a chave para os ensaios pré-clínicos e clínicos ocorram de maneira eficiente e eficaz. Esse processo vai reduzir tempo, custos e simplificar às demandas por demais serviços terceirizados.

Durante o processo de melhorias na formulação, a *Aesica* fornece aos cientistas do desenvolvimento o acesso à materiais em áreas sem certificado BPF para avaliação da pré-formulação. Uma vez a etapa de busca de melhorias no processo estando concluída, a equipe de produção inicia a fabricação dos lotes para ensaios clínicos em área com certificado BPF. Todos os testes de estabilidade para a substância produzida são realizados na própria *Aesica*.

✓ **Alkermes PLC**

A *Alkermes plc* atua como uma empresa biofarmacêutica globalmente integrada, que aplica sua expertise e propriedades tecnológicas no desenvolvimento e produção de medicamentos voltados especificamente para doenças que acometem o sistema nervoso central (SNC), tais como esquizofrenia, depressão, vício e esclerose múltipla.

A empresa possui um portfólio de mais de 20 medicamentos produzidos comercialmente e uma carteira de *pipeline* voltada para o desenvolvimento de novas drogas contra as enfermidades acima. Suas fábricas estão distribuídas em quatro instalações: além da sede em Dublin na Irlanda, as demais estão localizadas em Massachusetts (EUA), Ohio (EUA) e outra na própria Irlanda (Athlone). A empresa possui cerca de 1200 funcionários ao redor do mundo, dentre os quais 450 localizados

na Irlanda. A planta de Athlone é a principal responsável pela fabricação de produtos das empresas que buscam serviços de terceirização.

Dentro da carteira comercial diversificada da *Alkermes*, existem atualmente cinco produtos comerciais chaves que funcionam como *drivers* para impulsionar o crescimento da empresa. Cada um destes produtos é único na abordagem às necessidades dos pacientes nas principais áreas de doenças.

Quadro 6: Áreas de atuação da Alkermes e status de aprovação das suas instalações

Disease	U.S. Approval	EU Approval
1. Multiple Sclerosis Complication	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Opioid Dependence, Alcohol Dependence	<input checked="" type="checkbox"/>	
3. Schizophrenia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Schizophrenia, Bipolar Disorder (U.S. only)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Type 2 Diabetes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Fonte: Special Report (2011)

Um dos grandes acordos realizados pela *Alkermes*, foi na ocasião de início de operação da planta de Althone (2011). No extenso e milionário contrato, firmado com uma das maiores empresas farmacêuticas do mundo, a *Alkermes* produzirá produtos acabados, esperando obter em receitas aproximadamente U\$ 20 milhões em 2016. A instalação de Althone foi concebida para produção de produtos próprios, elaboração de parcerias e, principalmente, prestação de serviços de produção.

✓ **Althea Technologies INC**

A *Althea Technologies* é uma empresa com sede em San Diego (EUA) especializada em prestar serviços para as grandes companhias farmacêuticas e de biotecnologia, com capacidade para atender desde o desenvolvimento tecnológico até a produção em escala industrial. As especialidades da companhia estão na produção de medicamentos em plantas com certificados de BPF, desenvolvimento analítico, produção de proteínas recombinantes, formulação e envase.

Em conjunto com as operações de produção, a empresa oferece o serviço de desenvolvimento de etapas de *upstream* e *downstream*, desenvolvimento de processos

analíticos, ajustes de ciclos de liofilização, testes de estabilidade, dentre outros serviços. Um das peculiaridades da plataforma da empresa é a utilização de uma tecnologia de formulação denominada *Crystalomics*. Esse procedimento oferece soluções de formulação para moléculas grandes que precisam ser liberadas em altas concentrações no sangue ou em formas de dosagem que proporcionem liberação prolongada.

Desde que foi fundada em 1998, a *Althea* já foi inspecionada algumas vezes pelo FDA. A empresa até o início de 2012 já havia produzido mais de 250 lotes de bancos de células, além de aproximadamente 150 lotes proteínas recombinantes e plasmídeos de DNA e mais de 900 lotes de envase e processamento final. Todos esses lotes foram produzidos em áreas certificadas em BPF, o que pode traduzir experiência, expertise, capacidade e flexibilidade para parceria de desenvolvimento e produção de medicamentos farmacêuticos e biotecnológicos.

Recentemente, a companhia inaugurou um terceiro sítio de instalação em San Diego para atender aos procedimentos de envase e embalagem para um novo produto enteral, além de suportar em termos de capacidade, o crescimento da demanda pela produção de medicamentos biotecnológicos.

✓ **Amatsi**

Formalmente conhecida como *CRID Pharm*, a *Amatsi* é uma empresa de origem francesa que possui em torno de 175 empregados distribuídos entre instalações na França e nos Estados Unidos. Em 2011, após fusão com a empresa *Avogadro*, suas vendas anuais atingiram valores próximos a 20 milhões de euros anuais, tendo como seus principais organizações farmacêuticas e de biotecnologia.

A *Amatsi* é uma empresa que presta serviços em múltiplas atividades de desenvolvimento e produção de medicamentos farmacêuticos e biotecnológicos. Dentre os principais serviços ofertados pela empresa está o desenvolvimento de métodos analíticos, análises de controle de qualidade (GLP/GMP), o fornecimento de produtos para ensaios clínicos (estéreis/não estéreis), embalagem, distribuição, estudos de estabilidade e suporte regulatório.

✓ **Aurobindo Pharma LTD**

Fundada em 1989, essa é uma companhia com sede na Índia especializada em prestar serviços na produção de medicamentos genéricos e ingredientes farmacêuticos ativos. As instalações de produção são todas aprovadas pelas principais agências

regulatórias do mundo (*FDA, MHRA, WHO, Health Canada, MCC South Africa e ANVISA Brasil*).

A empresa, uma das maiores da Índia com vendas em torno de 800 milhões de dólares, possui em seu portfólio uma ampla variedade de produtos distribuídos em seis campos principais – antibióticos, anti-retrovirais, neuro-científicos, gastroenterais, antialérgicos e antidiabéticos – suportados por estratégias de programas de desenvolvimento. A companhia possui mercado em mais de 125 países e desde 2010 criou a *AuroSource*, especializada em oferecer serviços customizados a indústrias biofarmacêuticas emergentes desde a pequena escala (desenvolvimento) até escala de produção para comercialização. A *AuroSource* fornece contratos de serviço para todas as atividades contempladas no ciclo de vida de um produto farmacêutico.

A *Auribondo* tem em sua totalidade 15 instalações especializadas na produção de IFAs e produtos finais, incluindo 10 aprovadas pelo FDA. Além disso, a companhia possui outros 750 cientistas distribuídos entre cinco instalações destinadas ao desenvolvimento de novos produtos, novas formas de dosagem e formulações.

✓ **AVID Bioservices INC**

A *AVID Bioservices INC* foi fundada em 2002 pela sua “empresa-mãe”, a *Peregrine Pharmaceuticals*, objetivando ser um “braço” de prestação de serviços de produção (CMO) à clientes da área farmacêutica e de biotecnologia. Baseada em Orange Country na Califórnia, a instalação produz lotes para comercialização desde 2005, além de possuir instalações aprovadas tanto pelo FDA, quanto pelo EMEA. A empresa é especializada no desenvolvimento de cultura de células de mamíferos, produção em áreas com certificado BPFs e comercialização de anticorpos monoclonais clínicos, proteínas recombinantes e enzimas.

O papel da *Avid*, que possui quase 15 anos de experiência na área, é dar todo suporte de instalações e mão de obra qualificada necessários para que as indústrias biofarmacêuticas avancem nos estágios de ensaios clínicos em uma perspectiva de atendimento às demandas para desenvolvimento, escalonamento e comercialização de produtos biológicos.

As principais características da *AVID* são as seguintes:

- Produtor de drogas biofarmacêuticas para utilização em estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e comercialização (larga escala);

- Inspeções regulatórias satisfatórias pelo FDA e pelas autoridades europeias (EMA);
- Equipe de gerenciamento dedicada aos projetos contratados;
- Conjunto completo de capacidades analíticas;

A proposta da empresa é que os serviços sejam prestados de forma integrada de acordo com o quadro de ofertas abaixo:

Tabela 26: Serviços oferecidos pela empresa AVID

Pesquisa para aumentar o desempenho de linhagens celulares;
Desenvolvimento dos processos de cultura celular e purificação do meio;
Caracterização de proteínas;
Melhorias nos processos, “scale-up” e validação;
Produção de lotes para ensaios clínicos e comercialização (em áreas com certificado de BPF);
Envases assépticos e embalagem dos bulks de IFA produzidos;
Desenvolvimento de ensaios analíticos;
Métodos de qualificação e validação;
Testes para liberação de Controle de Qualidade e Testes de Estabilidade;
Estratégias regulatórias e submissão;

Fonte: Endereço eletrônico da empresa (<http://www.avidbio.com> acessado em 23/06/2015)

A *AVID* possui contratos para prestação de serviços com diversas organizações de biotecnologia, entre elas as empresas *Halozyme Therapeutics* (desde 2005) e *Affitech A/S* (desde 2010) para fabricação em larga escala de anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes para ensaios clínicos e comercialização. Estes contratos foram estabelecidos para produção de lotes em larga escala, em áreas certificadas por BPFs, com prestação de serviços adicionais relacionados aos produtos obtidos (controle de qualidade, assuntos regulatórios, serviços de qualificação e validação, dentre outros).

✓ **Bayer AG**

A empresa *Bayer Pharmaceutical Manufacturing Services* (uma das ramificações do conglomerado farmacêutico *Bayer AG* com mais de 100 anos de existência) objetiva prover parcerias com outras companhias para fornecimento de produtos e serviços de produção diversificados de acordo com a expertise desenvolvida ao longo dos anos. As instalações da empresa estão localizadas em Shawnee (Kansas-EUA) e servem como centro de produção e distribuição de fármacos e biológicos para todos os clientes localizados na América do Norte e no mundo.

As duas principais instalações são chamadas de Shawnee I e Shawnee II. A primeira contempla laboratórios de controle & desenvolvimento, embalagem e área administrativa. Já a segunda, certificada pelo FDA e pela EMEA, é dedicada à produção com áreas controladas equipadas com filtros HEPA, sistemas de HVAC separados, sistema de WFI, dentre outras características de instalações voltadas à indústria farmacêutica.

Dentre os serviços prestados pela empresa, destacam-se os seguintes:

- Desenvolvimento – desenvolvimento de produtos, processos e métodos analíticos;
 - Ensaios Clínicos - Áreas certificadas para produção de lotes para ensaios clínicos (BPC)
 - Produção de IFAs – Áreas com certificação BPF para produção de OTCs, farmoquímicos, produtos veterinários, dentre outros.
 - Processamento Final – envase asséptico, liofilização e área de embalagem;
 - Análises de Controle – Métodos de controle, Testes de Estabilidade, dentre outros;
- ✓ **Baxter**

A *Baxter Biopharma Solutions* (BBS) é uma unidade de negócios da empresa americana *Baxter*, especializada na prestação de serviços para produção de biofarmacêuticos. O objetivo central da empresa é firmar contratos com organizações biofarmacêuticas para fornecimento de soluções estéreis, sistemas de liberação parenterais ou serviços de suporte customizados. A expectativa é utilizar a expertise técnica da organização adquirida em mais de 80 anos na área para superar os desafios com foco em produtos parenterais. Além de medicamentos parenterais, a BBS oferece um largo espectro de serviços que contempla desde a produção de pequenas moléculas farmoquímicas até vacinas, proteínas terapêuticas e anticorpos monoclonais.

Segundo informações da própria empresa (<http://www.baxterbiopharmasolutions.com> acessado em 22/06/2015), a BBB possui parcerias com organizações farmacêuticas dos mais diversos tamanhos nas mais variadas localizações geográficas. A empresa trabalha com a maioria das principais organizações farmacêuticas mundiais, além de possuir contrato para fornecimento de soluções parenterais para mais de 60 clientes.

A *Baxter* possui mais de 50 fábricas espalhadas pelo mundo, certificadas quanto às Boas Práticas de Fabricação, prontas para atender aos contratos de parcerias a serem estabelecidos com parceiros do campo biofarmacêutico.

✓ **Biomay AG**

Esta companhia baseada em Viena na Austria presta serviços relacionados à produção de vacinas para imunoterapias específicas e prevenção de doenças alérgicas. Fundada em 1984, a *Biomay* tem atuado fortemente no campo de alérgenos recombinantes em cooperação com a academia. Os candidatos a produtos da companhia são baseados nesses alérgenos e em ácidos nucleicos. Com um excelente perfil de segurança, os produtos têm apresentado um potencial profilático considerável.

A empresa presta serviços relacionados à construção de plasmídeos de DNA produzidos em sistemas microbiológicos. Os serviços prestados incluem a produção de bancos celulares, desenvolvimento e implantação de processos, produção em área certificada BPF, controle de qualidade, testes de estabilidade e suporte regulatório.

Dentre os acordos contratuais realizados pela empresa, destaca-se o realizado em 2010 com a *Boehringer Ingelheim RCVGmbH & Co. KG*, uma das líderes mundiais na produção de biofarmacêuticos. Através do acordo a *Biomay* receberá em seus *sites* a transferência de tecnologia para produção de plasmídeos de DNA. A partir desta etapa cada organização coordenará seus próprios serviços complementares no plasmídeo de DNA. O objetivo é utilizar esses plasmídeos para produção de biofarmacêuticos destinados desde os ensaios clínicos iniciais até a produção em escala comercial.

✓ **Boehringer Ingelheim GMBH**

A *Boehringer Ingelheim Corp* está entre as 20 maiores companhias farmacêuticas do mundo. Com sede em Ingelheim na Alemanha, a empresa atua com 145 filiais e possui mais de 42.000 empregados espalhados por 50 países. Fundada em 1885, a empresa é de propriedade familiar e atua na área de pesquisa, desenvolvimento, produção e comercialização de novos produtos com alto valor terapêutico, direcionados à medicina humana e veterinária.

A *Boehringer IngelheimGMBH* é um “braço” da *Boehringer Ingelheim Corp*, sendo uma das empresas líderes em prestação de serviços na produção de biofarmacêuticos. A organização oferece atividades em todo ciclo tecnológico de produtos, desde o desenvolvimento até as etapas produtivas em escala comercial. A

empresa é pioneira em biotecnologia industrial, contando com uma força de trabalho de mais de 2300 empregados distribuídos em suas instalações na Áustria (Viena), Alemanha (Biberach) e Estados Unidos (Califórnia). Os locais de produção em larga escala fabricam proteínas terapêuticas, proteínas de fusão, anticorpos monoclonais, plasmídeos de DNA, dentre outros biofarmacêuticos. A empresa tem ainda instalações completamente voltadas para o desenvolvimento e a produção de produtos biofarmacêuticos usando células de mamíferos e microrganismos de levedura como hospedeiros.

As instalações nos Estados Unidos e na Alemanha são especializadas na produção de medicamentos em cultura de células de mamíferos, apresentando rendimentos acima dos padrões internacionais, segundo dados da própria empresa (<http://www.boehringer-ingenelheim.com.br/> acessado em 22/06/2015). A fábrica localizada na Áustria oferece mecanismos de alta expressão em bactérias e leveduras através de sistemas próprios com alta produtividade. A empresa também tem expertise na produção de plasmídeos de DNA. Além disso, a companhia fornece para clientes internacionais genes terapêuticos e vacinas de DNA para ensaios clínicos em fases iniciais.

A estratégia de parceria com a *Boehringer Ingelheim GMBH* é indicada, segundo a própria empresa, aos clientes que visam acelerar o desenvolvimento de produtos biofarmacêuticos e minimizar os riscos de investimentos duvidosos. A estratégia da companhia para contratos de prestação de serviços incluem módulos flexíveis que cobrem desde as atividades de desenvolvimento de bancos celulares até o envase e processamento final de produtos acabados.

Na fermentação microbiana, a empresa utiliza tecnologias de ponta para produção, juntamente com procedimentos de extração e purificação de processos fermentativos em escalas que vão até 6.000 litros e capacidade total de cerca de 12.000 litros. Além de várias proteínas, interferon e fragmentos de anticorpos, a empresa também fabrica plasmídeos de DNA para terapia genética em escala comercial utilizando instalações em acordo com as normas de Boas Práticas de Fabricação.

Na cultura de células de mamíferos, a *Boehringer Ingelheim GMBH* é uma das principais fabricantes na Europa de proteínas terapêuticas e anticorpos monoclonais com capacidade total de aproximadamente 200.000 litros. A empresa tem instalações de desenvolvimento em conformidade com as exigências regulatórias, incluindo uma

planta piloto de 2.000 litros para produção de material para ensaios clínicos. A empresa oferece ainda toda cadeia de processos de engenharia genética para produtos terapêuticos incluindo envase e processamento final e registro nas agências regulatórias globais (a empresa tem medicamentos registrados nos órgãos regulatórios americanos, canadenses, europeus e japoneses).

A companhia tem formado muitas parcerias de sucesso a longo prazo no setor de produção de biofarmacêuticos com as maiores empresas do mundo na área. Em Março de 2011, a *Boehringer Ingelheim* adquiriu formalmente a fábrica da *Amgen Fremont*, Califórnia, voltada para o desenvolvimento e fabricação biofarmacêutica. O negócio envolveu instalações, aquisição de equipamentos físicos e a apropriação dos processos de fabricação realizados no local. A instalação emprega mais de 300 colaboradores alocados em laboratórios, áreas de produção e desenvolvimento de processos adequados à ensaios clínicos e fornecimento ao mercado. As empresas acordaram em não divulgar os detalhes financeiros da negociação. A *Boehringer Ingelheim* tem mais de dez anos fabricando produtos biofarmacêuticos sob de contrato para a *Amgen* e continuará a auxiliar a empresa na entrega de medicamentos seguros e eficazes para os pacientes em todo o mundo.

O portfólio fabricação da *Boehringer Ingelheim* como *CMO* inclui 16 biofármacos licenciados produzidos em instalações certificadas pelos mais variados órgãos regulatórios ao redor do mundo para fabricação de multi-produtos. O objetivo da empresa é permanecer como uma das líderes em fabricação de biofarmacêuticos sob contrato, com reputação de companhia com alto nível de excelência operacional, incluindo conhecimentos técnicos e tecnologias de última geração (<http://www.boehringer-ingelheim.com/> - consultado em 23/06/2015).

✓ **Ben Venue Laboratories**

Fundada em 1938, a empresa *Ben Venue* tem atuação em contratos para fabricação de produtos de alta complexidade, incluindo injetáveis estéreis para a indústria farmacêutica global. Em 1967, em um dos marcos dos históricos da companhia, a empresa, firmou contrato com o *National Cancer Institute* americano para produção de diversas formas de dosagem de muitos medicamentos direcionados ao combate ao câncer. Atualmente, a companhia que emprega cerca de 1300 funcionários, também tem produzido muitos medicamentos específicos contra a AIDS.

A divisão produtiva da *Ben Venue*, a *Bedford Laboratories*, tem sede em Ohio (EUA) sendo uma subsidiária da *Boehringer Ingelheim Corp.* A companhia fornece produtos injetáveis estéreis, além da possibilidade de desenvolvimento de novos produtos, tanto para os Estados Unidos quanto para o mercado internacional. A empresa produz medicamentos injetáveis e de inalação para grandes empresas farmacêuticas, como por exemplo, a *Pfizer e Johnson & Johnson*. A *Ben Venue* está planejando concentrar em *Bedford Laboratories* a produção maciça de medicamentos genéricos.

✓ **Cambridge Major Laboratories INC (CML)**

O CML é um das líderes no mercado de contrato de terceirizações e tem firmado diversas parcerias com a indústria farmacêutica e de biotecnologia. Essa empresa produz diversos produtos intermediários e IFAs, atuando desde o desenvolvimento até a produção em escala comercial.

Atuando como uma das maiores empresas na área no campo da química aplicada, a companhia tem dentre os seus principais valores a participação em projetos desafiadores e o atendimento aos prazos de entrega traçados. A CML possui alcance global através da operação de três instalações certificadas pelo FDA ou órgãos regulatórios correspondentes, localizadas na Europa e nos Estados Unidos, onde são produzidos mais do que uma dezena de produtos comerciais, dentre novas drogas, medicamentos genéricos e substâncias emergentes no campo da medicina. As atividades da empresa são voltadas para atender basicamente à cinco principais atividades:

- Fabricação de IFAs;
- Processos Químicos;
- Química dos Sólidos;
- Serviços Analíticos;
- Garantia de Qualidade;

Dentre vários acordos estabelecidos, destaca-se um realizado em meados de 2010, onde as empresas CML, *Avantium Pharma*, *Xcelience LLC*, e *Beckloff Associates* formaram um consórcio para atender com excelência às companhias farmacêuticas clientes, lançando então o *Playbook* de Produtos Químicos.

O *Playbook* foi formado para oferecer soluções completas na área e criar acordos comerciais dentro de uma intrincada rede de fornecedores. A lógica do negócio e a operação do consórcio foi estabelecida da seguinte maneira: a *Beckloff Associates*

oferece todo o suporte regulatório, a CML presta serviços de produção de IFAs em áreas certificadas pelos órgãos regulatórios, a *Avantium Pharma* oferece serviços de caracterização analítica dos compostos produzidos e a *Xcelience* oferece expertise no desenvolvimento de formulações.

✓ **Catalent Pharma Solutions**

Baseada em New Jersey (EUA), a empresa conta com aproximadamente 8000 empregados, distribuídos globalmente em um total de 24 instalações, com receita de aproximadamente US\$ 1,7 bilhões anuais.

A *Catalent Pharma* tem como objetivos centrais propostos a seus clientes, o desenvolvimento e lançamento acelerado de novas moléculas químicas ou biológicas no mercado, a melhoria nos níveis de desempenho em processos realizados e o fornecimento de produtos com confiabilidade e qualidade (<http://www.catalent.com>). Em meados de 2011, a empresa adquiriu a companhia *Aptuit LLC* por aproximadamente US\$ 410 milhões e se tornou uma das maiores prestadoras do mundo de serviços no campo de desenvolvimento e ensaios clínicos. Atualmente a companhia oferece serviços de desenvolvimento e produção para mais de 800 empresas ao redor do mundo.

Dentre diversos acordos na área de produção de biofarmacêuticos, destaca-se um de Setembro de 2011, ocasião em que a empresa firmou uma parceria com a *Toyobo Biologics INC* (TBI), considerada um dos maiores fornecedores de serviços de produção de biotecnológicos do Japão. Essa empresa utiliza tecnologia inovadora (denominada GPEx) para o desenvolvimento e a produção de novos medicamentos em linhagens de células de mamíferos, propiciando acelerar o tempo de lançamento no mercado em aproximadamente um terço do tempo original. Essa tecnologia é responsável pela produção de mais 200 tipos de anticorpos, além de mais de 60 diferentes proteínas recombinantes para distribuição e comercialização global. A TBI conta uma instalação certificada em BPF localizada em Shiga (Japão), onde opera com bioreatores em volumes entre 100 e 4000 litros.

✓ **Cedarburg Hauser Pharmaceuticals**

Esta empresa é especializada no fornecimento de serviços em desenvolvimento e produção de IFAs e biofarmacêuticos intermediários, procurando oferecer ao cliente os benefícios de se trabalhar simultaneamente com uma CRO e uma CMO. A *Cedarburg* pode auxiliar seus clientes desde o estágio inicial dos ensaios pré-clínicos até o

desenvolvimento e produção de produtos intermediários e IFAs, especializando-se na extração, isolamento e purificação, bem como na modificação sintética de produtos naturais.

O objetivo da empresa é que o desenvolvimento de processos químicos permita a produção com sucesso dos insumos farmacêuticos ativos necessários para ensaios de toxicidade, ensaios clínicos e produção comercial. A companhia possui ainda conhecimento e experiência na orientação dos clientes quanto ao processo de organização, preenchimento e submissão de solicitações de registros aos órgãos regulatórios responsáveis pelas liberações de novos medicamentos ou certificação de áreas para produção.

Em Março de 2009, a *Cedaburg* adquiriu a *Hauhser Pharmaceutical Services*, o que tornou a empresa umas das líderes no mercado das *CMOs*. O acordo ampliou a reputação e a capacidade de sinergia entre as empresas para oferta aos seus clientes de serviços estratégicos integrados e completos de produção de fármacos e biológicos em áreas certificadas em BPF. A *Cedarburg Pharmaceuticals Hauser* foi criada para oferecer aos clientes uma ampla gama de serviços farmacêuticos e biológicos para atender o desenvolvimento e a produção de acordo com as necessidades dos clientes.

A companhia oferece uma fábrica “turn-key” em conformidade com as exigências de BPF, além de profissionais experientes especializados em fornecer serviços de produção e analíticos customizados de acordo com o solicitado pelo cliente. Essa instalação, com mais de 70.000 metros quadrados, está baseada nos Estados Unidos e foi concebida para operar como planta multi-propósito. A planta dispõe de registro no FDA que inclui laboratórios de desenvolvimento, sítios para produção em escala comercial, laboratórios analíticos físico químicos e microbiológicos, locais para estocagem de amostras analíticas e de estabilidade, dentre outros espaços destinados à fármacos e biológicos (contemplando substâncias rigorosamente controladas).

✓ **Charles River Laboratories International Inc.**

Essa organização oferece produtos e serviços essenciais para diversas companhias farmacêuticas e biotecnológicas, agências governamentais e instituições acadêmicas espalhadas pelo mundo, que estejam interessadas em acelerar seus processos de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. A empresa *Charles River Laboratories International* conta com aproximadamente 8000 empregados em diversas instalações localizadas na Europa, Ásia e Estados Unidos, empenhados em

prover a seus clientes o que eles precisam para acelerar uma dada descoberta, avaliá-la através de ensaios clínicos e realizar a produção segura de novas terapias para pacientes que necessitam.

Dentre diversas parcerias estabelecidas, um dos marcos históricos da empresa é o acordo firmado com a empresa *Transposagen Biopharmaceuticals Inc*, baseada em Kentucky (EUA), para operação, distribuição e exploração comercial de um modelo exclusivo de murinos (camundongos) geneticamente modificados. Através desse acordo, a Charles River se tornou um fornecedor exclusivo de duas espécies de camundongos (*Transposagen's P53 e Bcrp Tgem Knockout Rat Models*) largamente utilizados em trabalhos de pesquisa e desenvolvimento.

A licença exclusiva para estas linhas de pesquisa de dois modelos se expandiu muito significativamente e tornou a *Charles River* uma das companhias líderes no fornecimento de novos modelos de camundongos geneticamente modificados – atualmente uma ferramenta emergente e importante para a descoberta, pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos - aos seus clientes das indústrias farmacêuticas, de biotecnologia, instituições acadêmicas e governamentais.

A empresa se destaca também no fornecimento de ovos de galinha do tipo SPF (Specific Pathogen-Free), ou seja, livres ovos livres de patógenos específicos. Esse modelo de ovo é tão indispensável para produção, controle de qualidade das vacinas e para exames laboratoriais na avaliação de algumas doenças. Esses ovos são obtidos de aves livres de patógenos específicos, mantidos em ambiente com sistemas de ar filtrado, pressão positiva e biossegurança. Existe uma listagem dos patógenos que devem estar isentos em ovos SPFs, que contempla patógenos como o vírus da Influenzae aviária, *Salmonella sp*, Leucose aviária, dentre outros. Fundada no ano de 1990, tendo pesquisa e desenvolvimento como seu foco principal, a *Divis* concentrou seus esforços no desenvolvimento de novos processos para a produção de IFAs e produtos intermediários no campo da indústria farmacêutica e de biotecnologia. Em pouco tempo, a *Divis* expandiu sua amplitude de operações para fornecer soluções completas em instalações “turn-key” para a indústria farmacêutica indiana, sobretudo na área de genéricos.

✓ **Concord Biotech Services**

A *Concord Biotech Ltd* é uma empresa indiana de biotecnologia que desenvolve e produz ingredientes farmacêuticos ativos através de processos de fermentação e também de síntese química. Fundada em meados do ano 2000, a *Concord* possui um

amplo portfólio de produtos e uma série de serviços oferecidos contemplando atividades de desenvolvimento e produção que atendem a diversos segmentos terapêuticos. Hoje, a *Concord* está presente em mais de 50 países do mundo, em mercados como América do Norte, Europa, Japão, América Central, América Latina, África, Austrália, Nova Zelândia, Ásia-Pacífica, dentre outros.

A *Concord* oferece serviços para pesquisa e fabricação em instalações de fermentação e de produção de moléculas semi-sintéticas. Segundo as características descritas pela própria empresa, a qualidade está na essência dos serviços prestados pela *Concord*, cujas instalações atendem às normas de BPF e são constantemente inspecionadas pelas agências reguladoras globais como FDA, EMA, PMDA, FDA local, dentre outros. Assim, a *Concord* tornou-se um importante “player” na oferta de serviços sob contratos para os gigantes globais na área no que se refere à melhoria das cepas produtivas, processos de biotransformação, produção de metabólitos secundários, dentre outros.

A empresa detém uma planta de produção localizada próxima à Ahmedabad (Índia) que ocupa aproximadamente 114.000 m². Esta planta industrial possui um grande número de bioreatores destinados aos processos fermentativos. Tanto a infraestrutura quanto as competências no desenvolvimento e fabricação de produtos biofarmacêuticos têm influenciado no estabelecimento de contratos de prestação de serviços com grandes empresas globais do setor. A empresa procura integrar conhecimentos em P&D, tecnologia, engenharia e assuntos regulatórios com o objetivo de fornecer aos clientes um alto nível de confiança e de vantagens competitivas ao longo de todo o ciclo de vida de um medicamento.

Atualmente, a empresa que conta com mais 500 colaboradores, comercializa produtos biofarmacêuticos de diferentes classes terapêuticas nas áreas de imunossuppressores, oncologia, antifúngicos, antibacterianos, anti-helmínticos (saúde animal) e biossimilares.

✓ **DCB - Development Center of Biotechnology (Taiwan)**

O *DCB* de Taiwan, fundado em 1984, é uma organização com base em subsídios governamentais. A missão do *DCB* é: acelerar o progresso da indústria biofarmacêutica de Taiwan; promover o desenvolvimento de tecnologias-chave, a cooperação, a industrialização e o treinamento da força de trabalho, em coordenação com as instituições governamentais, industriais e acadêmicas (DCB, 2016).

A sede e a Divisão de P&D estão localizadas no parque tecnológico da cidade de “*New Taipei*” e a Divisão de Promoção Industrial, em “*Nankang*”, cidades de Taiwan. A Divisão de P&D é composta por: Instituto de Biológicos, Instituto de Fármacos, Plataforma de Avaliação de Medicamentos, Laboratório de Pesquisa Exploratória e Planta Piloto. Os Institutos de Biológicos e de Fármacos têm por objetivo a pesquisa e o desenvolvimento de produtos biológicos, como pequenas moléculas e drogas de origem vegetal para o tratamento do câncer e de doenças infecciosas e autoimunes.

A Planta Piloto do *DCB* é uma área de produção de imunobiológicos que atende às recomendações atuais de GMP do ICH/FDA, da EMA e às diretrizes da OMS. Além disso, para atender às expectativas de terceirização de serviços para clientes da indústria biofarmacêutica e a requerimentos regulatórios de agências governamentais de vários países, o *DCB* se preparou para oferecer todos os serviços acoplados à proteção de propriedade intelectual.

A Planta Piloto do *DCB* produz, principalmente, proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais para serem avaliados como novos medicamentos para estudos clínicos de fases I e II. Os trabalhos de concepção e a construção da área piloto tiveram início em 2001 e foram finalizados em 2004. O “*Drug Master File*” (DMF) número 19164, referente ao primeiro lote piloto produzido na Planta Piloto do *DCB*, foi depositado no FDA em março de 2006, três meses após a certificação da Planta Piloto do *DCB* como área GMP (*DCB*, 2016).

O histórico do *DCB* mostra que foram assinados vários acordos de cooperação com grandes empresas relacionadas à área de biotecnologia, que ajudaram a estruturar as suas operações técnicas e industriais. Em 2007, esta instituição assinou um acordo de cooperação com a empresa *Boehringer Ingelheim*, da Alemanha; com isso, aumentou a sua visibilidade global e ajudou a atingir vários mercados. Também em 2007, fechou um acordo de cooperação técnica com a empresa *Crucell*, localizada na Holanda, para transferência da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais. Essas parcerias foram importantes para reduzir os riscos e as incertezas nos processos tecnológicos do *DCB* e, principalmente, para assegurar a viabilidade de operação dos bioreatores, implantação de plataformas de produção de anticorpos monoclonais e expressão de proteínas em células de inseto (*DCB*, 2013).

Em 2008, estabeleceu uma parceria com a *Merck*, da Alemanha, visando à criação de um Centro de Tecnologia em suas instalações. Este fato também contribuiu

para a abertura de novas possibilidades de cooperação internacional e possibilidade de oferta de serviços para empresas locais e mundiais (DCB, 2016).

O relacionamento com os clientes é realizado, de forma específica, de acordo com as características de cada um. Além disso, conforme descrito no sítio eletrônico do *DCB*, ocorre o compartilhamento de informações e projetos, de acordo com as necessidades dos clientes. Outra característica interessante é a existência de equipes de venda e pós-venda (assistência, após o lançamento do produto no mercado), que garantem uma atenção contínua aos clientes. Além disso, a venda e a apresentação dos serviços e produtos podem ser facilmente adquiridas pela “*Web*” e realizadas em parceria com as empresas que estão associadas ao *DCB* (DCB, 2016).

A área ocupada pela Planta Piloto do *DCB* está em torno de 1 600 m², equipada com sistemas de bioreatores com capacidade de 300 a 500 litros, próprios para o trabalho com células de mamíferos. Além disso, existem sistemas para execução de processos de colheita, purificação, sistemas GMP de limpeza, tudo isso em ambientes classe 10 000 e salas limpas com classificação 100 000, além de sistemas de controle e garantia da qualidade.

Os processos “*Upstream*” de fermentação bacteriana e de produção do “Insumo Farmacêutico Ativo” (IFA) são realizados por meio de parcerias com empresas locais, contendo certificação GMP. Nesse caso, as IFA provenientes da fermentação bacteriana são produzidas externamente e, para a realização da etapa de purificação, voltam para a Planta Piloto do *DCB*. Nesta, um modo de operação multi-propósito é adotado, permitindo o planejamento de operações e a manutenção de atividades que resultam em aumento da capacidade de produção de processos envolvendo cultura de células de mamíferos e de células bacterianas.

Quadro 7: Lista de serviços oferecidos pela planta do DCB

Fabricação em área GMP			
Cultivo de células de mamíferos, de 100 a 500 L.		Fermentação microbiana de 20 até 75 L.	
Desenvolvimento do processo			
Fermentação bacteriana (até 20 L).	Adaptação de Clones.	Otimização de meios de cultura.	Cultivo de células de mamíferos (de 20 até 100 L).
Cultivo de levedura (até 20 L).	Purificação de macromoléculas.	Escalonamento.	
Estudo de formulação			
Desenho racional de formulações.			
Estudo analítico			
Testes de matérias-primas.	Teste de carga biológica.	Teste de esterilidade.	Teste de potência.
Quantificação de insulina por ELISA (“ <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> ”).	IEF (“ <i>Isoelectric focusing</i> ”) com densitometria.	Eletroforese capilar.	SDS-PAGE (“ <i>Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis</i> ”) com densitometria.
Análise por HPLC (“ <i>High Performance Liquid Chromatography</i> ”). Fase Reversa e Troca iônica.	Análise de agregação de proteínas por HPLC e espalhamento de luz.	Teste de endotoxina.	Teste de micoplasma realizado por ELISA.
Teste de DNA residual.	Teste de HCP (“ <i>Host Cell Protein</i> ”) residual.	Composição de carboidratos.	Análise de estabilidade.
Caracterização de proteínas			
Análise por HPLC: Fase Reversa e troca iônica.	Espectrometria de massa.	Mapeamento de peptídeos.	Caracterização estrutural de carboidratos.
Caracterização estrutural de proteínas.			
Suporte regulatório			
Consultoria GMP.	Documentação IND / CMC.		

Fonte: Extraída de DCB, 2013

De acordo com o modelo de negócio do DCB, para que um alto padrão de serviços seja obtido na sua planta, a instituição fez parcerias fundamentais com grandes empresas da indústria biofarmacêutica, como: *Crucell*, *Boehringer Ingelheim* e *Merck*. O sítio eletrônico da empresa descreve que as parcerias com as empresas *Crucell* e a *Merck* foram importantes para dar suporte técnico à realização das plataformas de expressão de proteínas em células de mamíferos e produção de anticorpos monoclonais. Já a parceria com a empresa *Boehringer Ingelheim* foi importante para a obtenção de suporte operacional dos bioreatores e a produção de lotes em condições GMP (DCB, 2016).

✓ **Divis Laboratories LTD.**

Fundada no ano de 1990, tendo pesquisa e desenvolvimento como seu foco principal, a *Divis* concentrou seus esforços no desenvolvimento de novos processos para a produção de IFAs e produtos intermediários no campo da indústria farmacêutica e de

biotecnologia. Em pouco tempo, a *Divis* expandiu sua amplitude de operações para fornecer soluções completas em instalações “*turn-key*” para a indústria farmacêutica indiana, sobretudo na área de genéricos.

A *Divis* estabeleceu sua primeira instalação de produção em 1995, então com aproximadamente cinco anos de experiência, conhecimento e um histórico de prestação de serviços de “*turn-key*” e consultoria para diversas empresas do ramo. Atualmente, com quatro centros de pesquisa e desenvolvimento, sendo duas plantas piloto e outras duas grandes unidades de produção em larga escala, as instalações são todas concebidas de acordo com as BPFs e certificadas pelo FDA. A *Divis* firma parcerias geralmente para sínteses customizadas, desenvolvimento de processos e fabricação em larga escala do próprio produto descoberto pelo cliente.

A *Divis* oferece também um serviço de validação e aceitação completo dos processos, além dos testes analíticos necessários para geração de dados confiáveis a serem apresentados para as agências regulatórias (como por exemplo). A empresa possui também profissionais especializados no preparo de toda documentação necessária para as devidas submissões regulatórias.

Cada local tem como atividade principal a fabricação de IFAs ou produtos intermediários utilizados como genéricos, a síntese customizada de IFAs e produtos intermediários avançados destinados às descobertas das multinacionais *Big Pharmas*, um laboratório para fabricação de peptídeos, um laboratório para fabricação de nucleotídeos, além da produção de carotenóides e de ligantes quirais.

✓ **Dr. Reddy’s Laboratories Ltd.**

O *Dr. Reddy’s Laboratories* foi fundado no ano de 1984 em Hyderabad, na Índia, sendo uma empresa farmacêutica mundialmente integrada. A organização tem como missão fornecer medicamentos inovadores a preços acessíveis contribuindo para uma vida mais saudável (<http://www.drreddys.com> acessado em 23/06/2015). A empresa divide seus negócios em três nichos principais: Serviços de Produção de IFAs, Produção de Genéricos Globais e Produção de Produtos Patenteados. Dentro desses três nichos, o *Dr. Reddy* oferece um portfólio de produtos e serviços tais como produção de IFAs, serviços farmacêuticos customizados, produção de genéricos e biossimilares, formulações diferenciadas e desenvolvimento de novos medicamentos. Suas especialidades terapêuticas estão na produção de drogas voltadas para o sistema gastrointestinal, sistema cardiovascular, diabetes, oncologia, anti-infecciosos e pediatria.

Seus principais mercados são Índia, Estados Unidos, Rússia, Alemanha, Reino Unido, Venezuela, África do Sul e da Romênia.

Em maio de 2008, o *Dr. Reddy* do fechou um acordo em definitivo para adquirir uma parte da empresa farmacêutica *BASF*, especializada em prestação de serviços de produção por contrato e localizada em Shreveport, Luisiana (EUA). Este acordo foi financiado usando recursos do próprio *Dr. Reddy* e outras linhas de crédito compromissadas. O negócio envolve a fabricação de diversos genéricos para empresas que comercializam esses produtos na América. A aquisição incluiu a incorporação de uma relevante rede de negócios, herdou contratos de produção de medicamentos para diversos clientes, bem como os ativos da instalação de fabricação localizada em Shreveport. A instalação foi projetada para a fabricação de formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas e líquidas e já contava com cerca de 150 funcionários no momento do anúncio da aquisição com vasta experiência no cumprimento das exigências realizadas pelas autoridades reguladoras, incluindo FDA.

Em outro grande acordo realizado em Julho de 2011, o *Dr. Reddy's* e a *Fujifilm Corp.* assinaram um Memorando de Entendimento. As empresas firmaram uma parceria exclusiva para fornecimento de medicamentos genéricos ao mercado japonês e concordaram em estabelecer uma *joint venture* no Japão. A *joint venture* foi estabelecida com a *Fujifilm* tendo participação em 51% das ações e os outros 49% detidos pelo *Dr. Reddy*. O resultado dessa parceria é o desenvolvimento, fabricação e promoção da competitividade no campo de medicamentos genéricos de alta qualidade, usando a reputação construída pela *Fujifilm* através do seu negócio de filmes e fotografias, aliada à experiência do *Dr. Reddy* no mercado de tecnologias para produção de insumos farmacêuticos ativos e formulações acumulada ao longo dos vários anos fornecendo serviços e medicamentos aos mercados no mundo todo. A *joint venture* desenvolve produtos que atendam às necessidades específicas do mercado japonês, objetivando o fornecimento de medicamentos genéricos confiáveis e de alta qualidade, contribuindo para o crescimento do mercado de medicamentos genéricos.

✓ **Famar Health Care Services**

A empresa *Famar Health Care Services* é reconhecida como uma das principais fornecedoras de produtos e serviços voltados para a Saúde e Cuidados Pessoais. O objetivo central da organização é proporcionar vantagens competitivas para os clientes da indústria biofarmacêutica. A partir da aquisição de outra empresa farmacêutica

ocorrida em 2009, chamada *McNeil*, a *Famar* estabeleceu uma rede de locais de produção que inclui 11 instalações farmacêuticas, três centros de desenvolvimento, uma unidade de P&D no campo de saúde e beleza e três centros de distribuição. Essas instalações estão espalhadas por França, Grécia, Itália e Holanda, oferecendo uma ampla gama de serviços de desenvolvimento, produção, embalagem e logística para todas as formas de dosagem farmacêuticas.

O *portfolio* comercial da *Famar* inclui uma série de produtos. Dentre eles, medicamentos *OTC* (de venda livre), suplementos alimentares, produtos de beleza e saúde, antibióticos beta-lactâmicos, medicamentos controlados, etc... Estes são produzidos nas mais variadas formas, tais como sólidos e líquidos, estéreis ou liofilizados, dentre outros.

A organização firmou contrato de parcerias com diversas empresas. Dentre essas, destaca-se a parceria com a *Sanofi* firmada em Julho de 2011 para produção de sólidos estéreis, soluções oftalmológicas e sprays nasais em instalações certificadas pelo FDA e EMA. Outro marco importante foi a aquisição em 2007 de uma instalação do grupo *Abbot*, que permitiu o desenvolvimento de um centro de excelência em produtos estéreis e liofilizados.

✓ **Fujifilm Diosynth Biotechnologies Uk Ltd**

A *Fujifilm Diosynth Biotechnologies* é uma das principais organizações do mundo em prestação de serviços de produção de medicamentos sob contrato, utilizando instalações certificadas em BPF na área biotecnológica. O negócio compreende a antiga empresa *Diosynth* Biotecnologia com base em Research Triangle Park, nos Estados Unidos, e a *MSD Biologics UK Ltd.* (anteriormente *Avecia Biologics*), localizada em Billingham, Reino Unido. A *Fujifilm Diosynth* oferece uma extensa gama de processos de desenvolvimento e produção de drogas para atender às necessidades dos clientes em todas as fases do ciclo de vida de um produto biotecnológico, desde a expressão eficiente da proteína alvo, passando pela fabricação em áreas BPFs, procedimentos de validação e qualificação, até a produção comercial.

Ha diversos marcos e contratos firmados responsáveis pelo crescimento da empresa no campo da prestação de serviços na indústria farmacêutica e biotecnológica. Em Junho de 2011, por exemplo, a *Fujifilm Corp* e a *Mitsubishi Corp* estabeleceram um contrato de parceria para fabricação de produtos biofarmacêuticos. O interesse da *Mitsubishi* está na gestão dos negócios ao lado *Fujifilm*, em um esforço conjunto para

promover fortemente a expansão do negócio de prestação de serviços de produção na indústria biofarmacêutica. A *Fujifilm Diosynth Biotechnologies USA* e a *Fujifilm Diosynth Biotechnologies* estão entre as principais prestadoras de serviço de biofarmacêuticos, desde que a *Fujifilm* adquiriu a *Merck BioManufacturing Network* e suas instalações nos Estados Unidos e no Reino Unido em Abril de 2011 (detalhes financeiros não foram divulgados). No mesmo ano, a *Fujifilm* também investiu fortemente na compra de bioreatores e outros equipamentos do tipo “single-use”, tecnologia moderna e fundamental para instalações que oferecem serviços de fabricação de multi-produtos em escalas variáveis de volume. A intenção da *Fujifilm* é gerenciar os negócios dessas empresas aproveitando sua expertise em produção e gestão da qualidade, desenvolvidos ao longo de muitos anos no negócio de filmes fotográficos.

As companhias têm avançado no campo da biotecnologia que usa microbiologia e cultura de células de mamíferos para produção eficiente de proteínas terapêuticas e vacinas. As instalações são equipadas com áreas de desenvolvimento, extração e purificação, laboratórios analíticos e produção. Atualmente, a *Fujifilm Diosynth Biotechnologies* possui dentre suas principais características, a experiência com mais de 230 proteínas complexas, a produção comercial de cinco produtos licenciados, a operação em escalas de produção amplamente variáveis (de 100 a 5000L), operações flexíveis para atender as necessidades dos clientes, mais de 250 processos de desenvolvimento conduzidos por cientistas e engenheiros e as instalações certificadas por órgãos regulatórios de diversos países (*FDA, EMA, Health Canada, ANVISA, MHRA e PMDA*) (<http://www.fujifilmdiosynth.com> acessado em 23/06/2015).

✓ **Gallus Biopharmaceuticals LLC**

A *Gallus Biopharmaceuticals LLC* é uma companhia com aproximadamente 370 funcionários que oferece serviços em desenvolvimento e fabricação de produtos biotecnológicos (*CMO*), especializada na plataforma de cultivo de proteínas em células de mamíferos. A empresa conta com um alto nível de flexibilidade e recursos estratégicos direcionados às companhias que pretendem desenvolver e fabricar produtos biológicos, focando na qualidade e confiabilidade dos serviços prestados.

A *Gallus* opera uma fábrica, certificada pelo FDA, que era de propriedade da empresa *Jonhson&Johnson*. Essa instalação, que iniciou suas operações em 2010, tem capacidade para cultura de células de mamíferos e purificação de proteínas em perfusão em lotes produzidas em diversas condições de cultivo, incluindo fermentação em

batelada alimentada. A planta inclusive também sido constantemente expandida para oferecer serviços de desenvolvimento e ensaios clínicos. Essa instalação produz dois produtos biológicos para comercialização que são ditribuídos no mundo todo.

Sobre os acordos realizados, em Maio de 2011 a *Gallus* estabeleceu um contrato de colaboração com a empresa *Xcellerex Inc.* A aliança forneceu um rápido crescimento à *Gallus* que se beneficiou por um significativo aumento da capacidade de produção de biológicos, aproveitando as principais vantagens das instalações certificadas em BPF da *Xcellerex* e sua plataforma de produção. A colaboração estratégica ainda forneceu a *Gallus* vantagens de flexibilidade, escalonabilidade e eficiência no emprego de recursos que culminaram na expansão de seus negócios de prestação de serviços de produção. Esta parceria forneceu a *Xcellerex* o acesso sem precedentes a um quantitativo considerável de clientes para comercialização dos produtos em instalações de bio-produção aprovadas pelo FDA. O acordo também inclui a compra pela *Gallus* de diversos bioreatores de volumes variáveis (de 10L a 2000L) produzidos pela *Xcellerex*. Com a aquisição da *Laureate Biopharmaceuticals* em 2013, a *Gallus* ampliou ainda mais sua capacidade de ofertar serviços em suas instalações integradas localizadas em St.Louis, Missouri e Princeton, New Jersey.

Atualmente os principais serviços oferecidos pela empresa *Gallus* são os seguintes:

- Expertise no desenvolvimento e produção de proteínas terapêuticas;
- Desenvolvimento de processos biológicos;
- Desenvolvimento de métodos analíticos;
- Validação de processos;
- Instalações para produção de proteínas (escalas variáveis e com flexibilidade para atender às necessidades dos clientes);
- Garantia da Qualidade e Assuntos Regulatórios;
- Testes de estabilidade, criação de bancos de células e estocagem de produtos finais e intermediários;
- Formulação e envase asséptico (processamento final);

✓ **GlaxoSmithKline PLC**

A *GlaxoSmithKline* (GSK) foi originada a partir da fusão entre a *Glaxo Wellcome* e a *SmithKline Beecham* em 1999, unindo duas das maiores companhias

farmacêuticas mundiais, ambas com extensos conhecimentos nas áreas de ciência, tecnologia e saúde. A empresa é uma das farmacêuticas líderes mundiais, tendo ocupado a 6ª colocação no ranking global, com um faturamento de US\$ 33,7 bilhões em 2010, de acordo com dados apresentados pelo *IMS Health*. A companhia farmacêutica possui liderança de mercado em quatro das maiores áreas terapêuticas do mundo: anti-infecciosos, sistema nervoso central (SNC), respiratória e gastrointestinal/metabólica. Recentemente, sua presença na área de biotecnologia vem se expandindo de forma notável. Em relação à atuação da GSK no mercado de vacinas, por exemplo, em torno de 25% das utilizadas mundialmente são fornecidas pela companhia. Além disso, outras 25 vacinas encontram-se em estágio de desenvolvimento clínico, sendo muitas delas voltadas para países em desenvolvimento. A sede mundial da companhia está localizada no Reino Unido e a operacional nos Estados Unidos.

A *GlaxoSmithKline Manufacturing* é a área da empresa responsável pela produção global e pela rede de suprimentos. A empresa fabrica medicamentos e produtos para pacientes e clientes de todo mundo, através de mais de 2000 linhas de produção espalhadas em cerca de 80 fábricas. Um dos princípios da empresa é cumprir com todas as exigências de qualidade para atendimento aos requisitos de BPF. Os diversos órgãos regulatórios de mais de trinta países, incluindo o FDA, realizam em média mais de 100 minuciosas inspeções anualmente.

Já a *GlaxoSmithKline Contract Manufacturing Biopharmaceuticals* é uma unidade estratégica de negócios localizada dentro da área de “manufacturing” da companhia. Com diversas unidades de produção de bulk de IFAs espalhadas por Estados Unidos e Reino Unido, duas unidades de envase e processamento final (Reino Unido e Itália) e um laboratório central de testes analíticos (Reino Unido), a unidade tem a experiência, o *know-how* e os recursos corporativos para satisfazer todas as necessidades dos clientes em termos de confiança, custo-benefício, e qualidade nos contratos firmados para prestação de serviços de fabricação à indústria biofarmacêutica.

A *GSK Contract Manufacturing Biopharmaceuticals* oferece uma integrada e completa cadeia de suprimentos e soluções necessárias para apoiar projetos em todos os níveis, tais como, pesquisa e desenvolvimento em estágio inicial, ensaios clínicos, lançamento e fabricação de produtos em pequenos, médios e grandes volumes. A empresa tem instalações apropriadas e certificadas para fabricação de biofármacos, IFAs, produtos estéreis, sólidos, cefalosporinas, penicilinas, produtos respiratórios,

dentre outros. As principais características do negócio de prestação de serviços oferecidos pela empresa para atrair seus clientes são o baixo custo, o rápido “*scale-up*” para produção comercial, a produção de proteínas derivadas de células de mamíferos em escala superior à 5.000 litros e a formulação de *bulks* de IFAs.

Seguem listadas abaixo as principais atividades oferecidas pela *GSK Contract Manufacturing Biopharmaceuticals* (<http://www.gsk.com/en-gb/b2b/contract-manufacturing/> acessado em 24/06/2015):

- Companhia com flexibilidade para produção em pequena ou larga escala;
- Produção a custos interessantes em biorreatores de 75L até 5000L (*upstream*) em três instalações de produção contando com áreas de purificação integradas, porém independentes (*downstream*);
- Aproximadamente 15 anos de experiência transferindo e produzindo múltiplos produtos;
- Habilidade para trabalhar com diversos clientes, inclusive as maiores indústrias farmacêuticas do mundo;
- Estrutura adequada e métodos desenvolvidos para transferências de tecnologia;
- Equipe capacitada para e treinada para produção, análises de controle e liberação de medicamentos;
- Almoarifados certificados em BPF para controle e armazenagem de matérias primas e produtos finais;
- Laboratórios de controle de qualidade completos e bem equipados;
- Proteção da propriedade intelectual dos produtos;
- Lotes produzidos de maneira sustentável e com responsabilidade ambiental;

✓ **Hospira INC./One 2 One**

Esta empresa fornece produtos para mercados em todo mundo. A *Hospira Inc* foi criada em 2004 a partir de uma cisão da divisão de produtos hospitalares da *Abbott Laboratories* e listada publicamente na bolsa de valores de Nova York (NYSE) sob o símbolo "HSP". No mesmo ano de sua criação a empresa alcançou vendas anuais no montante de US\$ 2,6 bilhões. Em 2007, após aquisição da *Mayne Pharma Limited*, as vendas aumentaram em aproximadamente 30%, posicionando a empresa como líder global em medicamentos genéricos injetáveis. Já em 2009, com o estabelecimento de um contrato com a *Celltrion* para desenvolver e comercializar medicamentos biossimilares, a linha de produção dos medicamentos produzidos pela *Hospira* foi

ampliada significativamente, tornando-a uma das maiores do setor. Desde então, diversos contratos, acordos, parcerias e aquisições de empresas menores foram realizados pela *Hospira*.

Como líder mundial na especialidade de produção de medicamentos genéricos injetáveis, a *Hospira* oferece um dos mais extensos portfólios de genéricos e injetáveis oncológicos. A empresa é também provedora de serviços para as companhias farmacêuticas e de biotecnologia com foco no desenvolvimento de formulações, além de envase e processamento final de produtos farmacêuticos injetáveis. O amplo portfólio de produtos da *Hospira* é usado em hospitais, clínicas, na casa de pacientes (*homecare*), dentre outros locais de saúde.

Utilizando a expertise e as capacitações desenvolvidas na companhia, a *Hospira One 2 One* é uma das empresas líderes em contratos para fornecimento de serviços de produção de produtos parenterais. Esse fato deriva de quase 70 anos produzindo esse tipo de medicamento nas mais variadas formas de comercialização (frascos, seringas, etc). Essa expertise é um dos maiores atrativos da empresa para firmar parcerias com clientes da indústria farmacêutica e biotecnológica. O objetivo central da empresa é compartilhar, junto com seus clientes e parceiros, o lançamento de novos medicamentos no mercado e da produção eficiente em escala industrial para comercialização.

Através de nove instalações espalhadas pelo mundo, a *Hospira One 2 One* possui um gerenciamento que objetiva integrá-las completamente. Isso permite disponibilizar aos clientes da companhia capacidade e escalas variadas para que possam fabricar seus lotes em diferentes tamanhos. Globalmente, as instalações da empresa oferecem variadas possibilidades de desenvolvimento, lançamento de novos medicamentos, capacidades para produção em variadas escalas, dentre outros diversos serviços prestados. Dentre as atividades oferecidas estão a fabricação de lotes customizados por clientes, a produção em larga escala de moléculas biológicas, além de um vasto leque de produtos injetáveis, para pequenas e grandes moléculas.

A *One 2 One* produz mais de 25 diferentes moléculas biológicas (grandes moléculas) destinadas à clientes que lideram o mercado de biofarmacêuticos, incluindo 15 utilizados para comercialização. A empresa tem ainda experiência com mais de 25 sistemas de formulação dispersos, além de 11 produtos citotóxicos. A empresa enxerga que a comercialização bem sucedida tem início de dois a quatro anos antes que um produto seja lançado no mercado, cujo ciclo se inicia no momento de obtenção da

prova-de-conceito que ocorre geralmente após os estudos clínicos de fase II. A *One 2 One* fornece a seus parceiros orientação contínua sobre a seleção do local para fabricação de um dado produto, sua transferência de tecnologia e, por fim, a gestão da distribuição para a cadeia de frios.

✓ **Lonza Group LTD**

Fundada em 1897 e registrada sob as leis da Suíça, a *Lonza* é uma das companhias líderes no fornecimento de serviços e produtos à indústria farmacêutica e biotecnológica em todo o mundo. Com dezenas de instalações e escritórios espalhados pelo mundo inteiro, os produtos e serviços oferecidos pela empresa desde o início da década 80 incluem desde a pesquisa de acordo com a necessidade dos clientes até a fabricação em escala industrial para comercialização. As principais atividades da *Lonza* envolvem a produção e o suporte necessário para a fabricação de IFAs tanto para a indústria química quanto biotecnológica.

Os biofarmacêuticos são os principais direcionadores das atividades da companhia. A *Lonza* possui em seu quadro funcional capacitações que permitem a produção em larga escala de pequenas e grandes moléculas, peptídeos diversos, produtos para terapias celulares, detecção de endotoxinas, dentro de um nicho de bioprodutos com papel significativo no desenvolvimento de novos medicamentos e produtos voltados à saúde.

O sistema de expressão “*GS Gene*”, com propriedade e licenciamento da *Lonza*, é utilizado para a produção de proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais terapêuticos. Aproximadamente 100 empresas farmacêuticas e de biotecnologia, assim como mais de 75 laboratórios acadêmicos em todo o mundo, estão usando com sucesso esse Sistema de Expressão, estabelecido como padrão por esse tipo de indústria. As principais características do *GS Gene* são a sua velocidade de expressão e a facilidade de utilização. O alto rendimento do sistema nas linhagens de células produzidas proporciona uma grande vantagem em termos de custo de produção das proteínas terapêuticas. No mínimo cinco produtos foram aprovados utilizando o sistema *GS Gene*, incluindo o *Zenapax (Roche)* e o *Synagis (MedImmune)*. Outras centenas de linhagens celulares foram desenvolvidas utilizando esse sistema, sendo utilizadas para ensaios clínicos, otimização de processos produtivos e desenvolvimento de novos produtos. Internamente, a companhia é organizada em dois grandes segmentos de mercado:

Tabela 27: Divisão por área dos serviços oferecidos pela CMO Lonza

Ingredientes Especializados	Farmacêuticos e Biotecnológicos
Saúde: - Cuidados Pessoais - Nutrição - Higiene	Desenvolvimento Customizado
Agro Ingredientes	Produção Customizada
Tratamento de Águas	Soluções Biocientíficas
Soluções Industriais	
Proteção Ambiental	

Fonte: <http://www.lonza.com/custom-manufacturing/biological-manufacturing.aspx> acessado em 24/06/2015

As competências essenciais que sustentam esses segmentos são capacitações avançadas em produção e sistemas de controle da qualidade, expertise em assuntos regulatórios, conhecimento de mercado, assistência técnica estruturada para atendimento aos clientes e capacitações voltadas para o desenvolvimento de novos produtos e processos.

Tabela 28: Áreas de atuação da CMO Lonza

Áreas de Atuação			
Produção de IFAs	Proteínas Recombinantes	Vacinas	Síntese de DNA
Produtos Intermediários	Terapias Celulares	Peptídeos	Proteínas Aplicadas
Anticorpos Monoclonais	Terapias baseada em partículas virais	Oligonucleotídeos	Produção Customizada
Fragmentos de Anticorpos	Drogas Conjugadas	Química Fina	Produção Células Primárias Customizada

Fonte: <http://www.lonza.com> acessado em 24/06/2015

✓ Neuland

A *Neuland Laboratories Limited* foi criada há 30 anos e hoje é uma empresa de capital aberto com sede em Hyderabad, na Índia, mas com presença em outros 85 países. A organização é uma das principais produtoras de ingredientes farmacêuticos ativos no mundo (IFAs) e um importante fornecedor de serviços para a indústria farmacêutica. A *Neuland* oferece instalações de fabricação em consonância com as

normas regulatórias em todo o mundo para atendimentos aos seus clientes. Essas instalações são concebidas para que não ocorra o cruzamento das IFAs fabricadas com os produtos considerados acabados (pós-processamento final).

O negócio principal da empresa é a fabricação de IFAs para comercialização ou a produção de intermediários avançados destinados às fases finais dos ensaios clínicos para registro/comercialização em instalações certificadas. A *Neuland* atua também facilitando e acelerando o desenvolvimento de medicamentos (IFAs), utilizando para isso áreas certificadas em BPF. A competência principal da empresa está na realização de processos de desenvolvimento e fabricação de medicamentos seguindo as exigências regulatórias preconizadas, amparada por uma força de trabalho de mais de 1000 colaboradores. Outro ponto forte da empresa reside na sua capacidade em estabelecer parcerias com variadas empresas globais (são mais de 700 clientes espalhados em todo o mundo) para serviços em processos que vão desde as fases iniciais e percorrem todo o ciclo de vida dos medicamentos.

A *Neuland* possui duas instalações consideradas de classe mundial para fabricação de IFAs próximas à cidade de Hyderabad, capazes de lidar com reações complexas e perigosas. As instalações cumprem com todas as diretrizes e exigências das normas de BPF e são inspecionadas e aprovadas pelas principais agências reguladoras internacionais, tais como FDA, EMA, ANVISA, PMDA (Japão), TGA (Austrália) dentre outros.

A empresa possui também a expertise na fabricação de peptídeos sintéticos, que são produtos cada vez mais utilizados como agentes terapêuticos e para fins de diagnósticos, além de servirem como ferramentas para a compreensão de complexos processos biológicos e para a produção de anticorpos. Os serviços para síntese de peptídeos oferecidos pela *Neuland* incluem desde a produção em quantidades de miligramas até a escala de multi-quilogramas utilizando processos de síntese química padrão e estratégias para condensação dos segmentos peptídicos obtidos.

✓ **Panacea Biotec**

A *Panacea Biotec* é uma empresa biofarmacêutica indiana que busca parcerias estratégicas e colaborações com o objetivo de disponibilizar à população mundial produtos & serviços farmacêuticos em todo o globo com preços acessíveis. A missão da empresa é trabalhar em estreita colaboração com especialistas em tecnologia, instituições acadêmicas, centros de distribuição e parceiros de marketing, objetivando

alavancar forças complementares para contribuição no progresso dos cuidados de saúde e praticar preços acessíveis globalmente. A organização tem forte presença no mercado indiano atuando nas seguintes áreas terapêuticas específicas: diabetes, oncologia, nefrologia & transplante de órgãos, infecções gastrointestinais, analgésicos e vacinas pediátricas.

A *Panacea Biotec* tem atuado fortemente também como prestadora de serviços para desenvolvimento e produção de medicamentos, objetivando oferecer seus conhecimentos e experiência para a entrega com qualidade de produtos que satisfaçam aos clientes para este nicho de negócio. A empresa desenvolveu um variado portfólio que vem crescendo rapidamente e movimento milhões de dólares no negócio de prestações de serviço. O portfólio de serviços oferecidos pela companhia abrange uma gama completa de processos - desde a aquisição de matérias primas até a fabricação, desde o desenvolvimento até a embalagem de produtos.

A instalação que a companhia utiliza para produção de vacinas (atividades de formulação e envase), localizada em Baddi (Índia), está em conformidade com todas as normas de BPF. A planta inclusive está certificada por diversas agências regulatórias ao redor do mundo, incluindo o DCGI (Índia), FDA (EUA) e ANVISA (Brasil). A companhia possui expertise na fabricação de vacinas monovalentes e combinadas, incluindo vacinas bacterianas, virais e recombinantes. As instalações possuem duas linhas de produção principais: uma para o envase de vacinas injetáveis líquidas em seringas e outra para vacinas líquidas e liofilizadas em frascos de vidro. A empresa possui ainda uma unidade para formulação de vacinas em Delhi (Índia), pré-qualificada pela OMS, e outra para fabricação de biomedicamentos contra câncer em Navi Mumbai. As fábricas possuem uma capacidade de produção estimada em 250 milhões de doses anuais.

Abaixo seguem algumas das vantagens oferecidas empresa:

- Laboratório equipado para o desenvolvimento dedicado de produtos;
- Proteção dos direitos de propriedade intelectual do cliente;
- Agilidade nos processos de transferência de tecnologia de produtos para comercialização;
- Processos documentados, transparentes e rastreáveis;
- Instalações com profissionais experientes em Garantia da Qualidade;
- Expertise na produção de vacinas e produtos farmacêuticos;
- Preocupação com o atendimento aos prazos estabelecidos em contrato;

✓ **Paragon Bioservices INC**

Essa companhia com sede em Baltimore (EUA) iniciou seus negócios no ano de 1990, atuando tanto como *CRO* quanto *CMO*, cujos esforços são voltados prioritariamente para prestação de serviços para a indústria biofarmacêutica. As ofertas de atividades incluem desenvolvimento e validação de processos, *scale-up* de processos, produção de biofarmacêuticos e ensaios clínicos de fases I/II. Como fornecedora de serviços, a *Paragon* está posicionada para capitalizar as tendências da indústria biofarmacêutica, com áreas em conformidade com as BPLs e BPFs, oferecendo os registros de todos os lotes produzidos, assim como seus certificados de análise emitidos pelo Controle de Qualidade.

As instalações da empresa incluem um laboratório voltado para a pesquisa e o desenvolvimento de produtos e processos, assim como uma planta industrial para produção de lotes em larga escala. As instalações também incluem almoxarifado para matérias prima, laboratórios de controle de qualidade e escritórios administrativos.

Os serviços prestados normalmente têm como clientes outras companhias, além de agências governamentais envolvidos no desenvolvimento e produção de bancos de células, proteínas terapêuticas, anticorpos monoclonais, vacinas e células-tronco. A empresa fornece soluções com base em biotecnologia para diversas áreas, tais como, saúde humana, saúde animal, alimentos e aplicações industriais.

No final de 2010, a empresa estabeleceu um contrato de U\$ 4,99 milhões para auxiliar o Instituto de Pesquisas Médicas do exército americano no que diz respeito ao combate de doenças infecciosas, utilizando sua expertise no desenvolvimento de vacinas. Um dos projetos envolve o desenvolvimento e escalonamento de produção para uma vacina do tipo VLP contra o vírus Ebola para ensaios clínicos de avaliação de segurança, potência e eficácia (<http://www.paragonbioservices.com> acessado em 24/06/2015).

✓ **Patheon INC**

Com mais de 4000 colaboradores, a companhia oferece serviços destinados à indústria farmacêutica e de biotecnologia, com diversas instalações distribuídas pela América do Norte e Europa. Com três instalações localizadas nos Estados Unidos, três no Canadá e quatro na Europa (duas na Itália, uma na França e uma no Reino Unido), a

Patheon tem sua base na Carolina do Norte e pode oferecer aos seus clientes serviços em consonância com as exigências internacionais.

As capacitações da *Patheon* para desenvolvimento e produção englobam a prescrição de produtos sólidos, semi-sólidos e líquidos. Além disso, a empresa também é capacitada para atuar com produtos de alto potencial imunogênico, cefalosporinas, substâncias controladas ou de liberação sustentada, além de etapas de produção asséptica como envase e liofilização.

Fundada em 1974, com ações na bolsa publicadas em 1993, a empresa tem suas atividades totalmente voltadas ao *outsourcing* (terceirização). A *Patheon* presta atualmente serviços para mais de 300 clientes entre companhias farmacêuticas e de biotecnologia, muitas delas com liderança no mercado.

A *Patheon* fornece contratos totalmente integrados de produção e desenvolvimento, inclusive para clientes que buscam o desenvolvimento precoce através de lotes produzidos em altos volumes e embalagem. Dentre esses clientes encontra-se, por exemplo, a *Merck*, que utiliza os serviços e projetos prestados pela *Patheon* provenientes de oito instalações espalhadas pelo mundo. Outro exemplo é a *Orixegen*, uma empresa biofarmacêutica, especializada em produtos contra a obesidade. Através de um acordo contratual, a *Patheon* passou a produzir para a *Orixegen* um medicamento chamado *Contrave*, utilizado para obesidade e destinado à ensaios clínicos de fase III.

✓ **Pfizer INC / Pfizer Centresource (PCS)**

A *PCS* é uma importante fabricante de produtos com base em esteróides desde 1949. Através da experiência adquirida nessa área, a empresa então se estabeleceu como prestadora de serviços de produção que oferece uma variedade de atividades em consonância com as exigências regulatórias, incluindo as Boas Práticas de Fabricação.

A *PCS* é uma unidade operacional estratégica dentro da *Pfizer Inc*, uma das maiores companhias biofarmacêuticas do mundo e com larga experiência na produção de IFAs dos mais variados tipos. A *PCS*, se aproveitando da reputação, do *know-how* e das capacitações oferecidas pela *Pfizer Global Manufacturing* (*PGM* - “braço” produtivo da *Pfizer Inc*), também tem seu foco direcionado ao mercado de IFAs, intermediários produzidos através da química fina e processamento final. O fato de a *PCS* poder utilizar as instalações e a experiência da *PGM* na prestação de serviços é considerado pela própria empresa um diferencial competitivo para as demais *CMOs* da

área. Estes serviços são acompanhados de um rigoroso controle analítico e de suporte regulatório. A *Pfizer Global Manufacturing* opera em 78 plantas, distribuídas ao redor do mundo, com uma força de trabalho estimada em aproximadamente 33.000 colaboradores.

De acordo com a própria companhia, a *PCS* oferece aos seus clientes serviços consistentes e confiáveis, tanto em escala de desenvolvimento quanto em escala comercial, de produção de sólidos de alta potência, injetáveis estéreis, processos de liofilização complexos, fermentações customizadas, melhoria nas condições de bioprocessos, dentre outros, desenvolvidos e/ou produzidos em instalações certificadas (<http://www.pfizercentresource.com> acessado em 24/06/2015).

✓ **Piramal Healthcare LTD**

Tida como uma unidade de negócios do grupo indiano Piramal, a *Piramal Healthcare* é uma empresa mundialmente integrada que oferece soluções voltadas ao mercado biomédico. Recentemente, a *Piramal Healthcare* foi classificada como a quarta maior empresa Indiana do setor, oferecendo produtos e serviços para diversas classes terapêuticas. Consolidada também como provedora de serviços sob encomenda, a empresa possui ativos espalhados por América do Norte, Europa e Ásia e tem gerado nos anos recentes, receitas de aproximadamente U\$\$ 700 milhões. A companhia possui instalações certificadas estrategicamente localizadas em diversas partes do mundo, privilegiando segundo a própria empresa, a produção e comercialização de medicamentos a preços acessíveis.

A planta de Hyderabad da *Piramal Healthcare* tem certificação do FDA na totalidade de suas instalações, além de também estar acreditada e aprovada pela MCA do Reino Unido, TGA da Austrália e autoridades regulatórias européias e canadenses. A unidade da *Piramal Healthcare* que presta serviços do desenvolvimento à produção para comercialização por contrato, contemplando etapas do ciclo de vida completo de produtos biofarmacêuticos, é chamada de *Pharma Solutions* (PPS).

✓ **Recipharm AB**

Uma das companhias de destaque na prestação de serviços de desenvolvimento e produção sob contrato, a *Recipharm* tem sua sede próximo à Estocolmo, Suécia, e conta com aproximadamente 2.000 funcionários. A *Recipharm* opera 12 instalações de desenvolvimento e produção localizadas na Suécia, França, Reino Unido, Espanha e

Alemanha. A empresa é considerada uma das “*top pharms*” européias no desenvolvimento e produção de medicamentos sob contrato.

Os serviços de produção da empresa fabricam centenas de medicamentos, nas mais variadas formas de dosagem, tais como sólidos, semi-sólidos, estéreis (líquidos e liofilizados), antibióticos beta-lactâmicos, hormônios, pó seco para inalação, líquidos orais e granulados. Nos anos recentes, as vendas da empresa têm estado próximas de US\$ 2,2 bilhões.

No que diz respeito aos serviços de desenvolvimento, a empresa oferece uma gama variada de atividades, tais como, preparo de formulações, testes de estabilidade, desenvolvimento de embalagens e matérias primas, suporte para estudos clínicos, desenvolvimento de métodos analíticos, dentre outros. Fundada em 1995, a companhia tem crescido de maneira orgânica e também através de aquisições (como por exemplo instalações adquiridas de *Pfizer, Astrazeneca e Solvay*).

A *Recipharm Cobra Biologics* é uma a divisão interna da empresa que opera como especialista na produção e desenvolvimento de anticópos monoloniais, proteínas recombinantes terapêuticas, vacinas recombinantes, vírus e produtos celulares para estudos clínicos de fases I, II e III, além de todo o suporte analítico e de assuntos regulatórios necessários. A divisão possui duas fábricas certificadas em BPF, localizadas na Suécia e no Reino Unido, com serviços oferecidos que incluem o desenvolvimento de linhagens de células, desenvolvimento analítico e de processos, produção de IFAs comerciais, atividades de processamento final (formulação, envase, liofilização e embalagem) e produção de lotes para ensaios clínicos. A empresa já firmou diversos acordos por contrato, como por exemplo, com a companhia *KAHR Medical Ltd* para desenvolvimento e ensaios clínicos de drogas contra o câncer e doenças auto imunes.

✓ **Roche / Cordem Pharma Colorado**

O grupo *Roche*, com sede na Basiléia (Suíça), é uma das líderes em pesquisas voltadas para a saúde, tendo uma expressiva participação na área de produtos farmacêuticos e diagnósticos. É considerada também uma das três maiores entidades de biotecnologia do mundo, com medicamentos diferenciados nos campos da oncologia, virologia, inflamação, metabolismo e sistema nervoso central. Além disso, a empresa é muito conceituada na área de diagnósticos *in-vitro* contra diversas patologias, e pioneira no tratamento da diabetes. O grupo *Roche* possui mais de 80.000 funcionários

e tem receitas anuais de aproximadamente 50 bilhões de francos suíços. A *Genentech*, por exemplo, com sede nos Estados Unidos, é membro do grupo *Roche* e uma das maiores companhias de Biotecnologia do mundo. A *Roche* também possui a maior parte das ações da *Chugai Pharmaceutical Co.* uma das maiores indústrias farmacêuticas do Japão.

A *Roche* passou a oferecer mais fortemente seus serviços de produção sob contrato a partir de um acordo firmado com o *International Chemical Investors Group (ICIG)*. Em meados de 2011, a empresa negociou com a *ICIG* sua unidade de negócios (*Roche Colorado Corp*) especializada na produção e desenvolvimento de pequenas moléculas. O negócio incluiu uma planta industrial localizada em Boulder (Colorado) com cerca de 270 colaboradores. Desde então, a *ICIG* está operando a planta que foi renomeada de *Cordem Pharma Colorado* e passou a fazer parte do grupo *Cordem Pharma Inc.*, possuindo atualmente outras oito instalações localizadas na Europa e nos Estados Unidos e certificadas por órgãos regulatórios de diversos países. Com o acordo, a *Cordem Pharma Colorado* passou a suprir necessidades de produção da *Roche* com um diversificado número de ingredientes farmacêuticos.

As instalações localizadas em Boulder possuem capacidade tanto para a produção de pequenas e complexas moléculas químico-sintéticas, quanto para compostos de alta potência biológica. As plantas industriais oferecem também toda estrutura de suporte de controle analítico e de assuntos regulatórios necessários para o desenvolvimento, lançamento e produção comercial de novos medicamentos. A fábrica é utilizada para prestação de serviços desde a escala primária de desenvolvimento até a escala de produção comercial

✓ **Royal DSM NV**

A *Royal DSM* é uma empresa baseada em ciência com foco em saúde, nutrição e materiais variados. A empresa possui aproximadamente 23.000 empregados e tem vendas anuais de aproximadamente 10 bilhões de euros. A *DSM Pharmaceutical Products (DPP)* é a unidade mundial de negócios da *Royal DSM* responsável por oferecer serviços de produção customizados em áreas certificadas BPF. A empresa atua em todas as facetas da indústria farmacêutica, incluindo desenvolvimento e produção de IFAs de pequenas moléculas químico-sintéticas e produtos intermediários, envase e processamento final de medicamentos parenterais e sólidos, produção em larga escala de grandes moléculas de cunho biotecnológico, suporte para controle analítico e registro

de produtos, dentre outras atividades. Além desses, a DPP provêm serviços de produção de biológicos completos, contando com instalações apropriadas e profissionais capacitados para desempenhar atividades de forma a reduzir custos, mimetizar riscos e encurtar os tempos de distribuição ao mercado.

Em maio de 2010, a *DSM Biologics* - uma unidade global de negócios da *DSM Pharmaceutical Products* (DPP) - anunciou um acordo de parceria com o governo australiano para desenvolver, construir e operar a primeira planta industrial biofarmacêutica baseada em cultura de células de mamíferos da Austrália. Essa fábrica fica baseada em Brisbane. Através desse negócio, o governo australiano (estado de Queensland) arcou com toda a despesa de construção da instalação, enquanto a DSM forneceu toda expertise e conhecimento no design e *set up* da fábrica para produtos biotecnológicos. A indústria de biotecnologia australiana está em rápido crescimento, com mais de 400 companhias engajadas em atividades de desenvolvimento, além de um mercado de atividades de *outsourcing* estimado em mais 60 milhões de dólares australianos.

Outro exemplo de contrato firmado pela *DSM* foi com a empresa *NKT Therapeutics* em meados de 2011. Nesse termo, a *DSM* fica responsável pelo desenvolvimento de terapias baseadas na produção em áreas certificadas em BPF de células do sistema imunológico denominadas *Natural Killer T* (NKT). As NKTs secretam altos níveis de citocinas específicas que estimulam o sistema imune a eliminar patógenos de origem virais e bacterianos. Essas terapias são usadas para tratar asma, câncer, doenças infecciosas, doenças autoimunes, dermatites, dentre outras patologias.

✓ **Therapure Biopharma INC**

A *Therapure Biopharma INC* é uma companhia biofarmacêutica integrada que desenvolve, produz, purifica e embala proteínas terapêuticas. A planta da organização responsável pela prestação de serviços de desenvolvimento e produção possui cerca de 12.000 m² (130.000 ft²) e está localizada no Canadá, incluindo áreas certificadas para produção, pesquisa, laboratórios de controle de qualidade e almoxarifado em BPF. A instalação foi concebida em conformidade com as normas estabelecidas pelos órgãos regulatórios *FDA*, *EMEA*, *MHRA* e *Health Canadá* para manipulações assépticas e produção/purificação de proteínas.

Segundo a própria empresa, a *Therapure* possui capacitações que a permitem oferecer os seguintes serviços:

- Transferência de tecnologias e desenvolvimento de processos;
- Desenvolvimento e controle analíticos;
- *Scale-up* e produção industrial em áreas certificadas em BPF;
- Envase, liofilização e processamento final;
- Serviços de suporte (Validação, Almoxarifado, Assuntos Regulatórios, dentre outros);

Dentre os diversos contratos realizados pela empresa, pode-se citar um para prestação de serviços de envase e processamento final para a *OPK Biotech*, uma companhia de biotecnologia localizada em Cambridge, Massachussets (EUA) que desenvolve um produto terapêutico destinado ao aumento do transporte de oxigênio pelas células sanguíneas.

Em outro acordo realizado pela *Therapure* a empresa fornece seus serviços para a *DiaMedica Inc.*, uma companhia biofarmacêutica baseada em Winnipeg (Canadá). No contrato a *Therapure* fica responsável por prover serviços de desenvolvimento de linhagens celulares e produção de proteínas destinadas aos ensaios clínicos de produtos da *DiaMedica* a serem utilizados no tratamento da diabetes e distúrbios neurológicos. Em um acordo realizado com a companhia israelense *ProChom Biotech Ltd.*, em meados de 2010, o contrato era para que a *Therapure* fornecesse serviços de produção para ensaios clínicos de substâncias destinadas à regeneração de doenças articulares. Já em um contrato estabelecido com a *Viron Therapeutics Inc.*, localizada em Londres (Canadá), a *Therapure* fica responsável pelos serviços de envase e processamento final de proteínas virais voltadas para o tratamento e prevenção de distúrbios inflamatórios testadas em ensaios clínicos pela *Viron*. Já com a *LBF Biomedicaments*, uma subsidiária da companhia francesa *LBF S.A.*, o contrato é para a *Therapure* produzir duas proteínas plasmáticas chaves para a sustentação do programa de expansão mundial da *LBF* no mercado de medicamentos derivados de plasma sanguíneo que cresce numa taxa de aproximadamente 6% ao ano.

✓ **UPM Pharmaceuticals Inc**

Originada nos inícios dos anos 90 a partir da Escola de Farmácia da Universidade de Maryland, essa empresa baseada em Baltimore (EUA) fornece serviços de desenvolvimento e produção sob contrato para as indústrias farmacêuticas e de biotecnologia. Dentre as atividades realizadas na *UPM Phamaceuticals Inc* está o desenvolvimento de formulações, a produção em áreas certificadas em BPF, o

desenvolvimento de métodos analíticos e testes de estabilidade. A empresa tem em seu histórico contratos e interações com companhias multi milionárias, provendo serviços e soluções customizadas. O foco da *UPM* é voltado para o desenvolvimento e produção de medicamentos com dosagens sólidas, incluindo cápsulas e tabletes, cremes semi-sólidos e pomadas.

As instalações de fabricação comerciais da *UPM* estão localizadas em Bristol Tennessee e abrangem aproximadamente 4750.000ft², provendo serviços para atividades de transferência de tecnologia, escalonamento de processos em plantas pilotos, testes de controle analíticos físico-químicos e microbiológicos, bem como locais destinados a produção de compostos potentes e medicamentos controlados destinados geralmente a ensaios clínicos (fase I até fase III).

✓ **Xcelience LLC**

A empresa *Xcelience LLC* provém para os seus clientes serviços de desenvolvimento de novos medicamentos, atividades de pré-formulação, controle analítico e produção para ensaios clínicos desde 1997. Uma das características da empresa é criar equipes de projetos dedicadas intensivamente a cada cliente, fazendo uma extensão da organização dentro da *Xcelience Lab*. O objetivo da empresa é prestar serviços de liberação de drogas eficientemente, com baixo custo efetivo e soluções inovadoras que possam atender aos clientes da indústria farmacêutica e de biotecnologia.

A empresa possui quatro instalações certificadas em BPF, sendo três delas aprovadas pelo *FDA*. Uma fábrica está localizada em Birmigham (Reino Unido), destinada à processamento final, estocagem e distribuição para a Europa, e outras três estão em Tampa (Flórida – EUA).

Segundo informações obtidas na própria empresa, seus serviços incluíam (<http://www.xcelience.com/about-xcelience/our-company> acessado em 25/06/2015):

- ✓ Pré-formulação
- ✓ Serviços de desenvolvimento analítico
- ✓ Liberação de testes de estabilidade
- ✓ Desenvolvimento de produtos (e suas formulações)
- ✓ Produção em área certificada BPF
- ✓ Produção em pequena escala comercial

✓ Distribuição e Logística de Estudos Clínicos

Os produtos oferecidos pela empresa são as seguintes:

- ✓ Fabricação de tabletes, incluindo placebos (compressão direta, granulação em alto cisalhamento, granulação em leito fluido e revestimento);
- ✓ Cápsulas (mistura direta, mistura de granulados, líquido em cápsula, produtos cegos utilizados como referência e placebo);
- ✓ Serviços de produção de IFAs em cápsulas;
- ✓ Fabricação de comprimidos, cápsulas e outras formas de dosagem sólidas;
- ✓ Líquidos/Pomadas/Cremes;
- ✓ Serviços de embalagem clínicas, incluindo blister, embalagens padrão e kits cegos para estudos clínicos;
- ✓ Serviços de rotulagem clínica paramateriais embalados;
- ✓ Criação e qualificação de produto cego de referência (para ensaios clínicos);
- ✓ Definições de processos, qualificação e melhorias incrementais nos procedimentos;
- ✓ Qualificação de Processos;
- ✓ A transferência de tecnologia;

Com relação às capacitações da empresa para produção em área certificada em BPF, destacam-se as seguintes:

- ✓ Validação de Limpeza;
- ✓ Diluição;
- ✓ Processamento Final e Embalagem;
- ✓ Secagem e Granulação Úmida;
- ✓ Mistura/Transferência;
- ✓ Ajuste no tamanho de partículas;

Dentre os acordos e contratos firmados pela empresa, pode-se citar o realizado com a empresa *Bend Research*, para ampliação do *portfólio* de serviços de desenvolvimento e produção de sólidos orais para ensaios clínicos oferecidos pelas duas empresas. Outro contrato firmado foi com a empresa *Critical Outcome Technologies Inc.*, anunciado em Maio de 2011, para desenvolvimento, formulação e produção para ensaios clínicos de medicamentos oncológicos eficazes em vários animais contra alguns tipos de câncer humano.

✓ **Xcellerex LLC**

A *Xcellerex LLC* faz parte do conglomerado empresarial da *GE Healthcare Life Sciences* e tem sua base estabelecida em Marlborough, Massachusetts (EUA). Um dos objetivos centrais da empresa é oferecer serviços completos, além de soluções ágeis e econômicas em instalações certificadas prontas para a produção de proteínas terapêuticas. Dentre as proteínas produzidas pela *Xcellerex* estão diversos medicamentos biossimilares e vacinas. A proposta da planta de produção é a flexibilidade de produtos baseada em tecnologia “single-use”, automações avançadas de processo e arquitetura que propicie salas altamente limpas.

A *Xcellerex* aproveita o conhecimento e a propriedade intelectual da companhia em tecnologia “single-use” viavenda de bioreatores XDR[®] em diversas escalas, os XDM QuadMixers[®], além do conjunto de peças e ferramentas relacionadas a este uso. Mais de vinte proteínas terapêuticas e vacinas têm sido fabricadas para estudos clínicos utilizando essa tecnologia disponibilizada pela *Xcellerex*. A empresa tem no seu portfólio equipamentos e materiais “single-use”, tanques agitadores e fermentadores em instalações que possibilitam do desenvolvimento de processos em escalas menores até a produção em escala industrial para comercialização.

A companhia tem oferecido por mais de 20 anos, produtos específicos e soluções customizadas para os processos desenvolvidos pelos seus clientes, dando suporte de fabricação para um vasto *portfólio* de biofarmacêuticos, incluindo vacinas, insulinas, pequenas moléculas, peptídeos, oligonucleotídeos e anticorpos monoclonais. Em relação aos processos, a *Xcellerex* oferece serviços customizados de meios cromatográficos e colunas, sistemas cromatográficos, filtros, membranas, reagentes, kits, dentre outros. Além disso, também são oferecidos serviços de gerenciamento de projetos, suporte em documentação regulatória e controle analítico.