



O PAPEL DO *QUALITY BY DESIGN* NA CADEIA DE SUPRIMENTOS
DESVERTICALIZADA E GLOBALIZADA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias

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
Março de 2017

O PAPEL DO *QUALITY BY DESIGN* NA CADEIA DE SUPRIMENTOS
DESVERTICALIZADA E GLOBALIZADA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias

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 Caulliriaux, D.Sc.

Prof. Francisco José de Castro Moura Duarte, 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

MARÇO DE 2017

Dias, Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira

O papel do *Quality by Design* na cadeia de suprimentos desverticalizada e globalizada da indústria farmacêutica / Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2017.

XVIII, 318 p.: il.; 29,7 cm

Orientador: Heitor Mansur Caulliraux

Tese (doutorado) – UFRJ / COPPE / Programa de Engenharia de Produção, 2017.

Referências Bibliográficas: p. 266– 289.

1. *Quality by Design*. 2. Cadeia de Suprimentos Farmacêutica. 3. Desverticalização I. Caulliraux, Heitor Mansur II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE. Programa de Engenharia de Produção. III. Título.

DEDICATÓRIA

Ao meu pedaço de mim, meu filho João Antonio, meu amor.

Ao meu pai Geraldo, meu modelo de farmacêutico.

À minha mãe Alayr (*In memoriam*): que pena que você não está mais aqui, sinto sua falta.

AGRADECIMENTOS

A gratidão é um sentimento que deixa claro que dificilmente fazemos qualquer coisa sozinhos e na grande maioria das vezes, alguém mais contribuiu para o resultado alcançado. A gratidão deve ser tornada pública, explicitada, e não apenas sentida.

Agradeço a Deus por cada minuto de vida, às inúmeras alegrias, às perdas que vem se traduzindo em aprendizado, à vontade de prosseguir, à persistência, à saúde. Essa é a força motriz, sem essa crença, nada seria possível. Deus é o provedor de todos os recursos.

Agradeço a meu filho, meus pais, irmãos e sobrinhos por toda motivação e incentivo.

O doutorado era uma vontade antiga, reacendida em 2007, nos bancos do Grupo de Produção Integrada GPI, onde um novo mundo se abriu para essa farmacêutica: adorei o curso, e aprecio a profissional que me tornei após esse aprimoramento.

A concretização desse sonho foi possível pela articulação do diretor de Bio-Manguinhos Artur Roberto Couto e do coordenador do GPI, o Dr. Heitor Mansur Caulliriaux, que propiciaram essa oportunidade de capacitação, a seleção do doutorado 2012 no Programa de Engenharia de Produção da Coppe.

Ao Professor Heitor, agradeço ter viabilizado o ingresso dos alunos postulantes selecionados na Coppe, todos sob sua tutela e orientação. Com vistas a um nivelamento básico, cursamos lado a lado com os jovens engenheiros de produção da graduação as cadeiras de Estratégia de Operações e Estratégia, reduzindo a lacuna conceitual, preparatório para o desafio doutoral, dureza! Missão cumprida pela formação de uma legião de alunos, agora é desfrutar a merecida aposentadoria.

Agradeço ao Dr. Adriano Proença, pela parceria reeditada desde a monografia do MB-Bio 2007. Agradeço o perfeito balanceamento da dobradinha “morde-assopra” na orientação, que motiva a caminhada e abre a mente e o coração para papos-cabeça, críticas, política, fofocas, experiências de vida, estratégias e operações. Obrigada pelo entusiasmo, confiança e bom humor, que tornam a vida (e a ralação) muito mais agradável.

Dos colegas Coppe-Bio, saudações à Marília — minha jovem companheira de PDAs, espero que outros venham e quem sabe, originem nossos pós doc — Cíntia, Felipe e Cristine, vocês tornaram o percurso mais tranquilo e certamente muito mais favorável. Aos colegas Coppe GPI, obrigada ao Guido, Léo Navarro, Thaís, Édison

Renato, Lethícia, Maria Clara, Rafael de la Vega, Felipe Treistman pelas camaradagens. Pelo suporte prático tese afora, agradeço ao Isaque Procópio, Isabela Cantalice, Sandra Cantalice e Diego Souza (PEP).

Obrigada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Coppe/UFRJ, pela oportunidade e acolhida.

Aos professores componentes da banca: Dr. Francisco José de Castro Moura Duarte, Dr. José Vitor Bomtempo Martins, Dr. Jorge Carlos Santos da Costa, obrigada por terem aceitado participar da minha avaliação. Aos mestres, com carinho!

À vice-diretora de qualidade Malu e ao pessoal do Departamento de Controle de Qualidade de Bio-Manguinhos, onde trabalho, que entenderam ausências decorrentes do curso em andamento, como a chefe de departamento Darcy e ao pessoal que segurou todas as ondas: Patrícia, Nívia, Edwiges, Luiz Alberto, Cristine Maria, Carina, Willian, Mariana, Ângelo, Ana Lúcia, Ana Lúcia Palmigiani, Carlos Lethieri, e aos demais não citados, mas não esquecidos, obrigada de coração!

Minhas amigas queridas, as Pequenas, agradeço pela presença constante na minha vida, desde a oitava série do Colégio Brasil América, passando pelas ocasiões lado escuro da força e pela celebração dos bons momentos: agora é hora de comemorar, salute!!!!

Por fim, peço a Deus força, coragem, saúde e discernimento, para que eu consiga reverter todo o conhecimento adquirido e todos os anos de estudo em instituições públicas, subsidiados com os recursos de todos nós, para a sociedade brasileira, personificada pelos usuários finais da cadeia de suprimentos farmacêutica, os pacientes. Assim seja!

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

O PAPEL DO *QUALITY BY DESIGN* NA CADEIA DE SUPRIMENTOS
DESVERTICALIZADA E GLOBALIZADA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias

Março/2017

Orientador: Heitor Mansur Caulliriaux

Programa: Engenharia de Produção

A indústria farmacêutica opera organizada sob diversos arranjos relacionais, de forma geograficamente dispersa, sendo fortemente regulada e globalmente articulada. Um processo produtivo pode ser compartilhado pela empresa mãe e subsidiárias, ou ainda com duas ou mais organizações distintas, contratadas no mesmo país ou em continentes diferentes. As múltiplas parcerias derivadas estabelecidas (transferências de tecnologia, parcerias tecnológicas, contratação de serviços, desenvolvimento conjunto, etc), regionais ou internacionais, incorrem em maiores riscos à qualidade.

A partir do levantamento detalhado das proposições do *Quality by Design*, formula-se a questão central da tese: compreender se e como este artefato propicia ganhos reais de coordenação no contexto da atual configuração desverticalizada da cadeia produtiva farmacêutica, promovendo maior articulação entre os agentes.

A integração do tema central com os demais corpos teóricos compulsados foi fundamentada por uma revisão bibliográfica, e um protocolo de pesquisa foi desenvolvido e endereçado a *experts* da indústria farmacêutica, que ratificaram a complexidade do panorama desverticalizado contemporâneo e entenderam o *Quality by Design* como de grande relevância no aprimoramento de processos e produtos, na partilha de conhecimento e na redução dos riscos à qualidade, com potencial de minimizar a assimetria nas transações, bem como os custos de coordenação da cadeia de suprimentos farmacêutica.

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

QUALITY BY DESIGN'S ROLE IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY'S
OUTSOURCED AND GLOBALIZED SUPPLY CHAIN

Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias

March/2017

Advisor: Heitor Mansur Caulliraux

Department: Production Engineering

Pharmaceutical industries operate under several organized relational arrangements, in a geographically dispersed manner, tightly regulated and globally coordinated. Production processes can be shared by company headquarters and its subsidiaries, or even with two or more different organizations contracted in the same country or in different continents. Multiple derivative partnerships (technology transfer, technology partnerships, contracting of services, joint development, etc.), established inshore or offshore, incur greater quality risks.

Based on the conceptual framework research of Quality by Design, the central issue: "if and how this artifact provides real coordination gains in the context of the current outsourced configuration of pharmaceutical supply chain, thus promoting superior articulation among the agents" was postulated.

Integration of the central theme, with other theoretical approaches, was also explored and supported by literature review, a research protocol was developed and addressed to experts in the pharmaceutical industry, who ratified the complexity of the contemporary outsourced landscape and understand in that the Quality by Design approach is of great relevance in the improvement of processes and products, sharing knowledge and reducing quality risks, with the potential to minimize transactions asymmetry, as well as reducing costs of coordinating pharmaceutical supply chain.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1.	O PAPEL CRUCIAL DO NORMATIVO E DA QUALIDADE: A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	1
1.2.	O CONTEXTO: A DESVERTICALIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	4
1.3.	O ARTEFATO: O QUALITY BY DESIGN.....	12
1.4.	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	13
1.5.	PROPOSIÇÃO DE PESQUISA	15
1.6.	OBJETIVO DA PESQUISA	16
1.6.1.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
1.7.	ESTRUTURA DO DOCUMENTO.....	17
2.	O MAPEAMENTO DA LITERATURA	20
2.1.	MÉTODO DO MAPEAMENTO.....	20
2.2.	PROCEDIMENTOS DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	23
2.3.	ACERVO LITERÁRIO COMPLEMENTAR	29
2.4.	ORIGINALIDADE E INEDITISMO DA PROPOSIÇÃO DO ESTUDO	31
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE I.....	32
3.1.	CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA	32
3.1.1.	INTRODUÇÃO	32
3.1.2.	APRESENTAÇÃO	33
3.1.3.	CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO.....	35
3.1.4.	REGISTRO SANITÁRIO	39
3.1.5.	TEMPO ÚTIL DA PATENTE NO CICLO DE VIDA	44
3.1.6.	BIOTECNOLOGIA: MUDANÇA DE PARADIGMA	46
3.2.	A DESVERTICALIZAÇÃO DA CADEIRA DE SUPRIMENTOS	51
3.2.1.	AS RELAÇÕES COLABORATIVAS ESTABELECIDAS POR MEIO DE CONTRATOS	51
3.2.2.	INTEGRAÇÃO VERTICAL E A GLOBALIZAÇÃO	52
3.2.3.	OUTSOURCING	55
3.2.4.	MOTIVAÇÕES PARA ADOÇÃO DO <i>OUTSOURCING</i>	60
3.2.5.	FASES DO OUTSOURCING.....	61
3.2.6.	OFFSHORING	66
3.2.7.	DEFINIÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DOS ELOS DA CADEIA DE VALOR.....	68
3.2.8.	RISCOS À QUALIDADE ASSOCIADOS AO SOURCING GLOBAL.....	71
3.3.	A CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA NO CONTEXTO CONTEMPORÂNEO	77
3.3.1.	AS NOVAS ROTAS DE OBTENÇÃO DE MEDICAMENTOS IMPULSIONANDO A DESVERTICALIZAÇÃO DA INDUSTRIA FARMACÊUTICA.....	77
3.3.2.	O AVANÇO DO DESVERTICALIZAÇÃO E A RECONFIGURAÇÃO DA CADEIA PRODUTIVA FARMACÊUTICA	80
3.3.3.	OUTRO EXEMPLO DE RELAÇÃO CONTRATUAL: A TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA	84

3.3.4.	REGULAÇÃO SANITÁRIA GLOBAL E REGIONAL E SEUS AGENTES.....	86
3.3.5.	HARMONIZAÇÃO NORMATIVA.....	90
3.3.6.	QUALIDADE COMO CUSTO?.....	92
4.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE II.....	93
4.1.	QUALIDADE.....	93
4.1.1.	“CUSTOS DA QUALIDADE”	94
4.1.2.	SUPERANDO PERDAS, DESVIOS DE QUALIDADE & DESPERDÍCIOS.....	97
4.1.3.	GASTOS COM QUALIDADE	102
4.1.4.	RASTREABILIDADE E FALSIFICAÇÃO.....	103
4.2.	QUALITY BY DESIGN	105
4.2.1.	INTRODUÇÃO	105
4.2.2.	HISTÓRICO	107
4.2.3.	QUALITY BY TESTING (QbT)	111
4.2.4.	UMA ABORDAGEM BASEADA EM CIÊNCIA.....	116
4.2.5.	A ABORDAGEM <i>QbD</i>	120
4.2.6.	CONHECIMENTO E CAPACIDADE TECNOLÓGICA NO PARADIGMA <i>QbD</i>	129
4.2.7.	IMPLANTAÇÃO DO <i>QbD</i>	133
4.2.8.	DESIGN SPACE	138
4.2.9.	GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE.....	141
4.2.10.	PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS	150
4.2.11.	ILUSTRAÇÃO: EMPREGO DO <i>QbD</i> EM DOIS ELEMENTOS CHAVE NO PROCESSO PRODUTIVO....	158
4.2.12.	<i>QbD</i> ANALÍTICO - <i>AQbD</i>	163
4.3.	CONSIDERAÇÕES SOBRE OS RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA	174
5.	MÉTODO DE PESQUISA.....	178
5.1.	CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA	179
5.2.	PROCEDIMENTO TÉCNICO:.....	180
5.2.1.	PESQUISA DE CAMPO	183
5.2.2.	ESTRUTURANDO O ESTUDO DE CAMPO.....	187
5.2.3.	RECRUTAMENTO DOS ESPECIALISTAS.....	200
5.2.4.	ANÁLISE DOS DADOS	204
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	208
6.1.	ANÁLISE DOS RESULTADOS	209
6.1.1.	ETAPAS DO CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACEUTICO <i>AS IS</i>	210
6.1.2.	POTENCIAL DO <i>QbD</i> NA CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA, SEGUNDO A PERCEPÇÃO DOS RESPONDENTES	215
6.1.3.	MELHORANDO A COORDENAÇÃO DA CADEIA: O PAPEL DO <i>QbD</i>	248
6.2.	SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DISCUTIDOS.....	254
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	261
7.1.	RETOMANDO A QUESTÃO DE PESQUISA	261
7.2.	ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES	263

7.3.	LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS.....	265
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	266
	APÊNDICE I: QUESTIONÁRIO PESQUISA EXPLORATÓRIA	290
	APÊNDICE II: ETAPA CONSOLIDAÇÃO: PAUTA DA ENTREVISTA EM PROFUNDIDADE	293
	APÊNDICE III: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	296
	ANEXO II: AGENTES E ENTIDADES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	303

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: RELAÇÃO DE DROGAS RECOLHIDAS <i>FDA</i>	10
FIGURA 2: ESTRUTURA METODOLÓGICA DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
FIGURA 3: FLUXO DA SELEÇÃO DE ARTIGOS	24
FIGURA 4: CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO	35
FIGURA 5: PROCESSO GENÉRICO DE REGISTRO DE PRODUTO FARMACÊUTICO	41
FIGURA 6: LOCALIZAÇÃO DO REGISTRO SANITÁRIO NO CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO	42
FIGURA 7: PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE PRODUTO BIOLÓGICO.....	43
FIGURA 8: PERÍODO DIMINUTO DE EXCLUSIVIDADE NO MERCADO	45
FIGURA 9: O PROCESSO DE P&D	48
FIGURA 10: A PESQUISA TRANSLACIONAL CRUZANDO O “VALE DA MORTE” ...	49
FIGURA 11: PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO PARA <i>OUTSOURCING</i> E SEUS ELEMENTOS.....	58
FIGURA 12: PROCESSO RACIONAL PARA A DECISÃO DE <i>OUTSOURCING</i>	59
FIGURA 13: PRODUÇÃO COMPARTILHADA ENTRE MATRIZ E SUBSIDIÁRIAS <i>OFFSHORE</i>	67
FIGURA 14: ALTERNATIVAS DE LOCALIZAÇÃO PARA ATIVIDADES DA CADEIA DE VALOR	69
FIGURA 15: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO MODELO DE DECISÃO <i>OFFSHORE</i>	70
FIGURA 16: A CADEIA DE VALOR DA CADEIA FARMACÊUTICA INTEGRADA (TRADICIONAL) VERSUS A NOVA CONFIGURAÇÃO.....	82
FIGURA 17: CADEIA DE VALOR FARMACÊUTICA E O CONJUNTO DE ATORES INSTITUCIONAIS	83
FIGURA 18: GRAU DE CONFORMIDADE VERSUS CUSTO E RISCO.....	89
FIGURA 19: MAIORES DEFICIÊNCIAS ENCONTRADAS NA MANUFATURA DE IFA EM AUDITORIAS PPQ	102

FIGURA 20: ESTRUTURA METODOLÓGICA DA SEÇÃO <i>QUALITY BY DESIGN</i> DO CAPÍTULO DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	106
FIGURA 21: TRILOGIA DE JURAN	109
FIGURA 22: DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE POR <i>QbT</i>	114
FIGURA 23: FLUXO PRODUTIVO FARMACÊUTICO E AS ETAPAS DE CONTROLE DE QUALIDADE	115
FIGURA 24: REGISTRO SANITÁRIO <i>FDA</i> : AÇÃO INTEGRADA	118
FIGURA 25: MODELO TRADICIONAL DE INSPEÇÃO <i>FDA</i>	119
FIGURA 26: MODELO INTEGRADO DE INSPEÇÃO <i>FDA</i>	119
FIGURA 27: DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE POR <i>QbD</i>	120
FIGURA 28: CRIANDO UMA LINGUAGEM COMUM	125
FIGURA 29: CUSTOS E BENEFÍCIOS DO <i>QbD</i> PELA PERSPECTIVA DO <i>FDA</i>	128
FIGURA 30: MODELO INTEGRADO <i>QbD</i>	129
FIGURA 31: COMPONENTES DA CAPACIDADE TECNOLÓGICA	130
FIGURA 32: GESTÃO DO CONHECIMENTO NO ENFOQUE <i>QbD</i>	132
FIGURA 33: ETAPAS DO <i>QbD</i> , INTEGRANDO GESTÃO DE RISCO E GESTÃO DA QUALIDADE	135
FIGURA 34: REDUZINDO <i>TIME TO MARKET</i>	137
FIGURA 35: ESPAÇO DE CONHECIMENTO.....	139
FIGURA 36: DEFINIÇÃO DO <i>DESIGN SPACE</i>	140
FIGURA 37: LIMITE DE ALERTA COMO RESULTANTE DA EXPERIÊNCIA NA ESCALA PRODUTIVA.....	141
FIGURA 38: MODELO DE PROCESSO DE GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE	143
FIGURA 39: MODELO GENÉRICO DE UM PROCESSO OU SISTEMA	151
FIGURA 40: GESTÃO DE MATÉRIA PRIMA NO PARADIGMA <i>QbD</i>	159
FIGURA 41: CONSTRUINDO ESPECIFICAÇÕES CONSISTENTES	162
FIGURA 42: FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DA IMPLEMENTAÇÃO <i>AQdB</i>	166

FIGURA 43: CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO: ABORDAGEM TRADICIONAL VERSUS BASEADA EM RISCO	167
FIGURA 44: VENDAS DE MEDICAMENTOS EM U\$ BILHÃO 2013-2018	169
FIGURA 45: ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTO GENÉRICO, SOB ENFOQUE TRADICIONAL.....	172
FIGURA 46: ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTO GENÉRICO, SOB ENFOQUE <i>QbD</i>	173
FIGURA 47: ARCABOUÇO METODOLÓGICO	178
FIGURA 48: ETAPAS DA ENTREVISTA EM PROFUNDIDADE UTILIZADAS NO PRESENTE ESTUDO.....	199
FIGURA 49: LOCALIZANDO AS DIMENSÕES DISCUTIDAS NESTE ESTUDO DE CAMPO, A PARTIR DA COMPOSIÇÃO DAS FIGURAS 4 E 17.....	218
FIGURA 50: MODELO PARA CAPACITAÇÃO <i>QbD E PAT</i>	260
FIGURA 51: SUPORTE REGULATÓRIO E A TRILOGIA DOS ATORES DAS PDPS	301
FIGURA 52: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL <i>FDA</i>	305
FIGURA 53: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL <i>EMA</i>	307
FIGURA 54: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL ANVISA	310
FIGURA 55: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DO ICH (EM REVISÃO)	313
FIGURA 56: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL ABNT.....	316
FIGURA 57: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL PIC/S.....	318

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DE RISCO À SAÚDE	9
TABELA 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “QUALITY BY DESIGN”.....	25
TABELA 3: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “QBD”.....	26
TABELA 4: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “ESPAÇO DE CONCEPÇÃO”.....	26
TABELA 5: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “OUTSOURCING”+” PHARMA*”.....	28
TABELA 6: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “OUTSOURCING”+” PHARMA*”+“QUALITY BY DESIGN”.....	28
TABELA 7: ARCABOUÇO TEÓRICO COMPLEMENTAR	30
TABELA 8: COMO A INTEGRAÇÃO VERTICAL E O OUTSOURCING PODEM AFETAR OS OBJETIVOS DE DESEMPENHO	53
TABELA 9: LISTA DE VERIFICAÇÃO DE ASPECTOS CHAVE NO OUTSOURCING.....	56
TABELA 10: POTENCIAIS BENEFÍCIOS E RISCOS DO OUTSOURCING.....	59
TABELA 11: DIFERENTES TIPOS DE OUTSOURCING E SUA MOTIVAÇÃO.....	63
TABELA 12: A (R)EVOLUÇÃO DO OUTSOURCING	64
TABELA 13: COMPARAÇÃO DE ELEMENTOS DE PERSPECTIVAS TEÓRICAS DO OUTSOURCING.....	65
TABELA 14: CLASSIFICAÇÃO DOS CUSTOS DA QUALIDADE	96
TABELA 15: CONTRASTE ENTRE BAIXA E ALTA QUALIDADE	108
TABELA 16: ABORDAGEM TRADICIONAL QbT VERSUS QbD.....	121
TABELA 17: FONTES DE CONHECIMENTO NO PARADIGMA QbD.....	131
TABELA 18: CLASSIFICAÇÃO DE PARAMETROS DE PROCESSO	136
TABELA 19: FERRAMENTAS DA GESTAO DE RISCOS E POTENCIAIS ÁREAS DE USO.....	145
TABELA 20: ENTRADAS E SAÍDAS DAS ETAPAS DO PROCESSO DE GRQ	150
TABELA 21: CLASSIFICAÇÃO DE PLANEJAMENTOS DE EXPERIMENTOS	154
TABELA 22: ABORDAGEM CONVENCIONAL VERSUS DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS QBD VERSUS AQBD.....	164
TABELA 23: CLASSIFICAÇÕES DAS PESQUISAS.....	179

TABELA 24: CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA QUANTO AOS PROCEDIMENTOS TÉCNICOS.....	181
TABELA 25: ALGUMAS APRESENTAÇÕES DOS <i>PDA ANNUAL MEETING</i> 2012, 2013, 2014:.....	186
TABELA 26: SÍNTESE DOS ESTÁGIOS DO ESTUDO DE CAMPO	188
TABELA 27: POPULAÇÃO AMOSTRAL DOS RESPONDENTE	189
TABELA 28: VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO EMPREGO DA ENTREVISTA COMO TÉCNICA DE COLETA DE DADOS	194
TABELA 29: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE FOCO VERSUS ENTREVISTAS EM PROFUNDIDADE.....	194
TABELA 30: CARACTERÍSTICAS DOS RESPONDENTES.....	201
TABELA 31: MODELO DE APOIO EM CINCO FASES	205
TABELA 32: BLOCOS PARA ORIENTAÇÃO DA APRESENTAÇÃO DA ANÁLISE DAS ENTREVISTAS.....	216

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACQ/CQA	Atributos críticos de qualidade / <i>Critical quality attribute</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<i>BLA</i>	<i>Biological License Application</i>
BPF	Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CBPF	Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos
CEIS	Complexo Econômico e Industrial da Saúde
CDMOS	<i>Contract Development and Manufacturing Organizations</i>
CMO	<i>Contract Manufacturing Organizations</i>
CROs	<i>Contract Research Organizations</i>
CSOs	<i>Contract Sales Organizations</i>
<i>DoE</i>	Planejamento de Experimentos / <i>Design of Experiments</i>
EUA	<i>USA United States of America</i> / Estados Unidos da América
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
GRQ	Gerenciamento de riscos à qualidade
<i>ICH</i>	Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Fármacos para Uso Humano / <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo
<i>IMPACT</i>	<i>International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce</i>
IND	<i>Investigational New Drug</i>
<i>ISA</i>	<i>International Federation of the National Standardizing Associations</i>
<i>ISO</i>	Organização Internacional de Padronização/ <i>International Organization for Standardization</i>
NBR	Norma Brasileira
<i>NDA</i>	<i>New Drug Application</i>
OMS/ <i>WHO</i>	Organização Mundial de Saúde/ <i>World Health Organization</i>
ONU	Organização das Nações Unidas
OOC	Fora de controle/ <i>Out-of-control</i>
OOS	Fora de especificação / <i>Out of specification</i>
OOSC	Fora de controle estatístico / <i>Out of statistical control</i>
OOT	Fora de tendência / <i>Out of trend</i>
OTC	<i>Over the counter</i>
<i>PAT</i>	<i>Process Analytical Technology</i>

<i>PAQP/QTPP</i>	Perfil alvo de qualidade do produto / <i>Quality Target Product Profile</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PBM	Plano Brasil Maior
PCPs/ <i>CPP</i>	Parâmetros críticos de processo / <i>Critical process parameters</i>
<i>PDA</i>	<i>Parenteral Drug Association</i>
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PMV	Plano Mestre de Validação
POP	Procedimento Operacional Padrão
POV	Padrão de operação Vigente
PROCIS	Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde
<i>QbD</i>	<i>Quality by Design</i>
<i>QbT</i>	<i>Quality by Testing</i>
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
UNSCC	<i>United Nations Standards Coordinating Committee</i>

1. INTRODUÇÃO

Este capítulo tem por finalidade fazer uma breve apresentação dos campos teóricos que serão discutidos e de que forma serão articulados à questão de pesquisa e ao problema prático, ao longo do estudo.

Em alinhamento com o campo de interesse e do ofício do pesquisador — membro atuante da indústria farmacêutica, na área de qualidade — instigado por uma forte motivação pessoal de entender como e se as cooperações produtivas, como as parcerias tecnológicas, redes colaborativas e *outsourcing* de atividades do ciclo de vida do produto impõe novas variáveis e desafios ao sistema de qualidade farmacêutico. Considerando que a globalização mitigou as distancias geográficas e reduziu as barreiras comerciais, atualmente um único processo produtivo pode articular distintos fornecedores, reguladores, clientes, parceiros, localizados em diversas partes do globo, aumentando a complexidade da cadeia de suprimentos e viabilizando um espaço para a discussão da qualidade e da conformidade às práticas de cunho normativo nesse cenário.

Uma vez definido o recorte do estudo, pretende-se apresentar um quadro conceitual da qualidade — *Quality by Design (QbD)* — com potencial de alavancar o padrão atual de operações a um novo patamar de qualidade e produtividade, e promover uma análise de aderência entre esse framework teórico e o cenário contemporâneo demarcado.

Com vistas a aprofundar essa proposição inicial, esse capítulo delimita o ambiente de análise, estabelece a questão central de pesquisa, apresenta os objetivos (geral e específicos), bem como a justificativa e relevância do trabalho, finalizando com a concepção da estrutura geral do restante do documento.

1.1. O PAPEL CRUCIAL DO NORMATIVO E DA QUALIDADE: A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A manufatura de produtos farmacêuticos tem como premissa básica entregar à população consumidora – os pacientes – medicamentos seguros e eficazes, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Assegurar o abastecimento de itens de qualidade neste mercado é uma tarefa complexa, que demanda alto padrão de conformidade normativa, instalações e equipamentos

apropriados, instrumentos calibrados, pessoal qualificado, processos produtivos validados, consistência de fabricação, métodos analíticos específicos, procedimentos de operações padronizados, protocolos de produção, e evidenciação documental visando garantir a rastreabilidade da informação. O normativo sanitário tem por objetivo primordial a redução dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, em especial os que não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos acabados, como a contaminação cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto (Agência Nacional de Vigilância Sanitária / ANVISA, 2010).

Agências regulatórias estabelecem os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) e Insumos Farmacêuticos de uso humano durante as inspeções, com base no risco sanitário associado. De acordo com o risco envolvido, as agências podem categorizar desvios de qualidade e não conformidades encontradas, e condicionar a concessão da certificação sanitária à efetividade de um plano de ação corretivo.

Diversos guias, orientações e normativos são publicados pelos órgãos regulatórios, buscando direcionar as operações do ciclo de vida do produto farmacêutico ao êxito terapêutico. No Brasil, a Anvisa determina que os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes da BPF em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos. A ANVISA (2010) determina que o sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que sejam consideradas as exigências de BPF e outros requisitos normativos, tais como os de boas práticas de laboratório (BPL) e boas práticas clínicas (BPC).

Todas essas orientações, para distintas etapas da cadeia, visam assegurar o fornecimento de produtos farmacêuticos de qualidade. Todas as empresas, pequenas ou *Big Pharmas*, independente de seus recursos, devem apresentar conformidade com as BPFs. E as mesmas normas também conduzem os inspetores das agências regulatórias nas auditorias, que preconizam aderência aos preceitos, muitas vezes sem de fato compreender todas as implicações das práticas descritas na qualidade do produto final, sob pena de inúmeras não conformidades no relatório de auditoria emitido.

A deficiência de conhecimento técnico do processo leva as auditorias a gastar tempo e esforço com irrestritos desvios insignificantes, muitas vezes sem enxergar nem destacar os pontos realmente críticos, onde propostas de correção e melhoria induzem

ao fortalecimento das práticas produtivas. A falta de diálogo propositivo entre agentes e produtores leva os últimos a preservar os processos considerados como conformes, tornando-os congelados e indisponíveis para ações de melhoria.

Os manuais de BPF são descritivos, e ditam o que deve ser feito, sem a prescrição, o “como”. Tais características facultam aos executores e auditores alguma subjetividade no entendimento da materialização das práticas. Na área farmacêutica, diretrizes de padronização de operações não conseguem ser integralmente materializadas como boas práticas dentro das organizações produtivas. Quando trata-se do tecido produtivo global — a rede de organizações que se conecta em diversos arranjos relacionais — tem-se a percepção da insuficiência dos manuais de boas práticas como mecanismo para estabelecer práticas superiores entre agentes de parcerias contratuais, no sentido de coordenar uma ótima combinação de maximização dos recursos produtivos com atenuação de riscos de comportamentos oportunistas.

O fato concreto remete à dificuldade para implementar o conjunto de diretrizes de BPF na rotina fabril. Apesar dos diversos manuais de boas práticas, a qualidade na indústria ainda deixa a desejar. Ademais, a padronização de práticas tem se mostrado ainda insuficiente na proposição de alavancamento da qualidade e excelência das operações

Segundo GUPTA & FULORIA (2012), muitos processos de produção farmacêuticos operam em níveis de qualidade 2,5-4,5 sigma, e que uma empresa intensiva em recursos de sistema de qualidade poderia atingir nível 5 sigma de classificação de qualidade, considerando triagem de falhas, retrabalho, e assim por diante, para evitar que produtos defeituosos saíssem da planta. Nessa perspectiva, é menor o foco no rendimento e números de defeitos, dando mais ênfase na conformidade com base em inspeção do produto final.

A falta de articulação entre a necessidade de prover o mundo com produtos de qualidade versus a qualidade das plantas industriais verificadas por meio de auditorias levou a *Food and Drug Administration (FDA)*¹, em agosto de 2002, a anunciar uma nova iniciativa importante, as Boas Práticas de Fabricação para o século 21, visando melhorar e modernizar a regulação da indústria farmacêutica e qualidade do produto. Para cumprir esse propósito, foram traçados os seguintes objetivos: incentivar a adoção precoce de novos avanços tecnológicos pela indústria farmacêutica; facilitar a aplicação

¹ *Food and Drug Administration (FDA)*- Agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos norte americano, responsável pela saúde pública, ao garantir a segurança, eficácia, segurança e disponibilidade dos medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação, por meio de atividades regulatórias com base científica.

de técnicas de gestão de qualidade modernos, incluindo implementação de sistemas de qualidade; incentivar a aplicação de abordagens baseadas no risco; melhorar a coerência e coordenação de programas de regulamentação de qualidade de medicamentos da *FDA*, por uma maior integração de sistemas de qualidade aprimorando abordagens para as atividades de revisão de dossiês e inspeção (*FDA*, 2004a).

Paralelamente à percepção da lacuna entre a qualidade desejada e a praticada nas instalações industriais, a dinâmica da globalização, apoiada nas evoluções que ocorreram, principalmente, nos meios de transportes e nas telecomunicações, fez com que as distâncias no mundo “encurtassem”. Essa modificação sistêmica afetou a lógica produtiva e comercial, expandindo fronteiras e derrubando barreiras, e a cadeia farmacêutica não foi uma exceção (ALÉM & GIAMBIAGI, 2010).

1.2. O CONTEXTO: A DESVERTICALIZAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Se por um lado a possibilidade de aquisição de matérias primas no mercado internacional, a externalização da produção e crescimento das exportações aumentam as oportunidades do negócio, por outro elevam a complexidade das cadeias produtivas e novos riscos são introduzidos ou ampliados, com repercussões nas operações logísticas, que não podem ser desconsiderados. As atividades da cadeia manufatureira têm sido segmentadas e parcelas ou a totalidade das atividades de produção são então distribuídas em redes especializadas de fornecedores. As estruturas industriais anteriormente verticalizadas e sob comando corporativo centralizado dão lugar às redes constituídas de fornecedores e parceiros. 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, NAGEEN, HIMANSHI *et al.*, 2012).

Esse novo modelo de contratação de algumas ou todas as etapas do processo produtivo, pode ser conceituado como um modelo de manufatura externalizado, rompendo com o modelo anterior, multidivisional e hierarquicamente controlado, paradigma do padrão de organização produtiva, amplamente aceito como sendo o “*modus operandi*”. E as organizações industriais incorporaram opções até então inusitadas para calibrar o alcance das decisões empresariais: produzir internamente ou

transferir para outras empresas a atividade de produção de determinados itens, ou linhas inteiras de produtos. Essa primeira decisão (fazer ou comprar) deflagrava outras probabilidades, alternativas de terceirizar os processos relacionados com a distribuição, logística, qualidade, regulatório e atividades de suporte (MARINHO & AMATO NETO, 1997). Diante de tais transformações, a coordenação da cadeia de valor do processo de manufatura, previamente circunscrita às fronteiras da fábrica, amplia seus domínios para a cadeia de subcontratados, transformando-se em uma empresa estendida. Para KAMAUFF, SMITH, SPEKMAN (2004), a empresa estendida é delineada como o próximo nível de integração da cadeia de suprimentos, sendo composta por todo o conjunto de empresas colaboradoras tanto a montante como a jusante, que trabalham juntas para agregar valor ao mercado, desde a matéria-prima até o consumo final.

Os elos das cadeias produtivas vêm se organizando em diversos arranjos e parcerias. Um novo modelo de transferência da atividade de manufatura para subcontratados tem provocado mudança qualitativa nas relações entre empresas de manufatura e estrutura da organização da produção, pois requer maior cooperação e interdependência entre organizações industriais (CRUZ, 2010). De uma maneira geral, os contratos formais têm-se mostrado inadequados como mecanismo para governar as trocas, especialmente face à incerteza e à dependência. A celebração de um contrato consome esforço, tempo e recursos, pois um bom contrato é importante para o sucesso da terceirização, não obstante os contratos sozinhos não assegurem o seu sucesso. Um bom gerenciamento da relação de terceirização é o que a organização precisa para garantir que a subcontratação agregue valor ao negócio (CRISTOFOLI, 2011).

As diferentes etapas de um processo produtivo podem acontecer em diferentes localidades geográficas, e nesse mercado mundial fragmentado e complexo, as questões relativas à qualidade devem ser consideradas. A qualidade deve ser o amálgama que unifica todo esse processo produtivo disperso no globo, certificando a obtenção de itens com atributos de qualidade definidos passíveis de consumo no mercado mundial.

SILVA (2016), em sua pesquisa doutoral, utilizou como principais fontes de informações o levantamento bibliográfico e as percepções obtidas com especialistas entrevistados em campo, e confirmou a ocorrência do movimento de desverticalização em empresas do ramo farmacêutico, influenciada principalmente por questões como redução de custos e manutenção de foco nas atividades principais. As etapas de escalonamento (*scale-up*) e a produção dos lotes para ensaios clínicos foram apontadas como as mais desverticalizadas, seguidas pelo processamento final e a fabricação da ingrediente farmacêutico ativo (IFA).

A desverticalização identificada faz parte das profundas mudanças econômicas e tecnológicas que revolucionaram o comércio internacional ao longo das últimas décadas, criando um verdadeiro mercado global onde fornecedores de bens e serviços interagem como parceiros ou concorrentes, conforme a negociação em que estão envolvidos.

Um bom exemplo do dinamismo do mercado pode ser verificado nos produtos que a agência *Food and Drug Administration (FDA)* regula. Eles representam um componente substancial da economia global, e significam cerca de 20% de todos os gastos dos consumidores dos Estados Unidos da América (EUA). Os alimentos e produtos para a saúde afetam profundamente a saúde e o bem-estar do público americano, e seus ingredientes e componentes diretos são cada vez mais provenientes do estrangeiro. Os produtos regulamentados pelo *FDA* são originários de mais de duzentos países e territórios e entram no mercado americano por mais de trezentos portos. O número de embarques regulamentariamente autorizados pelo *FDA* de transferências estrangeiras mais do que triplicou, passando de 8 milhões importações por ano, uma década atrás, para mais de 29 milhões em 2013, cuja previsão era atingir 31 milhões em 2014 (HICKEY, 2014).

O *FDA* reconhece que os norte americanos se beneficiaram enormemente do *sourcing* global de produtos médicos. Por exemplo, para dar suporte ao atendimento dos pacientes, os profissionais de saúde podem solicitar medicamentos e dispositivos médicos desenvolvidos em qualquer parte do mundo, desde que eles tenham sido liberados pelo *FDA*. Cerca de 40% dos medicamentos nos Estados Unidos vêm do exterior, bem como mais de 50 % de todos os dispositivos médicos. Cerca de 80 % dos fabricantes de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) estão localizados fora dos Estados Unidos (HICKEY, 2014).

Esta acelerada globalização da rede produtiva impõe desafios. Os fabricantes farmacêuticos e os de dispositivos médicos têm a responsabilidade pela segurança e qualidade de seus produtos. Alguns países não têm um sistema regulatório forte para garantir uma supervisão efetiva, no sentido de assegurar o cumprimento das boas práticas para a segurança e qualidade dos produtos. O aumento do número de fornecedores, produtos mais complexos, e cadeias de fornecimento multinacionais em rede podem apresentar riscos para a segurança e a qualidade dos produtos. Infelizmente, esses fatores também significam que os consumidores podem mais facilmente ser expostos a riscos, inclusive aqueles de adulteração intencional ou não intencional, bem como aqueles que vêm da exposição a produtos contaminados (HICKEY, 2014).

CHAMPION (2013) lembra que na prática farmacêutica ainda são utilizados fornecedores não qualificados nem aprovados pelo *FDA*, e apresenta quatro casos recentes de adulteração intencional de IFA e matérias primas, com repercussão catastrófica:

1. O *FDA* identificou a heparina contaminada com OSCS (oversulfated-sulfato condroitina), oriunda da China, causou reações adversas severas associadas a 81 mortes nos EUA, em 2007/8.
2. No final de 1995 e início de 1996, muitas crianças foram internadas em hospitais em Port-au-Prince, Haiti, com insuficiência renal aguda, resultando em pelo menos 80 mortes, devido ao consumo de xarope de paracetamol contaminado com DEG (dietilenoglicol). Outros incidentes com intoxicação por DEG ocorreram entre 1990 e 1998 na Argentina, Bangladesh, Índia e Nigéria, resultando na morte de centenas de crianças. Em outubro de 2006, novo surto de intoxicação ocorreu no Panamá, resultando em vários casos de doença e morte. (Fonte: <http://www.FDA.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070347.pdf> e <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Alertas+por+Regiao+Geografica/INFORMES/Informes+de+2007/Informe+GFARM+n+5+de+11+de+junho+de+2007>).

Vale ressaltar que episódios prévios já haviam sido relatados com o DEG, como em 1937, onde usuários do elixir de sulfanilamida foram intoxicados pelo DEG utilizado como solvente, resultando em 107 óbitos, muitos dos quais de crianças. Este evento levou à promulgação da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, que incluía uma exigência de demonstração de segurança do produto antes de ser lançado no mercado.

3. Até a data de 21 de setembro de 2008, foram relatados pela China, aproximadamente 40.000 casos de pedras nos rins em bebês, com três mortes relativas ao consumo de fórmula infantil, tipo leite em pó contaminada por melamina. A melamina é um composto químico de uso industrial para a produção de laminados, colas, utensílios de cozinha, adesivos, compostos de revestimentos, dentre outros (Fonte: http://www.who.int/csr/don/2008_09_22/en/ e http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/alimentos!/ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cvA_2CbEdFADQgSKI!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/inicio/alimentos/publicacao+alimentos/infomes+alimentos/2008-09-26-38).

4. No mercado interno chinês, em 2012, numerosas empresas usaram gelatina grau industrial para fazer cápsulas de gelatina para medicamentos e alimentos dietéticos, contendo teor de cromo, bem acima do legalmente permitido

Inúmeros desvios de qualidade podem afetar as características organolépticas (como mudanças de coloração, odor, sabor) dos medicamentos. Podem ocorrer alterações físico-químicas (precipitação, problemas de desintegração e dissolução), fotosensibilidade, termosensibilidade, variações microbiológicas (perda de atividade, contaminação), resultando em inefetividade terapêutica ou em risco sanitário.

Um exemplo ocorreu na *Efroze Pharmaceuticals*, indústria do Paquistão, que produzia medicamentos de uso cardiovascular e de prevenção da malária, a pirimetamina. Em dezembro de 2011, mais de 200 pessoas morreram e cerca de 1000 ficaram gravemente doentes, após a ingestão de medicamentos contaminados.

O medicamento cardiovascular, localmente manufaturado e gratuitamente distribuído, foi evidenciado como a origem do problema. Em uma auditoria na planta industrial, foi descoberto que um tambor de 25 kg de pirimetamina tinha desaparecido e acidentalmente sido misturado ao medicamento cardiovascular, em uma concentração 14 vezes maior que a dosagem normal, causando grave deficiência de folato, destruindo plaquetas na medula óssea e provocando hemorragia interna (OMS/Organização mundial da Saúde, 2013).

Desvios de qualidade de produtos farmacêuticos detectados por eventos adversos após a liberação para o mercado consumidor, levam ao recolhimento (*recall*) do lote do medicamento. O *recall* de um produto farmacêutico se constitui em uma ação que visa a imediata e eficaz retirada do mercado, de determinado(s) lote(s) de medicamento com indicação ou comprovação de desvio de qualidade, que possa representar risco à saúde, ou por ocasião de cancelamento de registro, relacionado com a segurança e eficácia do produto, a ser implementada pelo detentor do registro e seus distribuidores. Segundo a ANVISA (2005), a Classificação de Risco à Saúde determina as classes (I, II e III) de qualificação de risco relativo à saúde a que uma população está exposta pelo uso do medicamento com indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, ou uso de medicamentos cujo registro tenha sido cancelado em virtude de ausência de segurança e eficácia nos seguintes termos (TABELA 1):

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DE RISCO À SAÚDE

CLASSE I	Situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição a um medicamento possa causar risco à saúde acarretando morte, ameaça à vida ou danos permanentes.
CLASSE II	Situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição a um medicamento possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso.
CLASSE III	Situação na qual existe baixa probabilidade de que o uso ou exposição a um medicamento possa causar consequências adversas à saúde.

FONTE: ANVISA, 2005

O recolhimento de produtos, uma operação que pressupõe adequado monitoramento da distribuição ao mercado, fica muito mais complexo com o *sourcing* global. E a contratação de terceiros para manufatura farmacêutica incorre em maiores riscos à qualidade — decorrentes da assimetria de informações, racionalidade limitada e oportunismo — que acabaram por aumentar o número de recolhimentos (STEVEN, DONG, CORSI, 2014; GRAY *et al*, 2009, 2011, 2015).

O FDA apresenta em sua *homepage* (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/DrugRecalls/>) uma extensa relação atualizada de medicamentos e correlatos que foram recolhidos no mundo, incluindo a data do recolhimento, nome, descrição, motivo e nome da companhia, conforme FIGURA 1 (print da tela da *homepage*):

Date ↕	Brand Name ↕	Product Description	Reason/ Problem	Company ↕
08/26/2016	Lamotrigine	Lamotrigine	Incorrect labeling of blister cards	Impax Laboratories, Inc.
08/19/2016	Comfort	Comfort Shield Barrier Cream Cloths	Burkholderia cepacia	Sage Products
08/18/2016	Sagent Pharmaceuticals, Inc.	Oxacillin for Injection, USP, 10 g	May contain small, dark particulate matter (iron oxide)	Sagent Pharmaceuticals, Inc.
08/18/2016	Arbor	Cetylev (acetylcysteine) effervescent tablets	Inadequate seal of the blister pack	Arbor Pharmaceuticals, LLC
08/12/2016	Comfort	Comfort Shield Barrier Cream Cloths	Burkholderia cepacia	Sage Products
08/08/2016	Multiple brands	Liquid Drug Products	Due to potential Burkholderia cepacia contamination	PharmaTech, LLC
08/05/2016	Hospira	0.25% BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE INJECTION, USP	Due to the presence of particulate matter	Hospira
08/02/2016	Teva Pharmaceuticals	Amikacin Sulfate Injection USP	Due to potential contamination with glass particulate matter	Teva Pharmaceuticals
08/01/2016	Comfort Shield	Barrier Cream Cloths	Due to product contamination with Burkholderia cepacia	Sage Products
07/21/2016	Talon Compounding Pharmacy (TCP)	HCG and Sermorelin	Lack of sterility assurance	Talon Compounding Pharmacy (TCP)

FIGURA 1: RELAÇÃO DE DROGAS RECOLHIDAS FDA
FONTE: FDA, 2016

Os motivos listados apontam para desvios de qualidade. O *FDA* apresenta uma nota nesta mesma página da internet em que declara que os produtos recolhidos listados são geralmente de Classificação de Risco de Recolhimento equivalente à classe I.

A rede produtiva farmacêutica, aqui entendida, no limite, como a cadeia produtiva de cada organização e seus agentes, vem explicitando insuficiência de elementos de coordenação mais efetivos do que as diretrizes de boas práticas, para reduzir os riscos à qualidade. A cadeia de suprimentos farmacêutica, formada pelo conjunto dessas redes produtivas está exposta a esses riscos, que se ampliam no cenário de operações multi campi, tornando sua governança, que deve considerar todos os agentes (entendido como contratantes, provedores de serviços, parceiros tecnológicos, agência regulatória) operando em sinergia, para o alcance dos objetivos corporativos e para o fortalecimento da saúde pública, muito mais complexa.

Os riscos na cadeia produtiva farmacêutica podem ter severas repercussões, fazendo com que requisitos como qualidade e segurança sejam prioritários. O fornecimento global de insumos e medicamentos é de extrema importância na estratégia

de abastecimento mundial. Para prover a população com segurança, é necessária uma grande articulação entre as agências regulatórias regionais e internacionais, os produtores farmacêuticos, seus parceiros e fornecedores, por meio de mecanismos que fortaleçam a interação dos agentes. O arcabouço regulatório legal que norteia a indústria farmacêutica vem acompanhando a crescente complexidade do setor, indicando o caminho da harmonização regulatória² como uma via para minimizar os riscos à qualidade advindos da globalização, onde inúmeras operações foram externalizadas por meio de *offshore* e *outsourcing*.

Na prática, cada vez que se pretende definir um parceiro de negócios/ provedor de serviços, concomitante ao levantamento da saúde financeira da empresa candidata, realizando a prospecção mercadológica, projeta-se uma auditoria ao seu Sistema de Qualidade, a fim de evidenciar seu alinhamento às Boas Práticas vigentes. Especialistas da empresa interessada são enviados para inspecionar *in loco* os processos e práticas que apresentam riscos à qualidade, mapeiam a criticidade dos riscos, preparam um relatório, que poderá ser respondido por um plano de ação com cronograma de adequação, que gerará nova inspeção para evidenciar a efetividade das ações tomadas. A agência regulatória do país do contratante também audita a empresa postulante, avaliando por extensão a agência regulatória do local, sua aderência à legislação vigente. Essas práticas podem estar presentes na avaliação ao se firmar novos relacionamentos cooperativos.

A Resolução da Diretoria Colegiada RDC Nº 25, de 29 de março de 2007, uma publicação da Diretoria Colegiada da ANVISA instituiu naquela data novas regras para a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, determinando que a responsabilidade do produto a ser liberado para consumo é do detentor do registro, independente de alguma etapa da sua produção, controle de qualidade ou armazenamento ter sido efetuada em terceiros, mas lembrando que a contratada é corresponsável no que lhe compete o objeto do contrato (ANVISA, 2007).

² A harmonização regulatória prevê que exatamente os mesmos requisitos técnicos sejam adotados, com uso de linguagem idêntica pelos países e sem flexibilidade para adequações baseadas em especificidades nacionais (Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria>).

1.3. O ARTEFATO: O QUALITY BY DESIGN

A Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Fármacos para Uso Humano (ICH), iniciada em 1990, tinha o propósito de tornar o desenvolvimento do setor farmacêutico, bem como os processos de registro, mais eficientes, com melhor custo efetividade. Foi constituído como um projeto conjunto da indústria e das autoridades regulatórias, tendo em conta os interesses da saúde pública e as exigências de natureza técnica requeridas para comprovar a eficácia, segurança e qualidade (BARROS, 2004).

Foram introduzidos novos guias harmonizados relativos ao desenvolvimento farmacêutico, gestão do risco à qualidade e sistemas de qualidade farmacêutica (RATHORE & WINKLE, 2009), onde são apresentados os novos elementos para a abordagem sistêmica do Sistema da Qualidade: a avaliação de risco à qualidade e o *Quality by Design (QbD)*.

O ICHQ8 introduz o enfoque do *QbD*, que embute um racional³ sistemático e científico, sedimentado na compreensão do processo e entendimento dos riscos para o alcance da qualidade planejada no desenvolvimento. O alcance dos critérios de aceitação do produto não se dá por acaso, aleatoriamente, mas como consequência do planejamento e controle do processo produtivo.

Nessa abordagem, o produto é projetado para atender a necessidade do paciente e os requisitos de desempenho (em produtos farmacêuticos, segurança e eficácia são requisitos compulsórios). O processo é projetado para alcançar os atributos de qualidade de forma consistente. O impacto das matérias primas e dos parâmetros de processo na qualidade do produto é compreendido. Fontes críticas de variabilidade são identificadas e controladas. O processo é continuamente monitorado e atualizado para permitir a consistência da qualidade ao longo do tempo (NADPARA, THUMAR, KALOLA *et al.*, 2012).

Entre os benefícios do *QbD*, destacam-se a eliminação de lotes rejeitados, mitigação de desvios e custos com investigações, fim de problemas de descumprimento regulatório, aprendizado organizacional como um ativo para o futuro, melhores decisões no desenvolvimento e empoderamento do corpo técnico. “*QbD* é bom negócio e boa ciência” (NADPARA, THUMAR, KALOLA *et al.* 2012).

³ A) a razão ou as razões fundamentais que servem para explicar algo. B) uma fundamentação ou princípios (FONTE: <http://www.thefreedictionary.com/rationale>).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) estimula a submissão de registros baseados no racional do artefato *QbD*, por entender que o mesmo promove a disponibilização no mercado de produtos com a qualidade consistente (EMA, 2015a)

1.4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A elaboração da questão de pesquisa parte da experiência profissional da pesquisadora, desempenhada na área de controle de qualidade de imunobiológicos. A rotina fabril, subordinada à demanda do mercado, impõe prazos em discordância com os tempos de atravessamento produtivo e analítico, muitas vezes conflitantes com as diretrizes de BPF. Esse *trade off* foi captado por BARROS (2005), que identificou que o cumprimento das diretrizes de Boas Práticas de Fabricação atende à necessidade de conformidade normativa nacional e internacional, mas pode também influenciar no aumento da complexidade — criando compartimentação ou barreiras ao fluxo dos processos. Isso significa que um processo produtivo farmacêutico pode ter restrições de acesso, ambientes com diferenciais de pressão e salas controladas, paramentação específica, ou seja, o fluxo produtivo tem particularidades que o tornam menos dinâmico, e conseqüentemente, podem impactar na redução da efetividade da manufatura farmacêutica.

Outra preocupação advinda do exercício produtivo farmacêutico é o compartilhamento de práticas e conhecimento com empresas parceiras ou contratadas.

Dado que a prática farmacêutica não deve perder de vista a conformidade regulatória, a maximização da produtividade, os relacionamentos de parcerias, esse estudo parte dos seguintes pressupostos:

- Os arranjos colaborativos pressupõem operações compartilhadas, com provimento de bens e serviços por parceiros tecnológicos produtivos;
- A dificuldade do real compartilhamento de conhecimento e capacitação tecnológica;
- A incompletude inerente aos contratos, em pontos onde não poderiam sê-los;
- No setor farmacêutico, a qualidade é premissa básica;
- Inúmeros riscos à qualidade estão presentes nesta cadeia, especialmente na sua atual estrutura fragmentada; e
- O cumprimento e as certificações de boas práticas podem não ser suficientes para garantir a conformidade dos produtos.

A ampliação do mercado, a diversidade de relacionamentos e arranjos produtivos possíveis, as oportunidades de aquisição de matérias-primas no mercado

internacional, a externalização de etapas do desenvolvimento e produção, as exportações, entre outros, todos esses fatores tornaram a complexidade da cadeia produtiva farmacêutica elevada, e, com isso, riscos à qualidade foram introduzidos ou incrementados, com repercussões nas operações produtivas e logísticas (BELART, DIAS, SILVA *et al.*, 2014). As operações produtivas compartilhadas entre firmas podem inibir a visão do todo, e dificultar a prevenção de desvios de qualidade. O nível de aderência às boas práticas de fabricação pode ser diferente entre os parceiros, e essas diferenças podem se expressar em qualidade inconsistente dos produtos. Um ponto frágil das relações colaborativas é a impossibilidade de assegurar o mesmo grau de atendimento, de forma análoga e homogênea, das práticas de qualidade pelos parceiros.

A qualidade de um produto é resultante de seu projeto e da qualidade do processo de produção. Para a manufatura de um item com qualidade, é necessário monitorar o seu ciclo de vida, desde o projeto, uso e eventos relacionados. Devem ser identificados aqueles atributos que irão determinar a qualidade do produto, de modo a projetá-lo para atender a tais características, produzi-lo dentro das especificações e acompanhar o seu uso, verificando se foi corretamente projetado e adequadamente produzido. A qualidade, então, é resultado de um esforço no sentido de desenvolver o produto ou serviço de modo tal que este atenda a determinadas especificações. Não se consegue atingir o patamar planejado se a qualidade não for especificada e seu processo de obtenção não for consistentemente arquitetado. A qualidade não ocorre espontaneamente, requer planejamento (JURAN, 1992).

Considerando o ambiente fortemente regulado, e as implicações de vida ou morte atribuídas à qualidade na indústria farmacêutica, a questão central deste estudo se refere a se o *framework* do *QbD* teria um papel relevante na coordenação da rede produtiva farmacêutica desverticalizada, projetando sua adoção para melhor compartilhamento de conhecimento, relacionamentos de maior confiabilidade entre parceiros e destes com as agências regulatórias, otimizando recursos produtivos e tomadas de decisão.

A qualidade vem sendo um fator de decisão dos consumidores para produtos e serviços à medida que deixou de ser entendido como um diferencial, mas sim como um pré-requisito nos mais diversos setores da economia. Deste modo, a melhoria da qualidade é um dos sustentáculos para a maior cocompetitividade de produtos e tecnologia, sendo entendida como uma atividade essencial na maior parte das organizações, contribuindo para manter clientes cativos e conquistar novos mercados

Considerando que a qualidade desejável e compatível a um produto farmacêutico será proveniente de um planejamento técnico científico, onde se acessa as bases de conhecimento instaladas, que são ampliadas no projeto de produtos e processos no *framework* do *QbD*, é possível supor que essa abordagem possa melhor articular a troca de informações técnico científicas nas relações colaborativas na cadeia de suprimentos farmacêutica. Ancorado nesse pressuposto, poderia o *QbD* também atuar como elemento de coordenação da cadeia produtiva, pela sua capacidade de elevar a qualidade a novo patamar, de menor risco e maior confiabilidade.

1.5. PROPOSIÇÃO DE PESQUISA

A partir da apresentação e contextualização do campo de interesse, a indústria farmacêutica, a proposta deste trabalho consiste em estudar o cenário atual, onde um processo de manufatura de medicamentos pode ser iniciado por uma empresa, a etapa de formulação acontecer em uma segunda companhia, o processamento final e a embalagem em uma terceira, no mesmo país ou em diferentes continentes. Tal panorama deve considerar todos os elos da cadeia de suprimentos farmacêuticas: os fornecedores, reguladores e regulados, parceiros e concorrentes, médicos e pacientes, interagindo no mercado globalizado. Uma vez definida a complexidade do setor de produção de medicamentos, esse estudo busca entender os riscos envolvidos nas diversas possibilidades de arranjos contratuais, dada suas limitações no compartilhamento de conhecimentos e práticas e na sequência verificar a percepção de agentes do setor sobre o potencial de uma ferramenta conceitual fortalecer substancialmente a partilha de informações e a redução de desvios e perdas de qualidade, sustentando uma melhor coordenação de cadeia produtiva.

A alternativa estratégica de fazer internamente ou terceirizar a produção farmacêutica, e a frequência com que as múltiplas relações comerciais, as parcerias e concorrências se estabelecem e se dissolvem, estimulam o interesse pelas questões de qualidade envolvidas nas práticas do setor.

O atendimento às demandas globais requer medicamentos de qualidade assegurada, um grande desafio no cenário produtivo fragmentado vigente. Essa tese pretende contribuir na identificação de um arcabouço conceitual da qualidade, cujo conceito pressupõe um profundo conhecimento técnico, encorajando e explicitando sua difusão no tecido industrial. Nesse sentido, o *QbD* pode contribuir para a modulação das relações entre agentes participantes da indústria farmacêutica, como potencial

instrumento para reduzir os custos de coordenação da cadeia e elevar a qualidade a um novo patamar, ou seja, deslocar a curva de *trade off*, uma vez que o racional deste artefato foi estruturado com base no conhecimento científico e na aplicação de ferramentas que se traduzem em mais robustez e consistência das práticas, e conseqüente melhoria de processos e produtos. Na indústria farmacêutica, onde segurança, eficácia e qualidade são premissas comerciais e legais, tal abordagem é definitivamente no mínimo pertinente.

A partir das considerações introdutórias, apresenta-se na seqüência os objetivos geral e específico a motivarem a realização deste trabalho.

1.6. OBJETIVO DA PESQUISA

Uma vez definido o tema e a contextualização do problema que se deseja pesquisar, podem ser determinados os objetivos que se pretende alcançar com este estudo, desde o de natureza geral até os específicos.

O objetivo geral desse trabalho é o de identificar se o *framework QbD* pode contribuir para a redução da assimetria entre os agentes na indústria farmacêutica, encorajando a partilha do conhecimento e criação de uma linguagem comum, entre os agentes, reguladores e regulados.

O modelo proposto por BOOTH, COLOMB, WILLIAMS (2008) orienta a construção da questão de pesquisa de forma organizada, apresentando 4 estágios que podem ajudar o pesquisador a ordenar suas ideias, projetando sua estruturação a partir do problema prático que a determina: (1) construir um tópico; (2) fazer uma indagação; (3) expor os motivos; (4) apresentar sua importância, conforme a seguir:

- (1) Estou estudando a abordagem *QbD* e seu eventual papel como um mecanismo de coordenação da cadeia produtiva farmacêutica.....
- (2) Porque quero compreender se e como este artefato propicia ganhos reais de coordenação no contexto da atual configuração desverticalizada e geograficamente dispersa da mesma.....
- (3) A fim de elucidar seu potencial de promoção de maior articulação e da redução da assimetria.....
- (4) De modo a reduzir os custos de coordenação e elevar o padrão de operações e qualidade a um patamar superior, no mercado global.

1.6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A partir dessas definições, é possível projetar o alcance do objetivo geral, pelo seu desdobramento nos seguintes objetivos específicos:

- Apresentar a cadeia de suprimentos farmacêutica, as etapas do ciclo de vida do produto e o registro sanitário, levantar o contexto de sua atual configuração;
- Identificar as motivações ao longo da trajetória da indústria farmacêutica para o compartilhamento do risco tecnológico, com o emergir da biotecnologia;
- Por intermédio da revisão bibliográfica empreendida, estabelecer os conceitos de desverticalização, *outsourcing*, *offshoring*;
- Evidenciar os movimentos de externalização de operações como o estabelecimento de um conjunto de contratos entre as organizações e os riscos associados, estudando os riscos à qualidade advindos do *global sourcing*;
- Considerando as características das organizações produtoras de medicamentos, ilustrar o papel normativo desempenhado pelas agências regulatórias e as questões de harmonização ainda indefinidas;
- Destacar, com base na literatura compulsada, o referencial teórico da qualidade, com ênfase na abordagem financeira;
- Mapear, no acervo literário, o estado da arte do *QbD*;
- Investigar junto aos interlocutores qualificados, suas percepções acerca do artefato, potenciais contribuições técnicas e na gestão da cadeia de suprimentos de medicamentos, bem como limitações para sua adoção;
- A partir dos dados coletados por meio de entrevistas em profundidade, promover uma discussão detalhada, com o intuito de compreender se potenciais ganhos técnicos, financeiros e regulatórios na cadeia farmacêutica são percebidos pelo universo amostral, ou seja, se a prática industrial, a regulação e a academia estão com o mesmo entendimento em relação ao potencial do artefato; e
- Mediante a análise de aderência entre a síntese conceitual e a realidade investigada no campo, tecer considerações sobre as hipóteses de partida do estudo, agregando uma contribuição inédita à literatura sobre *QbD*.

1.7. ESTRUTURA DO DOCUMENTO

O documento está estruturado da seguinte forma:

O primeiro capítulo apresenta o problema que se pretende estudar, sua justificativa e relevância. No decorrer do capítulo, o problema vai se conformando em uma questão de pesquisa, com pontos central e tangenciais, que se pretende responder por meio dos objetivos delineados.

A partir das definições iniciais, o segundo capítulo detalha os métodos de revisão da literatura para o levantamento de dados e informações, ilustrando a estrutura do mapeamento empreendido, explicitando o racional da busca sistemática, as fontes e bancos de dados e de referências empregadas no estudo.

Na sequência, serão discutidos três campos teóricos — cadeia de suprimentos farmacêutica, desverticalização e a qualidade — que dialogam com o problema central da pesquisa, e que proverão o embasamento conceitual para a produção do protocolo de pesquisa que os articulará.

A indústria farmacêutica, um dos corpos conceituais estudados, foi dividido em dois tópicos, visando melhor organização do estudo. Mediante o exposto, a revisão bibliográfica será apresentada no terceiro capítulo, subdividido em três tópicos: cadeia de suprimentos farmacêutica, desverticalização, concluindo com a superposição dos dois conceitos, a cadeia de suprimentos farmacêutica desverticalizada:

- CAPÍTULO 3 – TÓPICO 1: inicia a construção do quadro conceitual, discorre sobre as características gerais da cadeia de suprimentos farmacêutica, o ciclo de vida do produto farmacêutico e as transformações acarretadas pela unificação do mercado globalizado, destacando as alternativas de arranjos relacionais contratuais, revisando a contribuição da biotecnologia e a descentralização da pesquisa e desenvolvimento (P&D) e seu papel na reconfiguração da cadeia de valor farmacêutico.
- CAPÍTULO 3 – TÓPICO 2: versa sobre o contexto do estudo, o ambiente globalizado e os conceitos como a integração vertical, apresentando as relações contratuais nessa nova conjuntura, discutindo a desverticalização, as teorias de transações econômicas associadas e os riscos à qualidade associados ao *sourcing* global.
- CAPÍTULO 3 – TÓPICO 3: nesse tópico situam-se os movimentos iniciais de desverticalização da cadeia farmacêutica, o avanço de sua fragmentação e sua reconfiguração no contexto contemporâneo, concluindo com algumas considerações de cunho normativo.

A revisão da literatura prossegue no quarto capítulo, desmembrado em dois subitens: a qualidade e o tema central *QbD*.

- CAPÍTULO 4 – TÓPICO 1: trata dos conceitos de qualidade, enfatizando o viés financeiro, por meio da discussão onde a falta de qualidade incorre em gastos e custos desnecessários.
- CAPÍTULO 4 – TÓPICO 2: apresenta-se o tema central *QbD*, com qual se pretende estabelecer um mapa conceitual integrado aos demais campos teóricos. Desde sua origem, sua comparação com o modelo tradicional, a criação de uma linguagem comum alinhada com o conceito da harmonização de diretrizes normativas, os pontos chaves do artefato e o alcance de suas aplicações.

Uma análise da teoria apresentada na revisão bibliográfica é sintetizada no final capítulo 4.

O capítulo 5 enfoca a proposição de condução empírica do estudo, o percurso metodológico. Narra-se a motivação do estudo, as etapas exploratórias e calibração do estudo de campo delineado. Mediante os resultados alcançados nas etapas iniciais, definiu-se o procedimento técnico para a coleta de dados, o recorte amostral, e o protocolo de pesquisa encaminhado aos interlocutores qualificados, bem como o modelo para análise dos dados.

Os resultados obtidos em campo e a discussão dos mesmos encontram-se detalhadamente descritos no capítulo 6.

Por fim, o sétimo capítulo evidencia as conclusões do estudo e propõe encaminhamentos e pesquisas futuras, que possam dar continuidade ao trabalho aqui desenvolvido, com potencial de elucidar questões em aberto decorrentes dos temas explorados.

2.0 MAPEAMENTO DA LITERATURA

2.1. MÉTODO DO MAPEAMENTO

A escolha do tema constitui importante passo na elaboração de uma pesquisa bibliográfica e um levantamento preliminar, que pode ser entendido como um estudo exploratório pode ajudar a definição do recorte da pesquisa, pois tem a finalidade de proporcionar a familiaridade do aluno com a área de estudo no qual está interessado, bem como sua delimitação (GIL, 2010).

Informação abundante encontra-se disponível nas bases de dados, a evolução e massificação da *WEB* destravou os portais do conhecimento. Como o quantitativo acessível aumentou consideravelmente, a operação de busca tornou-se grandiosa, em oposição à um passado não tão remoto, quando o material de interesse estava fisicamente alocado nas bibliotecas, única forma de acesso ao precioso acervo. Atualmente, a pesquisa por palavras chaves isoladas parece não fazer sentido, o número de retornos ultrapassa quatro dígitos. E não se pode perder de vista que quantidade não implica em qualidade: a internet, por si só, não é capaz de atribuir qualidade aos textos coletados durante uma pesquisa bibliográfica, o desafio é separar o joio do trigo, trabalho árduo.

Na fronteira dos textos acadêmicos, SILVA & PROENÇA JR (2013) lembram que além das fontes consultadas indexadas (por exemplo, as disponíveis no Portal de Periódicos da CAPES) ou acessíveis a partir de bancos de dados, cujos artigos e livros formam a “literatura branca”; existem ainda, as diversas formas ditas “literatura cinza” (por exemplo, relatórios técnicos ou *posts* em *blogs*, *white papers*). Inclui outros grupos (por exemplo, associações, institutos profissionais, fóruns ou grupos universitários de pesquisa) ou trabalhos acadêmicos (por exemplo, dissertações e teses) que contribuem para o assunto. Na área farmacêutica, as associações de classe e comunidades industriais editam revistas e textos na *WEB* com o radar antenado em tendências do mundo prático fabril, geralmente antecipando futuros artigos acadêmicos. A farmacêutica também tem um normativo expressivo, onde guias, diretrizes e resoluções são de consulta compulsória. Nesse inesgotável universo de conhecimento, o pesquisador deve exercitar sua capacidade crítica na seleção do material consultado, fator decisivo na edição do documento. Portanto, cabe ao usuário ter a habilidade de aplicar filtros pertinentes na busca de textos de qualidade.

Esse mapeamento da literatura deve seguir uma determinada lógica, ser sistemático e rastreável. O *screening* inicial, após a seleção pelo título da obra, foi realizado pela leitura inspeccional ou pré-leitura dos resumos. Esse nível de leitura, segundo ADLER & VAN DOREN (2010), é voltado para a melhor avaliação possível de um texto em um período limitado de tempo. Essa triagem possibilita avaliar se a leitura pode ser encerrada nesse estágio e desconsiderada ou se o texto é selecionado para uma avaliação mais criteriosa. Note-se que depois da leitura analítica, textos que pareciam promissores por vezes não se concretizam. Existem ainda obras redundantes, indexadas em diferentes bases.

O progresso do trabalho leva à identificação de autores proeminentes, às fontes recorrentes, a questões periféricas relacionadas, às referências das referências. Uma heurística efetiva é o que SILVA & PROENÇA JR (2013) chamam de “Raízes & Ramos” (R&R), onde se investiga os relacionamentos entre trabalhos em termos das referências que cada trabalho cita (suas raízes) e dos trabalhos que o citam (seus ramos), seguindo recursivamente para cada trabalho assim identificado (que produzem novos ciclos de raízes e ramos).

Com base no exposto, formulou-se a seguinte estrutura metodológica para a revisão bibliográfica, apresentada na FIGURA 2:

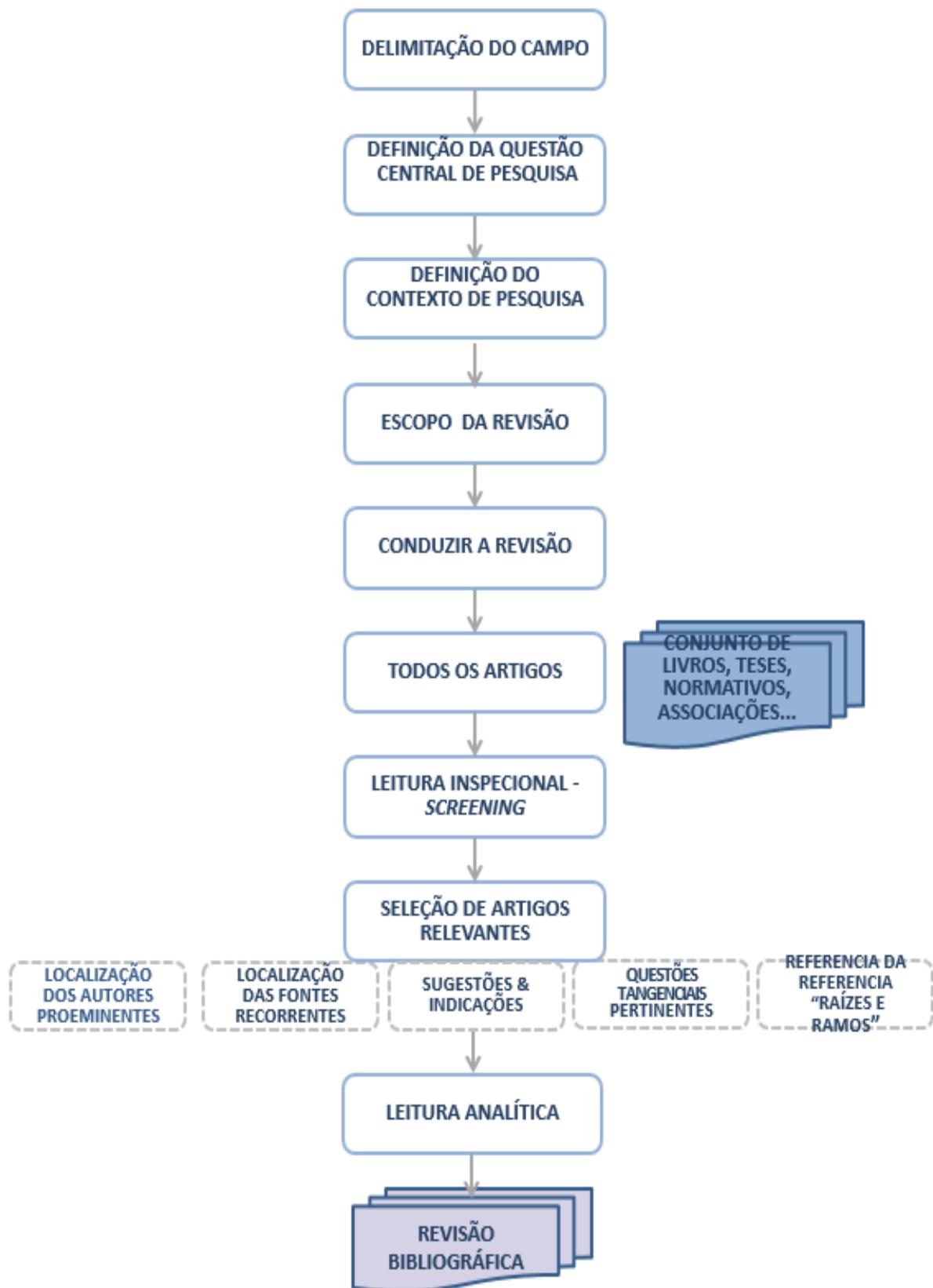


FIGURA 2: ESTRUTURA METODOLÓGICA DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
 FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Conforme o esquema apresentado na FIGURA 2, o campo delimitado trata-se do setor industrial farmacêutico, onde a conformidade às normas regulatórias é compulsória, e a qualidade é um *driver* das operações fabris.

O contexto definido apresenta essa cadeia de suprimentos transformada pela probabilidade de colaboração em rede, parcerias e alianças, deflagradas pela redução das fronteiras geográficas. A oferta de distintos serviços ao longo do ciclo de vida do produto, como Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), estudos clínicos, transferência de tecnologia e escalonamento, produção de lotes pilotos, produção de IFA, formulação e processamento final está redefinindo estratégias globais produtivas e de qualidade. Toda essa dinâmica é acompanhada pelas Agências Regulatórias, que entendem que atender às Boas Práticas de Fabricação pode não ser suficiente para esse novo cenário em efervescência.

Dessa forma, o mapeamento começou a demarcar o escopo do estudo, endereçando às disciplinas suplementares, como a Cadeia de Suprimentos Farmacêutica e seus movimentos de transformação, a desverticalização e a qualidade.

Aludindo aos riscos à qualidade derivados das relações contratuais firmadas entre os parceiros comerciais, formulou-se a questão de pesquisa, conjecturando-se o *QbD* como uma abordagem com potencial de reduzir as assimetrias entre os agentes, melhorar a qualidade final e reduzir os custos de coordenação da cadeia

2.2. PROCEDIMENTOS DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BOOTH, COLOMB, WILLIAMS (2008) ensinam a delinear a pesquisa por meio da estruturação de um interesse em um problema. Os autores alertam que a pesquisa bibliográfica não deve se tratar apenas de um grande resumo do material coletado, mas sim de construir um instrumento para formatar a resposta ao problema engendrado. Nesse sentido, a bibliografia consultada deve apresentar um "algo a mais": daí emergem os elementos que vão fazer a sustentação do argumento.

A primeira etapa foi constituída de uma varredura nas bases de dados para o tema raiz proposto para este estudo, o *QbD*, com os demais corpos teóricos tangenciando a questão central. As buscas preliminares mostraram que o tema estava presente na academia, porém com um enfoque de suas aplicações na área técnica. O documento referência base para o *QbD* é a diretriz normativa harmonizada PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2) ICH (2009) que orienta as etapas no processo de sua aplicação, endereçando o guia para a fase do desenvolvimento

farmacêutico. Entretanto, o mapeamento bibliográfico deixa claro que o *QbD* extrapolou as fronteiras do desenvolvimento e vem sendo empregado de uma forma mais ampla na indústria farmacêutica, configurando-se como uma abordagem potente para projetor de processos e produtos consistentes e robustos.

O mapeamento da literatura inicial teve o “*Quality by Design*” como expressão chave, pois era desejado avaliar a expressão sem nenhum filtro de busca. A maioria dos mecanismos de busca, bancos de dados ou sites de periódicos usa as palavras encontradas em seu título e resumo e em sua lista de palavras-chave para subsidiar a tomada de decisão dos leitores; sem isso, os leitores não seriam capazes de encontrar o material de seu interesse. Aplicando os mecanismos de busca, foram analisados todos os títulos dos periódicos, eliminando-se os artigos iguais em diferentes bases. A partir desta primeira triagem, os títulos dos artigos selecionados foram submetidos a uma leitura inspeccional, seguido da leitura analítica dos resumos dos documentos triados na etapa prévia (ADLER & VAN DOREN, 2010) (FIGURA 3). A quase totalidade dos textos encaminhava para a aplicação técnica do *QbD*, ressaltando seu protagonismo no projeto de processos e produtos consistentes.

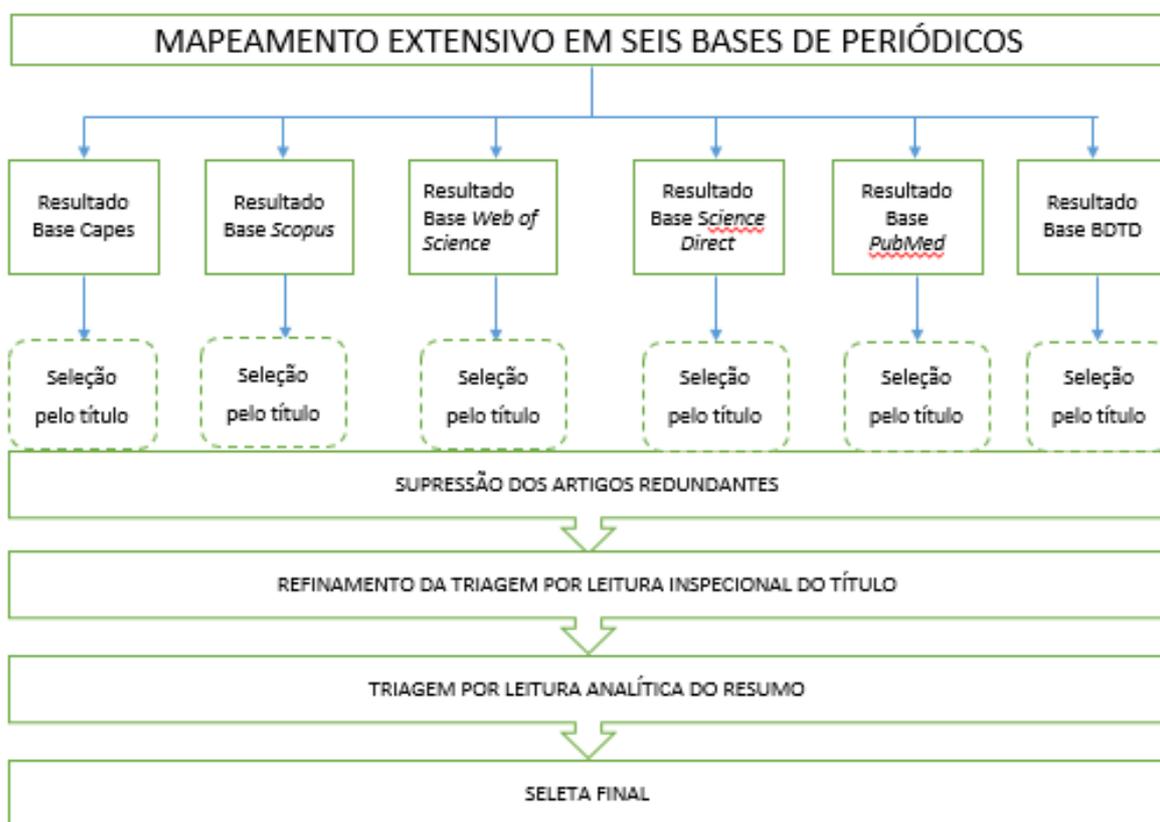


FIGURA 3: FLUXO DA SELEÇÃO DE ARTIGOS
FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

O mesmo procedimento foi empregado para a sigla *QbD*, e para a sua tradução para o português, a expressão “espaço de concepção”, sem filtros de busca, a fim de avaliar o retorno e a recuperação de artigos, comparando com os que já haviam sido obtidos pela busca “*Quality by Design*”.

Com base neste levantamento, foi constatada a relevância do tema uma vez que existem inúmeros trabalhos recentes sobre o *QbD*. Fazendo-se o refinamento da literatura, com o intuito preliminar de compreender como a academia estava descrevendo o framework, verifica-se ainda que muitos trabalhos discutem processos diversos onde a abordagem foi envolvida, destacando a aplicação técnica. Dessa forma, esse levantamento ajudou na formatação do escopo, pois revelou a ausência de estudos sobre o *QbD* na gestão da cadeia de suprimentos da farmacêutica, indicando a oportunidade de investigar um tema ainda inexplorado.

A TABELA 2 sintetiza a revisão da bibliografia com o uso da expressão “*Quality by Design*”.

TABELA 2: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “QUALITY BY DESIGN”

BASE DE DADOS	RESULTADO TOTAL	SELEÇÃO TÍTULO	SELEÇÃO PARA LEITURA	SELEÇÃO FINAL
Periódicos Capes http://www-periodicos-capes-gov-br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome	1.223	127	39	31
Scopus http://www.scopus.com	1482	16	9	7
Web of Science http://apps-webofknowledge.ez68.periodicos.capes.gov.br/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&parentQid=&qid=1&SID=4E1vOr5bYfzF6ipp8Vf&&update_back2search_link_param=yes&page=8	962	6	5	3
Science Direct http://www.sciencedirect.com/	1.383	6	2	3
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	602	7	7	4
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações / BDTD http://bdtd.ibict.br/	3	3	1	1

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

A fim de garantir a extensividade da pesquisa aos acervos, a sigla “QbD” também foi mapeada, tendo retornado artigos já incluídos na busca com a expressão por extenso, na sua maioria (TABELA 3). Digno de nota é que a sigla QBD identifica do mesmo modo a expressão “*quasi birth and death*”, uma matriz estocástica da cadeia Markov, tornando o retorno de artigos uma mistura dos dois significados.

TABELA 3: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “QBD”

BASE DE DADOS	RESULTADO TOTAL	SELEÇÃO TÍTULO	SELEÇÃO PARA LEITURA	SELEÇÃO FINAL
Periódicos Capes http://www-periodicos-capes-gov-br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome	1111	24	2	2
Scopus http://www.scopus.com	1693	7	8	1
Web of Science http://apps-webofknowledge.ez68.periodicos.capes.gov.br/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&parentQid=&qid=1&SID=4E1vOr5bYfzF6ipp8Vf&&update_back2search_link_param=yes&page=8	879	6	6	1
Science Direct http://www.sciencedirect.com/	2403	6	2	1
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	383	7	7	0
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações / BDTD http://bdttd.ibict.br/	7	7	0	0

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

A expressão “espaço de concepção”, tradução raramente empregada para o *design space* foi igualmente pesquisada, conforme TABELA 4, sem retorno de resultados significativos

TABELA 4: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “ESPAÇO DE CONCEPÇÃO”

BASE DE DADOS	RESULTADO TOTAL	SELEÇÃO TÍTULO	SELEÇÃO PARA LEITURA	SELEÇÃO FINAL
Periódicos Capes	460	0	0	0

http://www-periodicos-capes-gov-br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome				
Scopus http://www.scopus.com	0	0	0	0
Web of Science http://apps-webofknowledge.ez68.periodicos.capes.gov.br/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&parentQid=&qid=1&SID=4E1vOr5bYfzF6ipp8Vf&&update_back2search_link_param=yes&page=8	0	0	0	0
Science Direct http://www.sciencedirect.com/	0	0	0	0
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	0	0	0	0
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações / BDTD http://bdttd.ibict.br/	1	0	0	0

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Também foi promovida a busca por expressões como "qualidade por desenho", "qualidade por projeto", "qualidade por design", sem retornos, com exceção de um trabalho brasileiro no *site* http://bv.fapesp.br/pt/pesquisa/?q=14/03883%5C%5C%5C-3&count=20&format=&index=&q2=&sort=-data_inicio, com o título "Validação do uso de delineamentos uniformes acoplados a redes neurais em bioprocessos". Esse link leva a outro endereço http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/btpr.2051/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED, onde o texto da *Biotechnology Progress Volume 31, Issue 2, Version of Record online: 27 JAN 2015* está indisponível, mas tanto o título (*Use of uniform designs in combination with neural networks for viral infection process development*) como as palavras chave: *artificial neural network, uniform design, viral infection, bioprocess, rabies vírus, experimental design* não tem relação com o presente estudo.

Do total de artigos selecionados, vale destacar que alguns estavam indisponíveis, mas de um modo geral a literatura consultada explicitava que a aplicação técnica do *QbD* estava sendo intensamente estudada, viabilizando sua exploração sob uma nova perspectiva.

Complementando a busca nas bases de dados, pesquisou-se as palavras chaves “*OUTSOURCING*” E “*PHARMA**” separadas, e devido ao grande número de artigos retornados, optou-se pelo seu conjunto, conforme TABELA 5.

TABELA 5: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “*OUTSOURCING*+” *PHARMA”**

BASE DE DADOS	RESULTADO TOTAL	SELEÇÃO TÍTULO	SELEÇÃO PARA LEITURA	SELEÇÃO FINAL
Periódicos Capes http://www-periodicos-capes-gov-br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome	5.056*	-----	-----	-----
Scopus http://www.scopus.com	143	39	9	3
Web of Science http://apps-webofknowledge.ez68.periodicos.capes.gov.br/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&parentQid=&qid=1&SID=4E1vOr5bYfzF6ipp8Vf&&update_back2search_link_param=yes&page=8	46	4	1	1
Science Direct http://www.sciencedirect.com/	415	41	13	4
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	15	2	0	1
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações / BDTD http://bdtd.ibict.br/	0	0	0	0

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Devido ao número elevado de documentos recuperados pela Base Capes (*), optou-se por fazer o mapeamento das demais bases de dados, e fazer um refinamento adicional, incluindo o *Quality by Design* como um filtro. Assim sendo um novo conjunto de expressões foi pesquisado “*OUTSOURCING*+” “*PHARMA**+” “*QUALITY BY DESIGN*”, conforme TABELA 6:

TABELA 6: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA “*OUTSOURCING*+” *PHARMA+” “*QUALITY BY DESIGN*”**

BASE DE DADOS	RESULTADO TOTAL	SELEÇÃO TÍTULO	SELEÇÃO PARA LEITURA	SELEÇÃO FINAL
Periódicos Capes	53	5	2	1

http://www-periodicos-capes-gov-br.ez29.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome				
Scopus http://www.scopus.com	1	0	0	0
Web of Science http://apps-webofknowledge.ez68.periodicos.capes.gov.br/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&parentQid=&qid=1&SID=4E1vOr5bYfzF6ipp8Vf&&update_back2search_link_param=yes&page=8	0	0	0	0
Science Direct http://www.sciencedirect.com/	5	0	0	
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	1	0	0	0
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações / BDTD http://bdtd.ibict.br/	0	0	0	0

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Dessa configuração de busca, o artigo inédito era genérico, cujo conteúdo trazia mais do mesmo, servindo como leitura complementar.

2.3. ACERVO LITERÁRIO COMPLEMENTAR

Complementando o arcabouço teórico consultado, os *sites* das agências regulatórias, Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde, associações de classe foram de extrema valia. Os bancos de tese também forneceram insumos relevantes, em temas adjacentes, para a composição da obra.

Os artigos lidos que faziam menção à origem do *QbD* referenciavam JURAN, indicando o como o autor precursor desse modelo. Dois clássicos do escritor, um dos *experts* da ciência da qualidade foram adquiridos, usados e referenciados nesse estudo.

O referencial teórico do *QbD* foi construído com base em artigos acadêmicos e dois livros específicos, sendo um deles editado pelo *Parenteral Drug Association (PDA)*, e o outro pelo autor com mais alta produtividade no tema, *ANURAG S.RATHORE*, cujos *papers* também foram consultados e utilizados.

Referência no ensino e orientação em Gestão e Avaliação da Qualidade, EDSON PACHECO PALADINI entra como autor de dois livros de fundamentação do tópico

qualidade, enquanto o custo da qualidade é tratado no livro homônimo de ANTÔNIO ROBLES JÚNIOR.

As obras de metodologia de pesquisa empregadas são de autoria de ANTONIO CARLOS GIL, MARINA DE ANDRADE MARCON & EVA MARIA LAKATOS, mas destaca-se o livro Métodos de Pesquisa em Administração e Pesquisa Qualitativa em estudos organizacionais, fundamentando academicamente a entrevista como técnica de coleta de dados possante de amplo emprego na pesquisa em gestão das organizações.

A TABELA 7 apresenta a síntese do arcabouço teórico complementar consultado.

TABELA 7: ARCABOUÇO TEÓRICO COMPLEMENTAR

TEMAS	TÓPICOS CONTRIBUIÇÕES	OU	FONTES/REFERÊNCIAS
Normativo	Conceito Características Análise histórica Papel na cadeia		FDA, MS, EMA, OMS, ANVISA, ABNT, ICH
Cadeia farmacêutica	Conceito Aspectos de transformação Reconfiguração		Associações Farmacêuticas (PDA, IFPMA), RASMUSSEN (2007) RADAELLI (2012)
Desverticalização	<i>Outsourcing</i> <i>Offshore</i> Teoria de Custos de Transação Teoria da Agência Parcerias Produtivas PDPs Risco tecnológico		PIACHAUD (2005) MCIVOR (2013) WILLIAMSON (1979 e 1981) EISENHARDT (1989) MS (2014) PISANO (2006), GASPAR (2013)
Qualidade	Conceito Características Abordagem Financeira Riscos		JURAN (1992) JURAN & GODFREY (1998) ROBLES JR (2009), PALADINI (2012) GRAY (2009)

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

2.4. ORIGINALIDADE E INEDITISMO DA PROPOSIÇÃO DO ESTUDO

A análise dos artigos recuperados indicou claramente que o tema central *QbD* tratava-se de um assunto inexplorado, quando olhado na perspectiva de um potencial modelo para deslocar a curva de *trade off* custo versus qualidade, repercutindo na redução dos custos de coordenação da cadeia, com redução de assimetrias e melhor articulação entre os agentes que transacionam na indústria farmacêutica, ratificando a proposição desse estudo como inédita e original.⁴

O mapeamento dos acervos literários aqui descrito resultou na construção do referencial teórico apresentado nos capítulos 3 e 4.

⁴ O atualização do mapeamento da literatura foi estendida até setembro de 2016, quando foi dada como concluída para a finalização da redação do documento.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE I

3.1. CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA

Esse tópico apresenta as características gerais da cadeia de suprimentos farmacêutica, cuja competitividade está alicerçada na capacidade de lançar constantemente novos produtos inovadores, seu contexto de inserção prévio e as transformações trazidas pela unificação do mercado globalizado.

3.1.1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica, rigidamente regulada, trabalha com altas margens de lucros, tem poder econômico para influenciar a política, a regulação, a opinião pública e os médicos. Sua enorme potência financeira utiliza-se de estratégias de *marketing*, ou seja, pesquisas científicas sobre produtos farmacêuticos alimentam a produção de artigos, a circulação de conhecimento e a venda de medicamentos, de acordo com seus interesses (MIGUELOTE & CAMARGO JR., 2010). As empresas se organizam em associações, onde realizam transações de mercado, comando, controle, competição, colaboração e cooperação, defendendo fortemente suas vantagens, por vezes conflitantes com as da saúde pública. Dentre os problemas atuais enfrentados pelo setor, a adulteração de produtos merece destaque. A dificuldade de rastreamento das falsificações e *recalls* são amplificadas pelo mercado global, e endereça para questões frágeis da coordenação do setor, que deveria ser protagonizada pela função qualidade.

O *FDA* (2004a) lançou um relatório sobre as perspectivas da indústria farmacêutica para o século 21, prospectando que a qualidade e melhoria de produtividade deveriam ser prioridade, pois compartilham um elemento comum - redução da variabilidade por meio da compreensão do processo (por exemplo, aplicação do conhecimento ao longo do ciclo de vida do produto). Reduzir a variabilidade fornece uma oportunidade de relação ganha-ganha, tanto para a saúde pública e como pelo ponto de vista da indústria. E, uma vez que tecnologias, práticas e regulação são geralmente comuns, desde os inovadores até as empresas de genéricos, todos os segmentos da indústria deveriam investir na manufatura com base em ciência, visando melhoria da eficiência e segurança, essenciais para os desafios do século 21.

3.1.2. APRESENTAÇÃO

A indústria farmacêutica está inserida no ramo das empresas tecnológicas de alto valor agregado, requerendo alto grau de investimento em P&D para inovação e introdução de novos produtos. Esta indústria demanda pequeno volume de mão de obra, sendo esta, porém, de alta qualificação. Em função do tipo de processos envolvidos e da natureza da matéria-prima utilizada, pode-se entender o setor como subdividido em três grandes blocos: farmoquímicos, fitoterápicos e biotecnológicos (HASENCLEVER, FIALHO, KLEIN, *et al.*, 2010).

Esse mercado pode ser caracterizado como um oligopólio diferenciado, no qual as dez maiores empresas concentram cerca de 41% da participação mundial, porém individualmente nenhuma ultrapassa 6% (GOMES, 2014). No que se refere à tecnologia empregada, a indústria farmacêutica é classificada como uma indústria intensiva em tecnologia (*science based*), integrando a taxonomia usual de organização industrial com a taxonomia dos processos de inovação (GADELHA *et al.*, 2003). Desta forma o líder do mercado pode estabelecer uma estratégia de preço, selecionando o preço que maximiza seus próprios lucros cabendo a outras empresas a busca da diferenciação por meio da propaganda, da criação de diferenciais de qualidade e da pesquisa e desenvolvimento na busca da inovação. A vantagem competitiva das *Big Pharmas* é reforçada pelo pioneirismo (as chamadas *first movers advantages*). O primeiro a colocar seu produto no mercado obtém os ganhos do preço mais alto, além de gozar de um período sem concorrentes diretos (RADAELLI, 2012). As barreiras à entrada nesta indústria são, assim, decorrentes das economias de escala relacionadas às atividades de P&D e de *marketing*, não sendo predominante a competição via preços (GADELHA, 1990; 2003).

Três características tornam o mercado de medicamentos distinto das demais atividades industriais e comerciais. Primeiramente, existe uma variação do regime de saúde pública, em que cada país possui um aparato regulatório específico para aprovação, comercialização e controle (ou não) de preços de medicamentos. Os controles sanitários, biológicos e farmacotécnicos também variam de país para país (embora existam resoluções da OMS com princípios e padrões básicos, seguidos pela maioria dos países filiados à Organização das Nações Unidas – ONU). Isto exige das companhias farmacêuticas internacionais flexibilidade para atender às legislações locais e simultaneamente maximizar seus lucros (HASENCLEVER, FIALHO, KLEIN, *et al.*, 2010). A homogeneização das discrepâncias regulatórias regionais é foco das iniciativas de harmonização das agências sanitárias internacionais.

O segundo ponto intrínseco ao setor diz respeito à questão da legislação de propriedade intelectual. Os medicamentos produzidos podem ser classificados em dois macro conjuntos distintos:

- 1) Medicamentos de marca, produtos que possuem um sistema de regulação de patentes sobre si, o que dá ao detentor o direito de exclusividade na fabricação, comercialização e distribuição daquele medicamento, sendo vedada a outra companhia, por lei, a sua reprodução; e
- 2) Medicamentos genéricos, que consistem da reprodução de fórmulas de composição e processos de fabricação de medicamentos antes patenteados, após a autorização das agências reguladoras. Há também os produtos similares que, embora representem uma tentativa de imitação dos efeitos dos medicamentos regidos por patentes, como não utilizam processos e compostos idênticos, têm sua produção autorizada (normalmente após uma década de exploração do produto original) e também são regidos por patentes (HASENCLEVER, FIALHO, KLEIN, *et al.*, 2010).

Finalmente, deve-se considerar que a limitação da oferta dada em função da prescrição médica, que categoriza os produtos vendidos em dois blocos expressivos: produtos condicionados à prescrição médica, de uso restrito, denominados medicamentos éticos; e produtos que não necessitam de prescrição para serem comercializados – chamados produtos OTC (*over the counter*, ofertados no varejo sobre o balcão da farmácia, tipo *self service*). São exemplos de produtos OTC: suplementos vitamínicos, analgésicos e antipiréticos.

A dinâmica da oferta e da demanda dessa indústria é também uma peculiaridade que a distingue das demais. A demanda é formada pelos pacientes (usuários de medicamentos), que, no entanto, não tem ingerência sobre o processo, pois o fazem sob a prescrição de um profissional da saúde e é influenciada pelo ostensivo *marketing* promovido pela indústria, que detém todas as informações relativas ao produto. Dessa forma, o consumidor torna-se refém à medida que o produtor exerce amplo poder de mercado. A oferta, neste setor, é formada pelos produtores de medicamentos, cujo papel é desenvolver novas tecnologias e atender às necessidades dos indivíduos, em consonância com o perfil epidemiológico de cada população (SILVA & FERREIRA JUNIOR, 2014).

Nos últimos anos, notadamente nos países emergentes, tem ocorrido uma mudança no eixo epidemiológico da população, migrando para o padrão de doenças dos países desenvolvidos, onde os medicamentos mais prescritos destinam-se ao

tratamento de doenças crônico-degenerativas, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal, diabetes, câncer e doenças neurodegenerativas (Parkinson e Alzheimer, principalmente) (MINAYO & COIMBRA JUNIOR, 2002; MS, 2009). Considerando a longa duração e o alto grau de especialização, esses tratamentos são significativamente mais caros, o que justifica de certo modo o crescente interesse das grandes transnacionais farmacêuticas em investir nestes países. Já nos países em desenvolvimento e com nível de renda e distribuição de medicamentos inferior, as doenças infectocontagiosas, como tuberculose e malária, ainda são as mais proeminentes (HASENCLEVER, FIALHO, KLEIN, *et al.*, 2010).

No setor farmacêutico, um modelo de negócio clássico é o do *blockbuster* – termo utilizado setorialmente para designar drogas cujo faturamento individual supera US\$ 1 bilhão, extremo sucesso financeiro, normalmente acompanhado do sucesso terapêutico –, baseado no lançamento e comercialização de um medicamento de extensa utilização, com margens amplas, que seja capaz de, em poucos anos, remunerar acionistas e gerar receitas para pagar por muitos anos de investimento no desenvolvimento de outras moléculas. (REIS, CAPANEMA, PALMEIRA FILHO *et al.*, 2009). O sucesso desse modelo depende de conseguir grandes rendimentos provenientes de um pequeno número de drogas para pagar o alto custo da descoberta de novas drogas e do processo de desenvolvimento de um grande número de candidatos (RASMUSSEN, 2007).

3.1.3. CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO

O ciclo de vida de um produto farmacêutico inclui os seguintes processos: desenvolvimento farmacêutico, transferência de tecnologia, produção comercial e descontinuação do produto; cada qual composto por diversas atividades (ICH, 2008) conforme ilustrado na FIGURA 4:



FIGURA 4: CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO
FONTE: ICH (2008)

As etapas do ciclo de vida podem ser realizadas dentro de uma única organização ou distribuídas em diversas instituições que podem compor uma intrincada rede. Nesta configuração, uma mesma organização pode representar diferentes papéis, definido conforme sua estratégia e de acordo com os cenários de mercado. A descrição das etapas apresenta-se a seguir (ICH, 2008):

1) DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

O objetivo das atividades de desenvolvimento farmacêutico é a concepção de um produto e também do processo de fabricação de tal modo que seja capaz de entregar consistentemente o desempenho pretendido e atender às necessidades dos pacientes e dos profissionais de saúde, bem como as exigências das autoridades regulatórias. O desenvolvimento farmacêutico também inclui os estudos pré-clínicos e clínicos.

1.A) ESTUDOS PRÉ CLÍNICOS E CLÍNICOS

Durante o processo de desenvolvimento farmacêutico, ocorre o estudo pré-clínico, que consiste de testes “*in vitro*” e em animais de laboratório. Quando esta fase é concluída com êxito, se avança para os estudos em seres humanos, denominados estudos clínicos. Uma vez seja possível comprovar a segurança e eficácia do produto, é solicitado seu registro junto à autoridade regulatória nacional, o que autoriza a fabricação e a comercialização do produto.

O processo de desenvolvimento farmacêutico está sequenciado em quatro etapas: Descoberta; Desenvolvimento Pré-Clínico (ensaios em animais); Ensaios Clínicos de Fase I, II e III; e, por último, a Solicitação de Aprovação do Produto (PISANO, 1997 e GASPAR, 2013). Na fase preliminar do processo de desenvolvimento, são testados centenas de compostos para determinar quais os candidatos mais prováveis para ser bem-sucedido na luta contra uma doença específica.

Na Fase pré-clínica, depois de identificado em experimentações *in vitro* como tendo potencial terapêutico, o produto em desenvolvimento será aplicado em animais, visando obter informações preliminares sobre atividade farmacológica e segurança. Com base no êxito da etapa pré-clínica, os fabricantes solicitam a continuidade do estudo às agências regulatórias, avançando para os estudos em seres humanos.

Segundo a ANVISA (2015), o estudo clínico é definido como: “Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou

identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.”

Nos estudos de Fase I, dá-se uma avaliação inicial em humanos (20 a 100 voluntários saudáveis), a fim de captar informações como tolerância, relação dose/efeito, duração do efeito e efeitos colaterais.

A Fase II, também chamada de Estudo Terapêutico Piloto, visa demonstrar a atividade e estabelecer a segurança em curto prazo do princípio ativo, em pacientes (100 a 200/500) afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados.

Nos estudos de Fase III acontece o estabelecimento do perfil terapêutico. São definidas a indicação, dose e via de administração, contraindicação, efeitos colaterais, medidas de precaução. Esta etapa inclui estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (amostra mínima 800/1000).

A Fase IV tem início após aprovação para comercialização do produto, com objetivo de:

- Detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperadas (vigilância pós-comercialização),
- Estudos de suporte ao *marketing*,
- Estudos adicionais comparativos com produtos competidores,
- Novas formulações (palatabilidade, facilidade de ingestão).

2) TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

As atividades de transferência de tecnologia têm por objetivo a transmissão do conhecimento do produto e do processo entre desenvolvimento e fabricação, dentro ou entre locais de fabricação. Este conhecimento forma a base para o processo de fabricação, a estratégia de controle, a abordagem de validação de processos e a melhoria contínua.

O escalonamento (*scale-up*) é geralmente compreendido como a transferência do processo de fabricação da etapa de bancada para a etapa de lote piloto e da etapa de lote piloto para a etapa industrial. O *scale-up* pode ser definido como partida e operação bem-sucedida de uma unidade de produção industrial, cujos procedimentos

de operação e concepção estejam baseados em ciência, em experimentação e demonstrações realizadas em escalas menores. Está ligado ao aumento linear ou não, das mudanças de escala desde a fase laboratorial para a produção industrial. O escalonamento pode ser interno, entre setores de uma mesma unidade fabril, ou externo, entre setores de uma matriz e uma subsidiária ou entre empresas diferentes (VIEIRA, REDIGUIERI, REDIGUIERI, 2013).

BENNETT (2002) propõe uma distinção entre a transferência de tecnologia horizontal e vertical. A vertical se refere à tecnologia sendo transferida do desenvolvimento para a produção. Nesse sentido, é aderente ao ciclo de vida do produto, com a tecnologia avançando as etapas da invenção à comercialização e pode ocorrer dentro de uma única organização ou entre um instituto de pesquisa e uma empresa de manufatura (FIGURA 10).

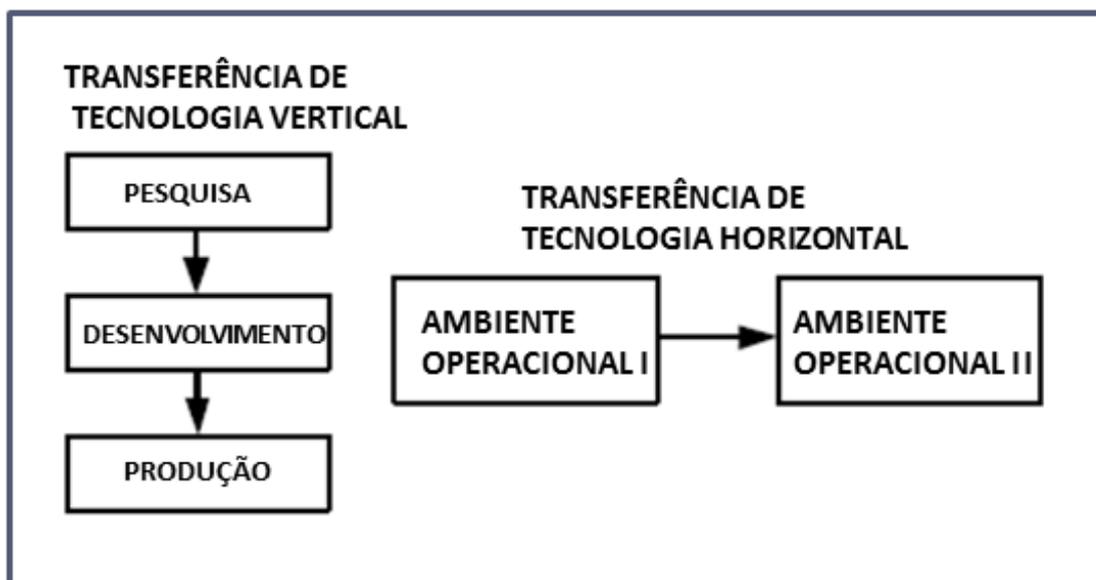


FIGURA 10: TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA VERTICAL E HORIZONTAL
FONTE: BENNET, 2002

A transferência horizontal refere-se a uma tecnologia já estabelecida a ser transferida de um ambiente operacional para outro, onde a finalidade é disseminar a tecnologia e ampliar a sua aplicação em outros contextos. Esse tipo de transferência é utilizado por empresas (geralmente de países industrializados) que desejam maximizar o retorno de sua tecnologia, buscando acesso a novos mercados (ex: de países em desenvolvimento) para venda direta de seus produtos finais. Na maioria dos casos, a transferência de tecnologia implica em uma transação ou uma colaboração de longo termo em que duas partes (o adquirente e o fornecedor da tecnologia) estão diretamente envolvidas. Normalmente nenhuma melhoria advém desse processo, que aliás é, à via

de regra, contratualmente muito rígido, muitas vezes acarretando em uma forte dependência do parceiro receptor (BENNETT, 2002). Adequações ao novo local de fabrico e ao ambiente regulatório local podem ser necessárias.

O sucesso da transferência de tecnologia está fundamentalmente baseado no conhecimento adquirido durante a fase de desenvolvimento. Intensa experimentação bem planejada na fase da pesquisa, contribui incisivamente para agilizar e facilitar o aprendizado, levando ao alcance de resultados consistentes, onde o início, meio e fim de um lote tem a homogeneidade como característica essencial.

3) PRODUÇÃO COMERCIAL

Os objetivos das atividades de fabricação incluem alcançar a realização do produto, estabelecer e manter um estado de controle e facilitar a melhoria contínua. O sistema de qualidade farmacêutica deve garantir que a qualidade desejada do produto é rotineiramente atendida, o desempenho do processo adequado é alcançado, o conjunto de controles é apropriado, as oportunidades de melhoria são identificadas e avaliadas, e o corpo de conhecimento é ampliado de modo contínuo.

4) DESCONTINUAÇÃO DE PRODUTO

As atividades de descontinuação do produto visam gerenciar de forma eficaz a fase terminal do ciclo de vida do produto. Para a descontinuação do produto, uma abordagem pré-definida deve ser usada para gerenciar as atividades de retenção de documentos e amostras, a avaliação continuada do produto (como o tratamento de reclamações e estabilidade) e a elaboração de relatórios de acordo com os requisitos regulatórios.

3.1.4. REGISTRO SANITÁRIO

A Resolução da Diretoria Colegiada nº 17 de 16 de abril de 2010 (ANVISA, 2010), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos delibera que: “O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada”.

O processo de registro sanitário de medicamentos é deveras técnico-burocrático, com a proposição central de mitigar o risco do produto aos usuários. Os riscos relacionados ao uso de medicamentos são de duas naturezas (SAID, 2004):

- a. Os riscos associados à natureza farmacológica da substância ativa, isto é, os efeitos não desejados que, em tese, devem ser identificados e mensurados nas diferentes fases da pesquisa clínica; e
- b. Os riscos relacionados a possíveis alterações nos padrões e nas especificações da forma testada na pesquisa clínica, associadas à capacidade de produção da indústria farmacêutica ou dos desvios de qualidade do processo produtivo.

O exemplo clássico do item **a** anteriormente definido foi a talidomida. Lançada em 1956, como antigripal, teve seu uso rapidamente difundido, na Europa, principalmente, na Alemanha, seu país de origem. Era comercializado livre de prescrição médica. Associada a outras substâncias, as indicações da talidomida estenderam-se à tosse, asma, dor de cabeça e enjoos para mulheres grávidas. Na década de 60, seu uso irrestrito foi associado ao nascimento de milhares de bebês natimortos ou com malformações, principalmente, nos membros ou extremidades (focomelia).

Dessa forma, o registro de medicamentos é um dos mais importantes instrumentos do controle sanitário e da regulação oficial, permitindo à agência regulatória ter o conhecimento de quais são os medicamentos que se produzem e vendem e com o objetivo fundamental de garantir que só cheguem ao comércio produtos eficazes e perfeitamente seguros (SAID, 2004). Constitui, também, potente ferramenta para garantir a adequada disponibilidade de medicamentos ao sistema de saúde.

O processo de registro pode genericamente ser entendido conforme a descrito na FIGURA 5.



FIGURA 5: PROCESSO GENÉRICO DE REGISTRO DE PRODUTO FARMACÊUTICO
 FONTE: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/produtos-para-a-saude/produtos/registro>

A ilustração do *FDA*, a seguir, localiza a solicitação do registro sanitário e sua posterior aprovação, no ciclo de vida do produto farmacêutico (FIGURA 6). A submissão de solicitação do registro é condicionada ao sucesso do estudo clínico de Fase III.

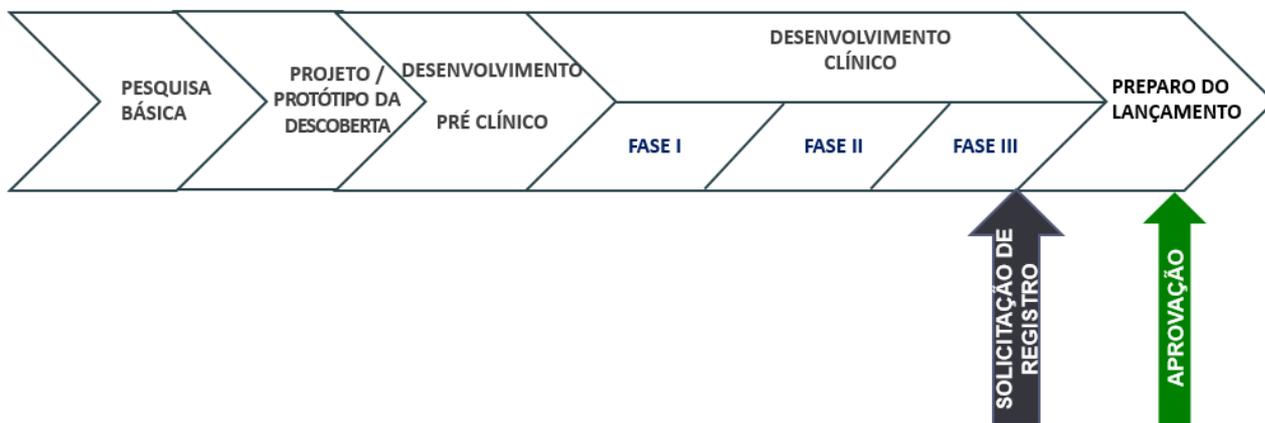


FIGURA 6: LOCALIZAÇÃO DO REGISTRO SANITÁRIO NO CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO
FONTE: *FDA, 2004b*

A agência regulatória delibera sobre a concessão do registro solicitada, a partir de informações estruturadas em dossiê conforme a seguir: detalhamento do processo produtivo, evidências de conformidade às normas preconizadas pela Farmacopeia, estudos de estabilidade de longa duração e acelerado em relatório com avaliação estatística, resultados de ensaios farmacológicos e toxicológicos em animais e os métodos utilizados, resultados dos testes de biodisponibilidade se tiverem sido necessários, resultados dos estudos em seres humanos, dados disponíveis sobre os efeitos adversos, cópias dos rótulos e bulas sobre os medicamentos (SAID, 2004).

A FIGURA 7 retrata as cadeias de desenvolvimento de processo (esquerda, quadros mais escuros) e produto (direita, quadros mais claros) de medicamentos biológicos. No caso de produtos biológicos, o desenvolvimento do processo produtivo e o *scale-up* da escala piloto para a escala industrial são etapas críticas, não sendo uma relação matemática multiplicável. Os insumos biológicos são afetados por variáveis desconhecidas ou mais difíceis de serem controladas, tornando mais complexa sua reprodução em grande escala (REIS, PIERONI, SOUZA, 2010). Ao fim de um estudo clínico de Fase III bem-sucedido, aplica-se a solicitação do registro sanitário.

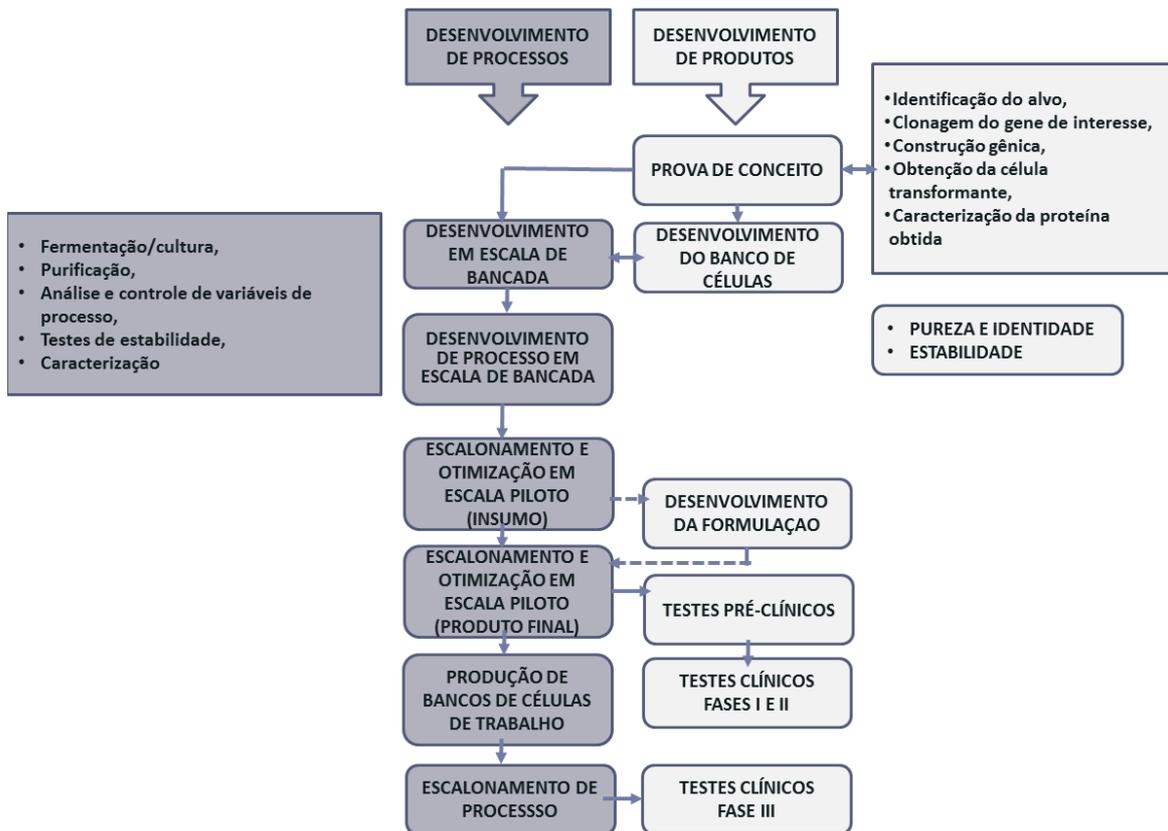


FIGURA 7: PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DE PRODUTO BIOLÓGICO
FONTE: ADAPTADO DE REIS, PIERONI, SOUZA (2010)

Com relação à questão regulatória, no cenário internacional, mais especificamente nos Estados Unidos da América (EUA), é necessária a obtenção do documento de autorização de investigação de um novo medicamento, chamado de “*Investigational New Drug*” (IND), que será utilizado para início dos estudos clínicos e para o registro do produto junto ao *FDA* (*FDA*, 2011).

No Brasil, o IND corresponde ao “Dossiê de Submissão para Anuência em Pesquisa Clínica”, conforme a RDC 39, aprovada pela ANVISA, em 5 de junho de 2008. Este dossiê é composto por vários itens, entre eles: a identificação do Produto Investigacional, contendo os dados dos estudos pré-clínicos e as condições necessárias para a realização dos estudos clínicos, a partir da produção de lotes piloto em área BPF. Com base na análise desta documentação, a ANVISA emite o “Comunicado de Estudo” (CE), que autoriza a realização de estudos clínicos. Ao longo do desenvolvimento serão definidos parâmetros e faixas de especificação para as operações padrão da manufatura, que vão compor o dossiê. Após a conclusão de todos os estudos clínicos, é possível dar entrada no pedido de registro do produto, o que corresponderia ao documento “*New Drug Application*” (NDA), que corresponde ao documento final para obtenção do registro de um novo produto e/ou alteração pós-registro junto ao *FDA*

(CHHABRA, BIHANI, BHARDWAJ, 2012; FDA, 2011, GASPAR, 2013). No caso de produtos biológicos, o documento final para obtenção do registro de um novo produto junto ao FDA é o “*Biological License Application*” (BLA).

O conflito com a diretriz de melhoria contínua de processos e produtos, um dos mantras da gestão de qualidade, diz respeito aos condicionantes do pós-registro: as potenciais alterações e melhorias no processo produtivo devem ser burocraticamente subordinadas à prévia autorização do órgão sanitário competente.

Tal orientação regulatória tende a ser traduzida na prática das operações produtivas por processos “engessados”, onde a melhoria incremental acaba por perder dinamismo de ocorrência.

3.1.5. TEMPO ÚTIL DA PATENTE NO CICLO DE VIDA

Uma patente farmacêutica goza de monopólio temporário, podendo gerar ganhos econômicos à empresa inovadora dado que recuperam os investimentos já empregados e aumentam os lucros futuros derivados da exclusividade do produto no mercado e de ganhos atrelados a inovações incrementais que acompanham em paralelo (RADAELLI, 2012). Entretanto, a lucratividade de um *blockbuster* é dependente da proteção patentária. Ocorrendo a expiração da patente, a concorrência torna-se livre.

Segundo RANGAN & BELL (1998), o processo de aprovação de novos medicamentos demorava em torno de doze anos, as empresas farmacêuticas solicitavam o registro da patente, podendo explorá-la com exclusividade por dezessete anos. Logo, se o produto chegasse à etapa de comercialização, restariam apenas cinco anos de proveito exclusivo, antes de a patente expirar (SOUSA, LIU, PAPAGEORGIOU *et al.*, 2011)

A queda patentária possibilita a novos entrantes explorar o filão já bem sucedido. Dessa forma, o produto farmacêutico fica exposto à competição pelos fabricantes de genéricos, o que pode resultar em rápido declínio de vendas (RANGAN & BELL, 1998) (FIGURA 8).



FIGURA 8: PERÍODO DIMINUTO DE EXCLUSIVIDADE NO MERCADO
FONTE: IFPMA, 2004

A fim de mitigar o risco de compartilhar suas receitas anteriormente exclusivas com os concorrentes, as indústrias que tiveram queda patentária de seus principais medicamentos, fortalecem sinergias na condução de pesquisas que representam a espinha dorsal da redução de custos e a capacidade de ampliação de portfólio, apostando na recuperação dos lucros no médio prazo. Isso porque, sempre que um *blockbuster* encontra a concorrência das empresas produtoras de medicamentos genéricos, uma nova configuração toma corpo na classe terapêutica e essa por sua vez afeta as estratégias concorrenciais de um número maior de empresas (RADAELLI, 2012).

GADELHA, ALBUQUERQUE, TIGRE *et al.* (2010, página 40) esclarecem que no contexto da indústria em questão, “além das estratégias defensivas para estender os direitos de propriedade intelectual com diversas práticas conhecidas como *evergreening* (e geração de “famílias” de patentes incrementais com baixa agregação de conhecimento e de inovação) e da tentativa de restringir a entrada de produtos, não protegidos por patentes, nos mercados pelas grandes empresas farmacêuticas (como as recentes retenções de produtos genéricos nos portos para impedir sua comercialização por artifícios jurídicos de toda natureza), terão de fazer crescente uso de novas tecnologias, visando aprofundar o conhecimento e a compreensão das doenças, reduzir os custos de P&D e aumentar a produtividade de seus laboratórios. Ao

mesmo tempo, deverão adotar uma visão estratégica mais sistêmica, pautada na cooperação e no entendimento da dinâmica da indústria, que envolve demandas dos pacientes, pagadores, médicos e do próprio sistema político e regulatório”.

3.1.6. BIOTECNOLOGIA: MUDANÇA DE PARADIGMA

A necessidade de foco e dinamismo na inovação, um sustentáculo importante nos avanços da indústria farmacêutica, faz com que as organizações se aproximassem da academia e seus centros de pesquisa universitários, buscando relacionamentos cooperativos e maior agilidade. Apesar de ser um oligopólio, outros atores fizeram parte da evolução da indústria. No seu estágio inicial (de 1850 a 1945), as universidades, por exemplo, eram as provedoras de um insumo crítico: o conhecimento básico para as empresas (RADAELLI, 2008).

No tradicional modelo de negócios, as empresas farmacêuticas atuavam no modelo de inovação fechado, onde os cientistas realizavam a pesquisa que movia a base de conhecimento para o desenvolvimento corporativo (RASMUSSEN, 2007). Cada empresa farmacêutica conduzia sua própria pesquisa, desenvolvimento, fabricação e distribuição com pouca interação com atores da rede. Esta proposta de valor se baseava na proteção de patentes, que de uma forma geral, disponibilizava para o mercado um pequeno número de produtos, em grandes volumes, se beneficiando de economias de escala e escopo.

Uma característica fundamental da transformação em curso na indústria é a inovação aberta. Isto significa que as empresas farmacêuticas já não dependem apenas de sua P&D centralizada e internamente focada e estão cada vez mais procurando para fontes externas de inovação, tais como parcerias de pesquisa com pequenas empresas de biotecnologia, universidades, organizações não governamentais, e outros arranjos, inclusive comerciais (SHAFIEI, FORD, MORECROFT, *et al*, 2013).

PISANO (2006) demarca 1976 como um divisor de águas na indústria farmacêutica, devido à erosão de barreiras de entrada, com a criação da Genentech sendo a pedra fundamental da revolução biotecnológica que acabou por contribuir para a abertura desse mercado verticalizado para novos arranjos colaborativos. A revolução científica ocorreu em diferentes áreas de conhecimento, como biologia molecular, bioquímica, ciência da computação, biofísica, engenharias e diferentes especialidades da medicina. Esse conjunto multidisciplinar e com tácitos saberes, se conformou de modo integrado ou complementar, arquitetando a base de um novo conhecimento, a biotecnologia. O autor avança no conceito, conectando a ciência ao negócio, em um

science-based business (aqui a ciência é o negócio em si), pois a organização cria ciência e extrai valor diretamente dessa criação, valor esse dependente da qualidade direta do produto científico. E esse negócio é fortemente permeado por riscos e incertezas, componentes inerentes ao conhecimento científico, mas ingredientes deletérios para o negócio.

As encomendas tecnológicas das grandes organizações farmacêuticas era uma das mãos dessa via de mão dupla. A operação dos institutos biotecnológicos, via de regra, contava com um cientista renomado da academia e alunos e colaboradores (*et al*), sintetizando novas entidades para fins comerciais, sem, no entanto, possuir competência e aparato técnico-operacional-legal-científico para as demais fases do ciclo de vida do produto farmacêutico. Tais restrições acabavam por endereçar às empresas farmacêuticas, que apresentavam as condições e recursos necessários, para desenvolver os ensaios clínicos e realizar o escalonamento para uma escala industrial, registro, produção e distribuição (SOUZA, 2007). Nesse sentido, a complementariedade de ativos contribui para esse relacionamento ser definido como ganha-ganha.

O longo ciclo de desenvolvimento farmacêutico pode durar até quinze anos, onde a etapa da descoberta se inicia com cinco a dez mil potenciais candidatos a novo produto. Desses, apenas duzentos e cinquenta avançam para os estudos pré-clínicos. Desse quantitativo, somente cinco aspirantes prosseguem para a fase de estudos clínicos, e se o processo for bem-sucedido, um novo produto chega ao mercado. O alto custo de desenvolver um novo medicamento também repercute fortemente na descontinuidade do ciclo de desenvolvimento de novos produtos, desde a sua descoberta até a fase de ensaios clínicos (KESSEL, 2011; PHRMA, 2013). Essa elevada taxa de insucessos explicita o risco tecnológico envolvido nesse processo, sendo objeto da Pesquisa Translacional, que estuda as dificuldades atuais de se transformar as inovações em saúde em ativos disseminados e adotados pelos usuários (consumidores e pacientes) (PHRMA, 2013; MALLETT, 2015) (FIGURA 9).

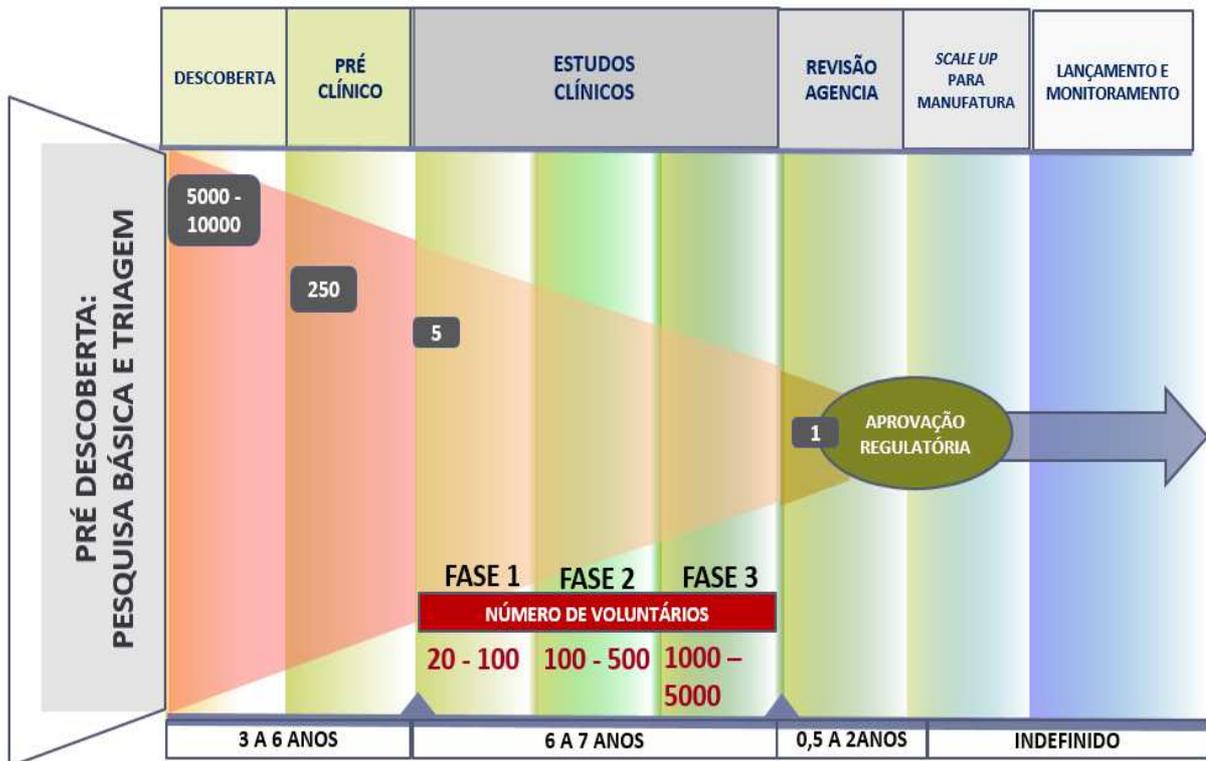


FIGURA 9: O PROCESSO DE P&D
FONTE: ADAPTADO PHRMA, 2013

A etapa de transição da pesquisa básica até o início dos estudos clínicos é definida como “Vale da Morte”, e evidencia a desarticulação entre os pesquisadores, ocupados com a descoberta e os médicos, com os pacientes. Existe uma significativa inconsistência entre o substantivo número de artigos e patentes publicadas em todo o mundo, que não se materializam em produtos postulantes aos ensaios clínicos, destacando o *gap* existente entre o momento de descoberta de uma potencial aplicação clínica e a comprovação de sua segurança e eficácia em humanos (BUTLER, 2008; MALLETT, 2015). Por vezes a pesquisa básica se inicia sem foco e acontece de maneira descolada da pesquisa aplicada, tendo como consequência que o composto recém-descoberto seja entregue para o departamento de desenvolvimento tecnológico de qualquer maneira, dissipando assim a oportunidade de que a transferência de conhecimento entre as áreas seja realizada de maneira sistemática e integrada (FIGURA 10).

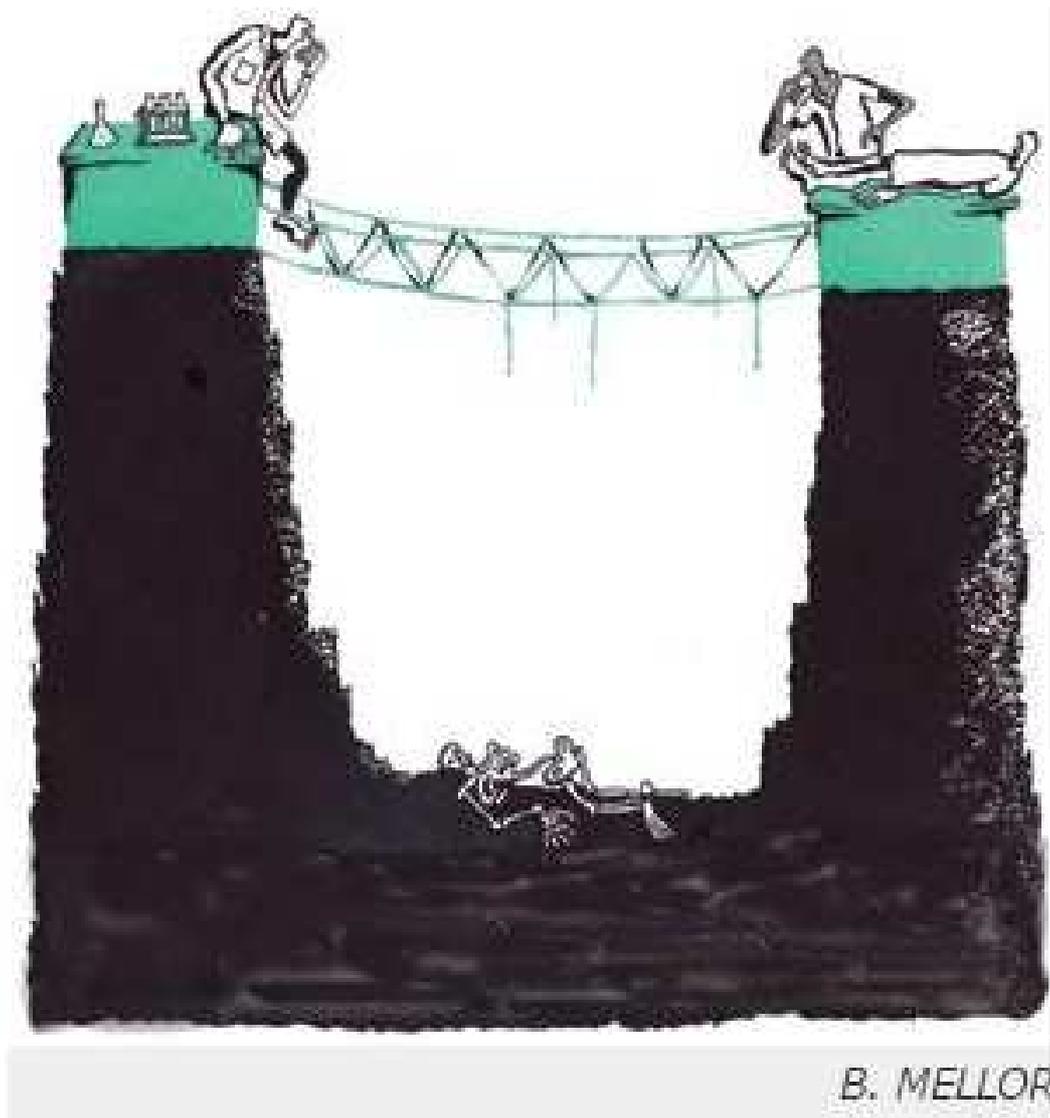


FIGURA 10: A PESQUISA TRANSLACIONAL CRUZANDO O “VALE DA MORTE”
FONTE: BUTLER, 2008

O emergir das empresas *Contract Research Organizations* (CROs), segundo PIACHAUD (2002), deveu-se a alta incidência de defeitos congênitos resultantes do desastre da talidomida, que deu origem à integração do Ato Kefauver-Harris no sistema jurídico norte-americano no ano 1962. Esta legislação exigiu das empresas farmacêuticas o fornecimento de prova de eficácia adicional do produto em suas novas solicitações de registro, para além da já obrigatória prova de segurança. A inclusão deste novo requisito resultou em ampliação dos ensaios clínicos Fase III. A demanda para a composição do dossiê para registro de novos produtos aumentou significativamente. O impacto combinado do Ato Kefauver-Harris, com o conseqüente aumento da pesquisa nos Estados Unidos, ajudou a transformar o que fora uma vez uma indústria artesanal de consultores e laboratórios independentes no que agora é conhecido como a indústria CRO. A presença de CROs na indústria farmacêutica é,

portanto, um fenômeno que tem estado presente no processo de desenvolvimento ao longo dos últimos anos, e que tem crescido significativamente desde a década de 60.

A biotecnologia tornou-se um importante aliado da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos, tendo um papel relevante no aumento de produtos disponíveis para tratamento de doenças e melhoria da eficiência do processo de descoberta de drogas (RASMUSSEN, 2004). As novas tecnologias de interesse das grandes empresas farmacêuticas não emergiam internamente, mas alcançavam as *Big Pharmas* por meio de alianças ou contratos de serviços para desenvolvimento por empresas *start ups*. Com esses novos agentes, as alianças entre as empresas farmacêuticas e as empresas de biotecnologia, e destas com outras biotechs se tornaram corriqueiras na indústria farmacêutica, aumentando a complexidade das operações, mas fornecendo como alternativas viáveis mecanismos de transferência de tecnologias de plataforma e acesso a redes de distribuição global.

A crescente pressão sobre as empresas farmacêuticas para aumentar a sua produção de novos medicamentos na condição global de recessão, o progressivo aumento do custo do processo de P&D, o recrudescimento das exigências do aparato regulatório, com impacto no decréscimo do número de registros de novos produtos podem ser percebidos como restrições que promoveram uma busca de alternativas por parte da indústria. Segundo PIACHAUD (2005), não é de estranhar que muitas empresas farmacêuticas, bem como de biotecnologia, tenham adotado a terceirização como uma forma de controlar os custos, aumentar seus recursos internos, a fim de obter o máximo de valor. Para RUIZ & PARANHOS (2012), o novo rumo ditado pela biotecnologia levou a indústria farmacêutica, destituída dessa competência central, a procurar por novos parceiros com o intuito de maximizar as fontes de conhecimento para geração de inovações. Como eles começaram a reavaliar as suas próprias competências e decidir a melhor maneira de reorientar as suas atividades de P&D da maneira mais custo efetiva possível, as empresas lançaram mão de uma terceirização proativa em vez de uma de base tática.

3.2. A DESVERTICALIZAÇÃO DA CADEIRA DE SUPRIMENTOS

A evolução tecnológica repercutiu drasticamente nos meios de transporte e telecomunicações, derrubando fronteiras e aproximando nações. A lógica produtiva também foi influenciada por esses elementos, vislumbrando novos potenciais arranjos colaborativos anteriormente impraticáveis. Nesse tópico será aprofundada a trajetória da transformação em curso.

3.2.1. AS RELAÇÕES COLABORATIVAS ESTABELECIDAS POR MEIO DE CONTRATOS

Com a reestruturação das cadeias produtivas e a configuração de novos arranjos, as relações colaborativas podem também ser estabelecidas por meio da contratação de fornecedores de bens e serviços. Isto ocorre quando a empresa recorre a outras organizações como alternativa para a otimização de processos de desenvolvimento, produção e de logística, acontecendo dentro ou fora do país da matriz da organização. Na adoção da estratégia da desverticalização de processos, identificam-se as práticas de *outsourcing* na criação e consolidação de redes de empresas interdependentes. Essas empresas modernas são, na verdade, um conjunto de relacionamentos contratuais entre agentes especializados, que devem trocar informações e serviços entre si, com o objetivo de entregar um bem final. Apesar da presença da incerteza, a prática de *outsourcing* determina a necessidade de atitudes colaborativas, confiabilidade e credibilidade no relacionamento cliente-fornecedor e relações ganha-ganha.

Segundo YAMASHITA (2007), a forma como a organização cliente gerencia o relacionamento com o provedor é um aspecto chave para acessar as capacidades oferecidas pelos provedores de serviços e melhorar o desempenho organizacional, lembrando que as principais dimensões da terceirização são as vantagens e os riscos potenciais e as várias configurações de relacionamento Inter organizacional que podem ser adotadas.

A construção de relacionamento encerra o potencial de oferecer vantagem competitiva, mas CRISTOFOLI (2011) destaca que relacionamentos sociais entre o fornecedor e o cliente podem reduzir custos de transação; dessa forma, quanto mais se investe em relacionamentos sociais, maior a satisfação da organização cliente e melhor o desempenho das atividades terceirizadas.

WILLIAMSON (1979 e 1981) define os custos de transação como “os custos de negociar, redigir, monitorar e garantir o cumprimento dos contratos”. O autor distingue os custos de transação dos custos de produção. Os custos de produção ou de transformação compreendem os custos básicos para o processo de transformação de insumos em produtos, o que significa a composição dos custos de todos os itens de produção. Se o processo produtivo acontece incluindo terceiros — a negociação com a terceira parte — essa transação incorre em custos que devem ser considerados. Os custos de transação são influenciados por um conjunto de fatores relativos à complexidade e a incerteza do ambiente, frequência e especificidade do ativo. Alguns elementos presentes na base das relações de troca entre os agentes contribuem incisivamente na incerteza do ambiente, como: a racionalidade limitada dos agentes, onde a tomada de decisão é dificultada pela impossibilidade de prever todas as consequências decorrentes das informações disponíveis, o comportamento oportunista dos agentes derivado da assimetria de informações (desigualdade de acesso dos agentes às informações) e a incompletude inerente dos contratos (incapacidade de prever toda a sorte de contingências).

O compartilhamento dos riscos está no cerne de outra abordagem, a teoria da agência, nomeadamente direcionada pela relação ambígua da agência, em que uma parte (o principal) delega trabalho para que outro (o agente) o execute, materializado sob a forma de um contrato. A teoria da agência assume que os indivíduos possuem racionalidade limitada e que a informação é distribuída assimetricamente pela organização e está preocupada, conforme EISENHARDT (1989), com a resolução de dois problemas que podem ocorrer nas relações entre principal e agente. O primeiro é o problema de agência que surge quando a) os desejos e objetivos do principal são conflitantes com os do agente e b) é difícil ou oneroso para o principal verificar se o agente se comportou de forma adequada. O segundo é o problema da partilha de risco, que surge quando o principal e o agente optam por diferentes práticas, decorrentes de suas distintas preferências ou propensões ao risco.

3.2.2. INTEGRAÇÃO VERTICAL E A GLOBALIZAÇÃO

As organizações industriais chamadas convencionais, em distintos setores, eram fortemente integradas verticalmente, onde as atividades em cada elo da cadeia de valor eram realizadas internamente.

PORTER (1996) define integração vertical como a combinação de processos de produção, distribuição, vendas e/ou outros processos econômicos tecnologicamente

distintos dentro das fronteiras de uma mesma empresa, que pode ser entendido como sendo um conjunto de vários processos de produção, distribuição, vendas ou outros processos distintos da cadeia operacional sob a tutela de uma mesma organização. Isto significa estar sob um mesmo comando decisório (seja um indivíduo, empresa, conglomerado, instituição ou outra forma) e envolver a propriedade total ou até parcial dos ativos das mesmas (SOUZA, 2007a; FERNANDES, 2011).

A integração vertical, conforme SLACK, CHAMBERS, JOHNSTON (2010) está relacionada com o nível de domínio de uma organização da rede na qual faz parte, envolvendo a análise da conveniência da contratação de fornecedores (*buy*) ou da decisão de produzir o bem em todos os seus estágios (*make*), podendo ser parcialmente ou totalmente integrada, quando a organização controla a transformação da matéria-prima em produto acabado. A integração vertical pode assumir distintas direções: integração para frente (aproximando a demanda, mercados e clientes) ou para trás (aproximação com a oferta, buscando vantagens de custos junto aos fornecedores) (GREASLEY, 2009; HEIZER & RENDER, 2011).

Em contrapartida, o termo desintegração vertical, neste trabalho usado como sinonímia de terceirização, subcontratação, desverticalização, *outsourcing* e *sourcing* global, denota a empresa que externaliza parte de suas operações, subcontratando etapas anteriormente desempenhadas “*in house*”, estabelecendo relacionamentos de transação contratual com uma ou mais organizações, que passam a constituir a cadeia de suprimentos (MOURA, 2009). Dito de outra forma, são as decisões sobre “quem faz o quê” na cadeia.

SLACK, CHAMBERS, JOHNSTON (2010) sintetizam alguns argumentos em termos de objetivo desempenho para a integração vertical e o *outsourcing* na TABELA 8.

TABELA 8: COMO A INTEGRAÇÃO VERTICAL E O *OUTSOURCING* PODEM AFETAR OS OBJETIVOS DE DESEMPENHO

OBJETIVO DE DESEMPENHO	INTEGRAÇÃO VERTICAL	“ <i>OUTSOURCING</i> ”
QUALIDADE	As origens de quaisquer problemas de qualidade normalmente são mais fáceis de serem rastreados “ <i>in-house</i> ” e ações de melhoria podem ser mais imediatas, mas pode haver algum risco de complacência.	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecedor pode ter conhecimento especializado e mais experiência; • Motivado por pressões do mercado; • A comunicação pode ser mais difícil.
VELOCIDADE	<ul style="list-style-type: none"> • Pode demandar sincronização de programação de 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade de resposta pode ser integrada ao contrato de fornecimento onde as pressões comerciais irão

	<p>produção para materiais e informações,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se a operação também tiver clientes externos, os internos podem ser de baixa prioridade. 	<p>incentivar o bom desempenho,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mas não podem ter significativos atrasos de entrega/transporte.
CONFIABILIDADE	Comunicação mais rápida melhora a confiabilidade	Penalidades por atraso de entrega previsto no contrato de fornecimento podem incentivar o bom desempenho, mas as barreiras organizacionais podem inibir a comunicação.
FLEXIBILIDADE	Proximidade com as reais necessidades de um negócio pode alertar a operação “ <i>in-house</i> ” mudanças exigidas, mas a capacidade de responder pode ser limitada pela escala e âmbito das operações internas.	Terceirizar fornecedores pode ampliar a capacidade de responder às mudanças, mas pode ter que equilibrar necessidades conflitantes de diferentes clientes.
CUSTOS	Operações “ <i>in-house</i> ” podem capturar os lucros do negócio que seriam de outra forma entregues ao fornecedor, mas relativamente baixo volume pode significar que é difícil ganhar economias de escala ou os benefícios do processo de inovação.	Provavelmente a principal razão pela qual a terceirização é tão popular. Empresas terceirizadas podem obter economias de escala e são motivadas a reduzir as suas despesas, porque impactam diretamente sobre os seus lucros, mas os custos de comunicação e coordenação com fornecedor precisa ser levado em conta.

FONTE: SLACK, CHAMBERS, JOHNSTON (2010)

Ao longo das últimas décadas, o processo de globalização estreitou as relações no comércio entre os países e as empresas, dado que promoveu a integração dos mercados econômicos. Dois fatores podem ser destacados como propulsores desta integração: as inovações tecnológicas e o fortalecimento do fluxo comercial mundial. Tais elementos possibilitaram a expansão geográfica das empresas, alterando as lógicas expansionistas e as fronteiras da organização, implicando em mais cooperação entre os países e na intensificação da concorrência econômica. Nesse horizonte, as distancias não são barreiras comerciais, e as organizações desenvolvem atividades em diferentes territórios e são compostas de matriz em um continente, subsidiárias e contratadas em outros. Distintos relacionamentos comerciais são forjados: parcerias, colaborações, contratações por projeto ou produto, com o objetivo de criar capacidade

onde tal questão seja uma restrição, otimizar o tempo para novos lançamentos, compartilhar riscos e oportunidades. Mercados consumidores emergentes estão se consolidando, as mudanças tecnológicas acontecem de forma acelerada, demandando competências e capacitações sem precedentes. Conforme MARINHO & AMATO NETO (1997) a concorrência, que até alguns anos atrás se fazia em bases regionais ou nacionais, hoje se faz em bases internacionais ou globais. O concorrente passa a ser toda a empresa estabelecida no mundo, desde que apresente competitividade, e o provedor é aquele que faz melhor.

CLARK (2007) define que o *outsourcing* fundamentalmente faz sentido do ponto de vista econômico, dado o acesso à tecnologia ou à capacidade sem a necessidade de elevados investimentos em equipamentos ou pessoal. Também oferece grande flexibilidade, facilitando a gestão de inevitáveis picos e depressões da demanda de recursos. Menos tangível, mas não menos importante, o benefício a ser obtido é o acesso a diferentes perspectivas e experiências, que fazem parte do aprendizado tecnológico e organizacional.

Os novos arranjos relacionais excedem a mera alocação geográfica das unidades de produção e da cadeia de fornecedores. Importantes mudanças na organização internacional da produção foram introduzidas, como a transferência de funções corporativas que usualmente eram prerrogativa de um local no país de origem, ainda que os mecanismos de controle decisório da grande corporação se detenham relativamente concentrados. Isso pode ser traduzido não só uma mudança dentro da indústria, mas também uma reorganização do papel dos países, que agora podem oferecer baixos custos referentes à mão-de-obra sem que isso signifique atividades menos intensivas em conhecimento (GOMES, 2003).

3.2.3. OUTSOURCING

Quando as empresas adotam estratégias de *sourcing*, precisam definir que operações vão manter internas e quais serão terceirizadas. A decisão de alterar o modelo de negócios de autossuficiente para um *outsourcing* estratégico é um desafio, que não deve baseado apenas em custos relativos. PIACHAUD (2005) ressalta que não se trata de uma decisão tudo-ou-nada e sim de, em uma análise estratégica consistente, decidir que serviços seriam contratados, quais permaneceriam *in-house*, acervo tecnológico existente versus o necessário, sendo indispensável que os gestores elaborem um quadro de análise das complexas questões e hipóteses associadas à decisão de terceirizar.

PIACHAUD (2005) relaciona oito aspectos chave que não devem ser esquecidos no *outsourcing* (TABELA 9)

TABELA 9: LISTA DE VERIFICAÇÃO DE ASPECTOS CHAVE NO *OUTSOURCING*

CONCEITOS	QUESTÕES-CHAVE
<p>1. COMPATIBILIDADE É imperativo que haja algum grau de adequação cultural e compatibilidade entre os parceiros — colaborar com uma empresa com uma cultura compatível no modo de operação, bem como nas forças complementares e especializadas, com base na colaboração mútua.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Existe compatibilidade cultural e organizacional entre as duas organizações? • É o parceiro em potencial uma boa escolha estratégica? • Pode a empresa identificar os pontos fortes e fracos do fornecedor em potencial? • O fornecedor pode cumprir todos os requisitos necessários da empresa contratante? • Pode o fornecedor se tornar um concorrente no futuro?
<p>2. TECNOLOGIA A definição de quais tecnologias devem ser desenvolvidas <i>in house</i> deve estar alinhada para sustentar a vantagem competitiva da empresa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Quão importante é a tecnologia para a estratégia de negócios da empresa? • A mudança na estratégia do negócio pode alterar a relevância da tecnologia no futuro? • Qual nível de maturidade da tecnologia em relação às outras indústrias? • O fornecedor pode apoiar futuras evoluções tecnológicas?
<p>3. EXPERTISE No caso de grandes contratos de <i>outsourcing</i>, a gestão sênior deve assumir um papel ativo no processo de <i>outsourcing</i>. A equipe deve ser composta por uma mistura de talento gerencial e técnico.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os perfis de liderança responsáveis pelas avaliações e tomadas de decisões foram identificados? • Gerenciamento sênior é necessário para desempenhar um papel ativo no processo de <i>outsourcing</i>? • Consultores externos serão necessários?
<p>4. OBJETIVOS O processo deve ser conduzido, de modo sistemático e com metas explícitas. Os principais motivos para considerar o <i>outsourcing</i> estratégico devem incluir considerações de ordem tática e organizacional.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Existe um claro entendimento da estratégia de negócios da empresa? • A decisão de terceirizar apoia à estratégia global da empresa? • As implicações para a concretização da estratégia global da empresa, incluindo o efeito mediante custo, qualidade e flexibilidade foi considerada? • A decisão está em conformidade com as tendências futuras no ambiente da organização?
<p>5. RECURSOS HUMANOS As pessoas são um componente crucial da decisão sendo importante que os gestores executem as mudanças sem causar insegurança nos trabalhadores.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O pessoal se sentirá inseguro diante da mudança? • Quais as vantagens da empresa com transferência de pessoas para o fornecedor? • Quais são os riscos identificáveis ao fazer a transferência conforme o plano?

	<ul style="list-style-type: none"> • Como é possível a gestão garantir um sentimento de lealdade entre seus funcionários? • O conteúdo e método de motivação <i>in house</i> e no fornecedor estão alinhados e adequados?
<p>6. CUSTOS Todas as empresas, incluindo as que competem por meio da diferenciação, precisam para atingir o menor custo coerente com a estratégia de negócios da empresa. No <i>outsourcing</i>, ganhos adicionais incluem fatores como escala, a aprendizagem e a localização providos pelo fornecedor. Como resultado, a terceirização pode fazer uma contribuição significativa para a redução do custo global da empresa base, sem esquecer uma avaliação criteriosa dos serviços prestados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estão sendo considerados os custos de transação, bem como aqueles associados com o processo de aquisição externa? • A análise financeira considerou a liberação de funcionários e instalações? • O preço do fornecedor é consistente com o <i>portfólio</i> de serviços ofertado? Riscos de aumento de preços futuros foram tratados? • Foi realizada uma cotação de preços do mercado para comparar com a oferta do fornecedor?
<p>7. RECURSOS A capacidade é um dos principais critérios para a questão da viabilidade de uma potencial parceria onde o fornecedor deve ter uma sólida reputação de confiabilidade e consistência. É importante avaliar se o parceiro em potencial compreende plenamente as implicações da entrada em vigor do acordo de parceria, incluindo os eventuais custos e benefícios. Para este fim, muitos dos pontos fortes e dos pontos fracos devem ser avaliados em relação aos detalhes da proposta de aliança.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A empresa contratante tem a capacidade de monitorar, avaliar e interpretar a mudança de capacidades funcionais e alinhá-los às necessidades da empresa? • A empresa contratante tem a capacidade de definir os requisitos funcionais requeridos ao longo do tempo?
<p>8. CONTRATO. Um erro que a gestão faz, muitas vezes ao entrar em um contrato de terceirização é assinar o contrato padrão do fornecedor. Esses contratos costumam conter detalhes legais que são difíceis de entender, e pode incluir uma série de custos ocultos. Portanto ambas as partes devem concordar com todos os termos e condições do acordo de parceria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O contrato define claramente os termos de acordo e do nível do serviço exigidos e os critérios de medição do desempenho? • O contrato prevê: a propriedade e confidencialidade dos dados, a garantia dos serviços prestados, incentivos ao fornecedor, isenções de responsabilidade em caso de falha no contrato ou a falência de uma das partes ou mudanças inesperadas?

FONTE: PIACHAUD (2005)

Após a decisão pela externalização de operações, a corporação deve definir quais atividades serão executadas pela própria e quais serão externalizadas (dentro ou fora de suas instalações) e isso representa uma das decisões mais importantes para as

organizações (HAYES, PISANO, UPTON *et al.*, 2008). A pergunta por trás desta alternativa de reestruturação organizacional “*Make or Buy?*” compreende importantes decisões dentro do atual cenário competitivo que as empresas enfrentam, consistindo em escolher quais são as atividades que devem permanecer sob a responsabilidade da empresa, e quais delas podem ser externalizadas, decisão esta, que demonstra qual a direção estratégica de uma empresa. A realização interna ou a contratação de fornecedores (terceiros) está diretamente relacionada à competitividade das organizações. Ambientes competitivos mais dinâmicos podem fazer com que as organizações se reestruturem de forma mais eficiente (GIÃO, 2011). A FIGURA 11 ilustra o processo de tomada de decisão de *outsourcing*, situando seus elementos:



FIGURA 11: PROCESSO DE TOMADA DE DECISÃO PARA *OUTSOURCING* E SEUS ELEMENTOS
 FONTE: ADAPTADO DE KREMIC, TUKEL, ROM (2006) E GARCIA (2013)

SLACK, CHAMBERS, JOHNSTON (2010) também ilustram uma versão de um processo racional para a decisão pelo *outsourcing*, conforme FIGURA 12:

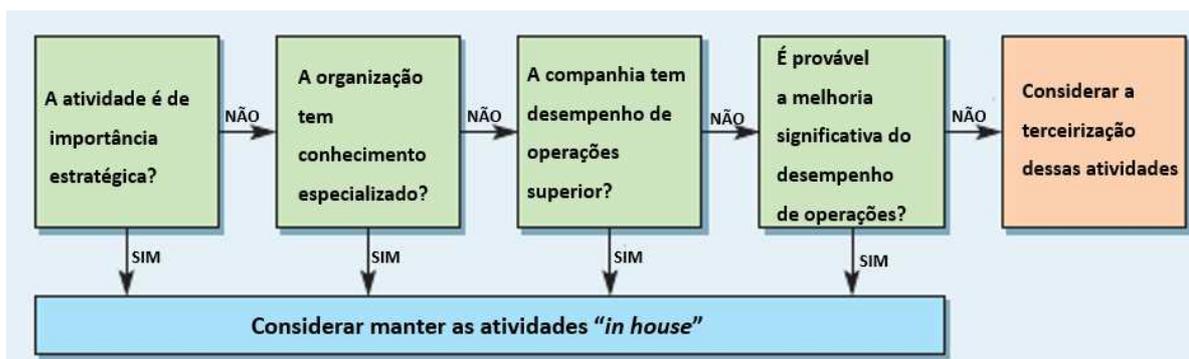


FIGURA 12: PROCESSO RACIONAL PARA A DECISÃO DE *OUTSOURCING*
FONTE: SLACK, CHAMBERS, JOHNSTON (2010)

Uma maior competitividade pode ser obtida por meio dos processos de *offshoring* e *outsourcing* via redução de custos, maior flexibilidade da empresa, acesso a novas tecnologias e talentos, entre outros.

A TABELA 10 sumariza os potenciais riscos e benefícios oriundos de artigos acadêmicos mapeados por KREMIC, TUKEL, ROM (2006).

TABELA 10: POTENCIAIS BENEFÍCIOS E RISCOS DO *OUTSOURCING*

BENEFÍCIOS ESPERADOS	RISCOS POTENCIAIS
Redução de custos	Economias irreais ou custos ocultos
Redução de despesas de capital	Menor flexibilidade
Infusão de capital	Mau contrato ou má seleção de parceiro
Transferir custos fixos em variáveis	Perda de conhecimentos / competências e / ou memória corporativa e a dificuldade em readquirir a função
Melhoria da qualidade	Perda de competência central
Maior velocidade	Mudança de poder para fornecedor
Maior flexibilidade	Conflito de interesse
Acesso à tecnologia e à infraestrutura de última geração	Problemas com fornecedor (mau desempenho ou relações ruins, comportamento oportunista)
Acesso à habilidades e talentos	Perda de clientes, oportunidades ou reputação.
Reforço de staff	Incerteza/ambiente em mudança
Aumento do foco em funções <i>core</i>	Perda de sinergia
Copiar concorrentes	Criar concorrente
Conformidade Legal	Obstáculos Legais
Melhor prestação de contas / gestão	Questões trabalhistas/moral baixo

Fonte: KREMIC, TUKEL, ROM (2006)

3.2.4. MOTIVAÇÕES PARA ADOÇÃO DO *OUTSOURCING*

A instabilidade da demanda pode levar a ociosidade dos sistemas produtivos (instalações ou equipamentos), podendo o *outsourcing* contribuir para a redução de custos gastos em investimentos fixos. Por intermédio do *outsourcing* de alguma capacidade de produção a subcontratados, uma empresa pode ganhar flexibilidade suficiente para ser apta a utilizar sua própria capacidade em um nível consistentemente alto (ERBER; SAYED-AHMED, 2005).

HÄTÖNEN & ERIKSSON (2009) esclarecem que o novo paradigma afetou a indústria de maneira abrangente, com repercussão na forma como as empresas competem em diversos setores indústrias como automobilística, aeroespacial, telecomunicações, computadores, produtos farmacêuticos, produtos químicos, saúde, serviços financeiros, sistemas de energia e software.

Embora o ponto nevrálgico da decisão de terceirizar etapas produtivas pareça estar apoiado no paradoxo custo de executar uma atividade dentro dos limites da firma versus riscos de compartilhar operações de manufatura com um terceiro, sua origem remonta ao uso de uma solução capaz de dar conta de uma demanda aleatória ou das incertezas da capacidade produtiva (VARADARAJAN, 2009). Os processos de negócios que têm sido repassados a provedores de serviços vão desde serviços repetitivos até serviços estratégicos de alto valor agregado. Gerenciar os relacionamentos decorrentes dessas transações tem sido crítico para as organizações e inúmeros insucessos para iniciativas de terceirização de processos de negócios têm sido apontados (YAMASHITA, 2007). Mas a prática do *outsourcing* tem avançado dos propósitos iniciais, onde atualmente opções tecnológicas ou de automação adicionais podem atuar como *drivers* das decisões de externalização de funções.

A mais óbvia razão para o crescimento da terceirização é a redução de custos, uma vez que a terceirização poderia custar menos que contratar e treinar pessoal e adquirir e manter a infraestrutura e tecnologia necessárias para a execução de determinadas atividades. Os provedores de serviços são especializados e investem em tecnologias, metodologias, capacitação de pessoal e inovação em sua área de *expertise*, gerando vantagens em custos (YAMASHITA, 2007).

O *outsourcing* se transforma em uma alternativa viável e racional a ser considerada, quando as organizações buscam redesenhar suas operações e otimizar seus recursos, a fim de atuar como estruturas mais enxutas e flexíveis. Nesse sentido, a terceirização pode apoiar reconfiguração e até um reposicionamento da identidade da empresa, no sentido do aumento da produtividade e da competitividade.

Para JAVALGI, DIXIT e SCHERER (2009) e GIÃO (2011), criar valor por meio do *outsourcing* emergiu como uma estratégia competitiva popular para empresas de todos os tamanhos e em todas as indústrias. Para sobreviver em mercados domésticos e internacionais, as firmas, especialmente de países desenvolvidos, têm procurado oportunidades no exterior (*offshore*). O *outsourcing* estratégico vai além do *outsourcing* tradicional, no sentido de que vantagens competitivas podem ser obtidas (ou melhoradas) em todas as funções de negócios, inclusive das próprias competências essenciais, desde que melhores soluções possam ser encontradas externamente.

YAMASHITA (2007) e MCIVOR (2013) afirmam que a decisão pela terceirização pode advir principalmente da necessidade de aumentar a lucratividade e de reforçar ou melhorar a posição competitiva da organização e lembram que os benefícios de qualidade de serviço ocorrem no *outsourcing*, referindo-se às melhorias na qualidade e serviço que a terceirização pode oferecer. A terceirização teria papel estratégico na adoção rápida de novas tecnologias com o objetivo de responder, de forma mais ágil, às necessidades dos clientes e às variações de demanda. Os fornecedores especializados muitas vezes podem atingir níveis muito mais altos de desempenho em determinados processos, proporcionando maiores níveis de qualidade de serviço que não podem ser alcançados internamente pelo cliente. Esta vantagem de desempenho se baseia não só na redução de custos. A melhoria de desempenho que um fornecedor pode oferecer deu origem a termos como *outsourcing* transacional (relacionado ao fornecedor oferecer eficiência e melhoria de processos) e transformacional (envolve o fornecedor oferecer negócios e transformação de processos). O processo de *outsourcing* compartilha as interdependências com outros processos de negócio, é complexo e estrategicamente importante para o cliente.

3.2.5. FASES DO OUTSOURCING

Embora *outsourcing* como uma estratégia derive dos primeiros estágios da industrialização e aquisições, seu emprego como uma ferramenta específica para modificar estruturas na cadeia de suprimentos, só recentemente adquiriu notoriedade. Essa estratégia inicial evoluiu (HÄTÖNEN, 2008; HÄTÖNEN & ERIKSSON, 2009; SALLES, 2011), sendo possível identificar três fases históricas do fenômeno do *outsourcing* distintas, a partir dos anos oitenta, ancoradas por marcos teóricos dos estudos organizacionais.

A primeira onda, a era do *Big Bang*, foi desta forma denominada devido à maneira e intensidade com que a estratégia ganhou popularidade. Embora o conceito

de *outsourcing* tenha sido utilizado por executivos do setor de manufatura no final da década de 1970, o termo foi oficialmente introduzido como uma estratégia viável na década de 1980. Nesse período, foram estruturadas as organizações agrícolas, *call centers* e outras operações orientadas a serviços. Durante esta primeira onda, que dura até o final da década de 1980, as empresas realizavam *outsourcing* de processos de negócios não-*core*, com o intuito básico de reduzir custos operacionais. O novo chavão "*outsourcing*" foi uma ferramenta para tornar as organizações unidades econômicas mais eficientes, a fim de maximizar os lucros das operações. Essa lógica operacional foi materializada principalmente no mercado interno, via relacionamentos *arms length*, com forte dependência de acordos e contratos.

No início da década de 1990, o movimento começa a tomar fôlego, e os setores de negócio começam a aderir a essa onda promissora (*to jump on the bandwagon*), iniciando uma nova era. A teoria por trás da era *bandwagon* trata das competências centrais na nova abordagem de gestão estratégica que levou os gestores a repensar as suas vantagens competitivas, a visão baseada em recursos. A eficiência em termos de custos não era o único motivo, e as empresas começaram a procurar as habilidades, as competências e os conhecimentos fora da organização, a fim de agregar valor aos processos organizacionais do ponto de vista estratégico. Com o envolvimento das funções estratégicas, as relações de gestão de *outsourcing* tornaram-se insuficientes, e as empresas começaram a construir relações mais estreitas com seus fornecedores. As organizações estenderam suas fronteiras e vislumbravam um *pool* de recursos externos como um ativo. Até o final da década de 1990, o *outsourcing* tornou-se um procedimento corriqueiro na maioria das organizações, levando a transformação às estratégias corporativas (HÄTÖNEN, 2008; HÄTÖNEN & ERIKSSON, 2009).

Dada sua popularidade, na virada do milênio, o *outsourcing* deixa de ser um diferencial competitivo tornando-se mais uma regra do que uma exceção. A terceira era, a das organizações sem fronteiras se caracteriza pelo acesso global aos fornecedores, queda dos custos de interação, e melhores tecnologias de informação e comunicações provendo empresas com igualdade de oportunidades para reestruturar seus negócios, uma vez que o *pool* de recurso global tinha se tornado disponível para todos.

Enquanto que no *outsourcing* tradicional o ativo era o trabalho duro, no "*outsourcing* estratégica" o foco está na aquisição de capacidades que não existem internamente, dá-se uma mudança de paradigma para uma organização flexível e sem barreiras.

HÄTÖNEN (2008) sumariza e categoriza a tipologia de *outsourcing* em relação à sua motivação em três diferentes tipos, conforme a empresa pretende capitalizar a estratégia, na TABELA 11.

TABELA 11: DIFERENTES TIPOS DE *OUTSOURCING* E SUA MOTIVAÇÃO

TIPO DE <i>OUTSOURCING</i>	DEFINIÇÃO	MOTIVAÇÃO
TRANSACIONAL	Objetivo de redução e corte de custos operacionais	<ul style="list-style-type: none"> • Redução de custos, • Controle e disciplina de custos, • Diminuição de custos operacionais
FOCO EM RECURSOS	Objetivo de aquisição de recursos e/ou capacidades indisponíveis, inadequadas ou insuficientes internamente.	<ul style="list-style-type: none"> • Aquisição de melhores práticas, • Melhoria da qualidade do serviço, • Acesso à nova tecnologia e habilidades, • Lacuna de <i>expertise</i> in-house
TRANSFORMACIONAL	Destinado a transformar a organização em uma unidade de negócios mais dinâmica, eficiente e muito mais focada.	<ul style="list-style-type: none"> • Foco em competências e atividades essenciais, • Foco no negócio / reorganização interna, • Flexibilidade, • Liberação de recursos internos • Aceleração projeto

FONTE: HÄTÖNEN, 2008

A TABELA 12 sumariza a evolução do *outsourcing*, segundo HÄTÖNEN (2008); HÄTÖNEN & ERIKSSON (2009) e ANDRADE (2010).

TABELA 12: A (R)EVOLUÇÃO DO *OUTSOURCING*

	BIG BANG	BANDWAGON⁵	ORGANIZAÇÕES SEM FRONTEIRAS
PERÍODO	1980s até o início dos 1990s	Início dos 1990s até o início dos 2000	Início dos 2000 em diante
PRINCIPAIS MOTORES	Corte de custos	Corte de custos, aumento de capacidade e melhoria de processos,	Transformação organizacional
BORDÃO	<i>Outsourcing</i>	<i>Outsourcing</i> estratégico	<i>Outsourcing</i> transformador
ALOCAÇÃO	Doméstico	Internacional	Global
ESTRUTURA DE RELACIONAMENTO	<i>Arms-length</i> , transações	Alianças estratégicas	Desenvolvimento colaborativo
ORGANIZAÇÃO	Organização eficiente	Organização com foco	Organização virtual
COMPETÊNCIAS CENTRAIS ORGANIZACIONAIS	Gestão de Unidades de Negócio chave	Competências estratégicas chave	Competências dinâmicas e de rede
RACIONALIZAÇÃO ESTRATÉGICA	Maximização do lucro	Fronteira Estratégica e competitiva	Sobrevivência
FINALIDADE	Processos produtivos bem estruturados e definidos na virada da chave	Processos organizacionais estrategicamente importantes	Projetos altamente intensivos em conhecimento e de natureza criativa
TEORIA CENTRAL	Teoria de custos de transação ⁶	Visão baseada em recurso/competência ⁷	Teoria organizacional

FONTE: HÄTÖNEN (2008); HÄTÖNEN & ERIKSSON (2009) E ANDRADE (2010)

⁵ Quando alguém adota um ponto de vista popular como objetivo principal de reconhecimento e / ou aceitação por outros.

⁶ A especificidade de ativos, frequência de contratação, e incerteza do relacionamento e do ambiente são os determinantes da magnitude do custo de transação, que por sua vez fornecem uma base para a avaliação do *outsourcing* (JAVALGI, DIXIT e SCHERER, 2009)

⁷ A visão baseada em recursos (RBV) sugere que o foco principal de qualquer estratégia é aumentar o potencial de criação de valor de recursos firmes, que é baseado em certas condições, tais como características de recursos e sua disponibilidade. (JAVALGI, DIXIT e SCHERER, 2009)

Os artigos de ESPINO-RODRIGUEZ & PADRON-ROBAINA (2006) e JAVALGI, DIXIT, SCHERER (2009) também abordam as perspectivas teóricas do *outsourcing*, tecendo comparações entre seus elementos, que podem ser verificadas na TABELA 13:

TABELA 13: COMPARAÇÃO DE ELEMENTOS DE PERSPECTIVAS TEÓRICAS DO *OUTSOURCING*

DECISÕES DE <i>OUTSOURCING</i>	TEORIA DE CUSTOS TRANSAÇÃO	VISÃO BASEADA EM RECURSOS	TEORIA DE DEPENDÊNCIA DE RECURSO
INTENÇÃO ESTRATÉGICA	<ul style="list-style-type: none"> Foco operacional <i>Outsourcing</i> de atividades de não-core 	<ul style="list-style-type: none"> Foco em recursos <i>Outsourcing</i> de recursos complementares 	<ul style="list-style-type: none"> Foco em todas as funções do negócio <i>Outsourcing</i> de atividades de core
CRITÉRIOS DE <i>OUTSOURCING</i>	Redução de custos	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilidade de recursos, habilidades e capacidades Criação de valor 	<ul style="list-style-type: none"> Disponibilidade de recursos e capacidades Construindo capacidade
ANÁLISE PARA <i>OUTSOURCING</i>	<ul style="list-style-type: none"> Atividades não-core Frequência de transação 	<ul style="list-style-type: none"> Atividades de criação de valor não-core Experiência dos fornecedores Análise de recursos e capacidades complementares 	<ul style="list-style-type: none"> Gestão de incertezas Atividades core Criação de valor através de todas as funções de negócio
IMPACTO NO VALOR DE PROPOSIÇÃO DA ORGANIZAÇÃO	<ul style="list-style-type: none"> Eficiência operacional Economia de escala Decisões táticas e operacionais 	<ul style="list-style-type: none"> Vantagem competitiva sustentável Liberando recursos para se concentrar em outras decisões estratégicas 	<ul style="list-style-type: none"> Desenvolvimento de capacidades para além das fronteiras organizacionais Sobrevivência e crescimento
RISCOS NO ÂMBITO DO <i>OUTSOURCING</i>	<ul style="list-style-type: none"> Dependência do fornecedor Custos ocultos Armadilhas pós contratuais 	<ul style="list-style-type: none"> Perda de habilidades e capacidades críticas Lacuna de capacidades necessária do fornecedor de serviços 	Alto

ADAPTADO DE ESPINO-RODRIGUEZ & PADRON-ROBAINA, 2006 E JAVALGI, DIXIT, SCHERER, 2009

3.2.6. OFFSHORING

O deslocamento de partes da cadeia de valores para fora do perímetro da organização se tornou possível por meio da globalização, ou seja, da mudança para uma economia mundial com maior integração e interdependência, onde as redes transnacionais de telecomunicações e a liberalização de mercados emergentes criaram condições para um maior impulso no *offshoring*, permitindo a migração de operações para uma variedade de localizações, com reflexos sobre os mercados e a produção. O *offshoring* via criação de subsidiárias da empresa matriz é um arranjo já conhecido, e na teoria, compartilhar práticas na mesma empresa, com cultura, missão, valores e objetivos estratégicos e operacionais idênticos, é mais simples do que entre empresas distintas. De qualquer forma, independente do arranjo estabelecido, nesse modelo não mais há mercados nacionais separados, mas sim um grande mercado global.

Essa externalização de operações pode acontecer via práticas de *outsourcing* e *offshoring* ou expatriação, mais facilmente entendido pela transferência de atividades entre a mesma empresa situada em países diferentes (COSTA, FARIA, CARVALHO, 2009). Como um novo medicamento necessita de autorização de introdução no mercado e os países têm diferentes requisitos, mesmo no que tange aos ensaios clínicos, quanto maior o número de países alvo que a empresa considera, mais tempo é necessário para a comercialização do novo medicamento, forçando as empresas a pensarem na sua organização a nível global (SANTOS, 2011).

Várias multinacionais farmacêuticas adotaram a estratégia de expansão de capacidade via criação de subsidiárias, com plantas industriais em distintos continentes. As plantas iniciais ficaram demasiado acanhadas para o volume de operações, novas alternativas foram buscadas. A FIGURA 13 mostra um caso real, descaracterizado, de uma matriz produtiva na Bélgica, que produz IFAS de vacinas para processamento final *offshore*. Em cada país, a indústria mira em um diferente segmento de mercado: o produto final da França está apto a abastecer o mercado mundial, com exceção dos Estados Unidos da América, o da Inglaterra abastece a GAVI⁸ e o da Índia apenas o mercado interno indiano.

Tais segmentações provavelmente estão orientadas alinhadas pelo rigor regulatório do mercado que se pretende atender.

⁸ A GAVI foi criada em 2000 com o nome Global Alliance for Vaccine and Immunization, em uma coalizão de OMS, Unicef e Banco Mundial, com financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates (BMGF) e de vários países nórdicos. Abastecem os setenta e dois países mais pobres do mundo e sua sede fica em Genebra.

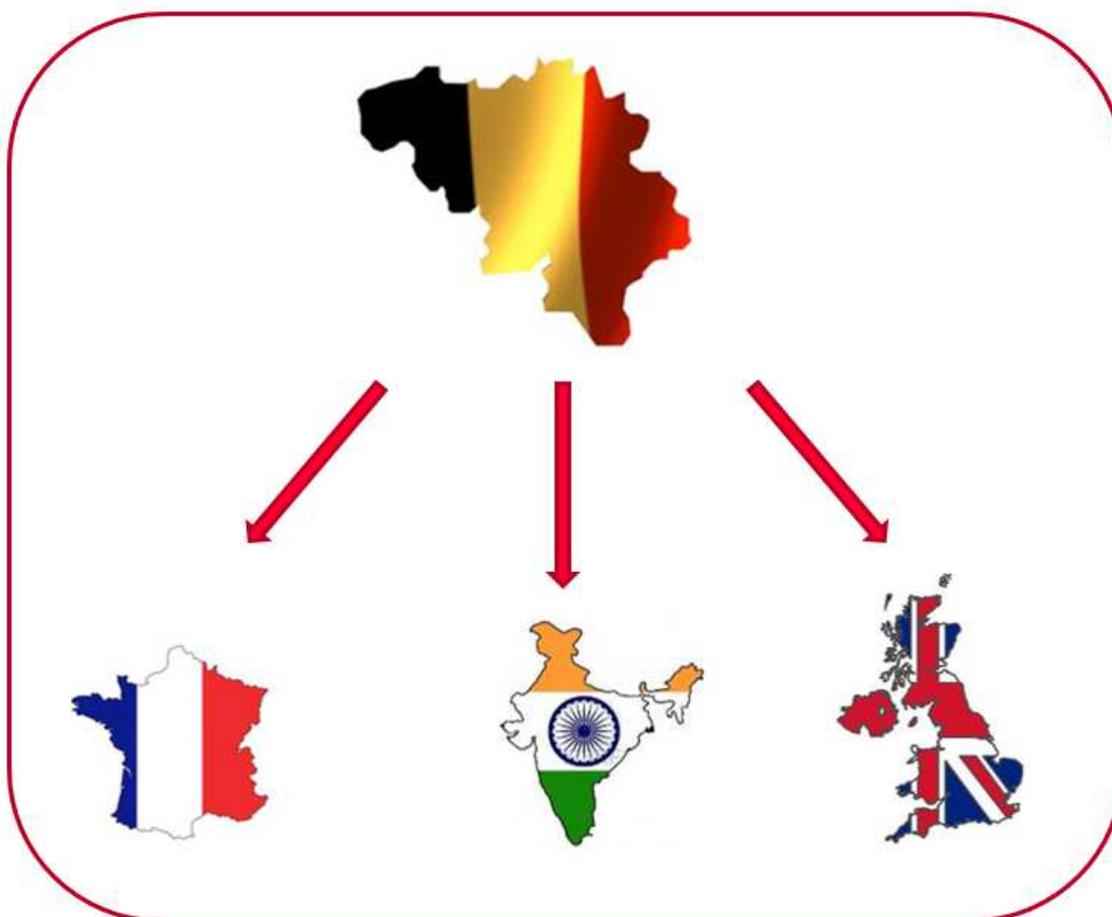


FIGURA 13: PRODUÇÃO COMPARTILHADA ENTRE MATRIZ E SUBSIDIÁRIAS OFFSHORE
ADAPTADO: GUYAUX, FLAMANT, CANOVAS, 2013

Mas a lógica empregada nessa segmentação produtiva levanta uma questão que está à margem desta discussão. No caso da planta indiana, abastecendo o mercado indiano, subordinado à legislação local, faz pensar que essa agência regulatória pode ainda não ter a mesma maturidade das agências com alcance internacional, e desta forma ser menos rigorosa no cumprimento das BPFs. Nesse sentido, os custos de operação também devem ser mais baixos que os demais *sites*. Logo, a lógica explícita da desejável harmonização regulatória pode ser uma falácia para as organizações que desejam manter operações de baixo custo, em países onde isso ainda é possível.

Vale lembrar que a certificação de pré-qualificação de vacinas pela OMS, que é o condicionante para ampla comercialização com garantia OMS, é realizada por vacina/instituição, não sendo extensivo a todo portfólio da organização. Quando a planta indiana for pré-qualificada para essa vacina, essa estratégia deverá ser revista, e a planta local passará por adequações para atender demandas externas.

3.2.7. DEFINIÇÃO DA LOCALIZAÇÃO DOS ELOS DA CADEIA DE VALOR

As fronteiras da organização podem ser um ponto frágil a ser delimitado, pois a relação contratual comercial estabelecida pode não ser exaustiva e incidir em ameaças e riscos via exposição de importantes competências internas a terceiros e a outros países, reduzir a capacidade de aprendizado e criar forte dependência de fornecedores externos, gerando riscos para a manutenção da competitividade que se pretenda alcançar.

É necessário conceituar essa transferência de operações do formato verticalmente integrado para esses novos arranjos de configuração organizacional, conforme as opções de localização para atividades da cadeia de valor. De acordo com LEWIN, MASSINI E PEETERS (2009) e GIÃO (2011), o termo *offshoring* está relacionado ao processo de transferência e coordenação de operações da cadeia de valor ou funções de negócios através das fronteiras nacionais de uma empresa, e esclarecem que *offshoring* pode ser visto como uma nova forma de internacionalização, em que as firmas desagregam suas cadeias de valor para múltiplas localizações, no exterior, em particular em economias emergentes de baixo custo.

Para distinguir entre *offshoring* e *outsourcing*, os pesquisadores têm utilizado a fronteira abrangendo as funções de negócios (*in-house vs outsourcing*) de uma empresa e âmbito geográfico (doméstico vs. locação externa) para negócios a serem realizados. Se uma empresa decide executar as funções de negócios internamente, poderá fazê-lo *in-house* ou ela pode decidir mudar seus processos de negócio para outro país, especialmente para os mercados emergentes que oferecem vantagens da localização (por exemplo, recursos naturais, como terra e mão-de-obra, e recursos avançados, tais como as habilidades humanas). *Offshoring* ocorre quando as empresas transferem trabalho para o estrangeiro, o que tradicionalmente tenha sido desempenhado em seu país de origem (JAVALGI, DIXIT, SCHERER, 2009).

Uma corporação pode então realizar o *offshoring* através da instalação de subsidiárias no exterior (*offshore insource - OI*) ou da contratação de empresas de bens e serviços localizadas em outros países (*offshore outsource - OO*). Para se configurar o OO, o fornecedor externo não pode ser uma subsidiária global da empresa cliente e essa definição será a empregada nesse trabalho. Vale destacar que existem, além da busca pelo menor custo, outras variáveis relativas ao *outsourcing*, como, por exemplo, a busca por mão-de-obra qualificada. Independentemente do que esteja sendo objeto de transferência, o *outsourcing* sempre envolve um considerável grau de troca de

informação, coordenação e confiança entre os dois parceiros (HÄTÖNEN & ERIKSSON, 2009; VARADARAJAN, 2009; GIÃO, 2011), (FIGURA 14).

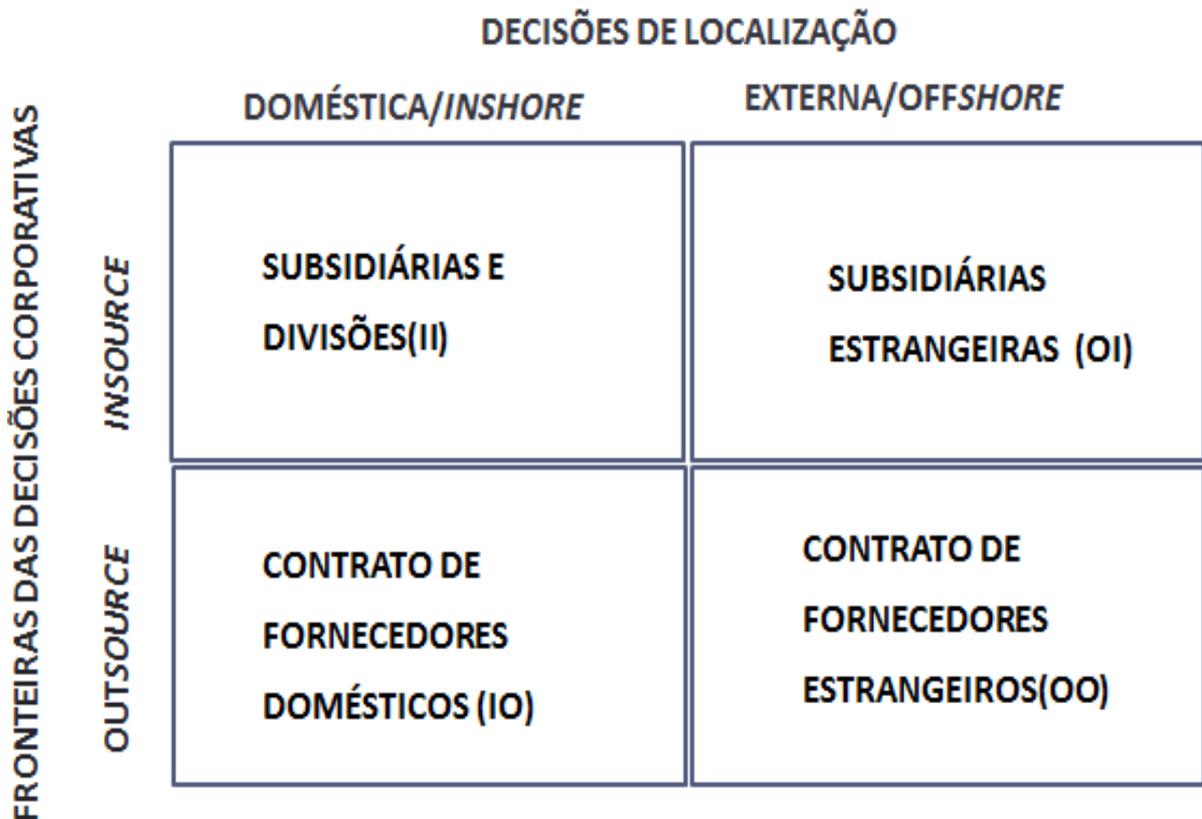


FIGURA 14: ALTERNATIVAS DE LOCALIZAÇÃO PARA ATIVIDADES DA CADEIA DE VALOR
 FONTE: ADAPTADO DE ABRAMOVSKY, GRIFFITH E SAKO (2004), ABRAMOVSKY E GRIFFITH (2006), GIÃO (2011), MCIVOR (2013)

GUPTA, SESHASAI, MUKHERJI, *et al* (2007) desenvolveram um modelo de decisão, que considera um *trade-off* entre baixos custos e riscos altos, esboçado na FIGURA 15, que incorpora possíveis reduções de custos, bem como o potencial de risco, a partir da externalização das atividades, em função do tempo. O modelo compreende as seguintes premissas:

1. O custo marginal potencial de economia atribuído ao *offshoring*, como uma função do grau de complexidade (ou natureza estratégica) das tarefas em um único período de tempo, está representado na parte superior esquerda da figura. Isto implica que a economia é pequena quando as tarefas são táticas e simples. À medida que as tarefas se tornam mais complexas ou estratégicas, a economia potencial aumenta linearmente com o grau de complexidade, e, finalmente, para além de um certo nível de complexidade, a economia assintoticamente aproxima do limite.

2. O incremento do risco do *offshoring*, como uma função do grau de complexidade das tarefas para um único período de tempo, pode ser representada como uma função exponencial, como mostrado na parte inferior esquerda da figura. Isto significa que os riscos aumentam exponencialmente com a complexidade ou a natureza estratégica das tarefas externalizadas
3. A potencial economia decorrente do *offshoring*, para uma dada tarefa, diminui com o tempo em uma forma quase linear, com uma pequena inclinação, como exibido na parte superior direita da figura e assintoticamente aproxima-se do limite inferior.
4. O alto risco do *offshoring*, para uma dada tarefa, diminui com o tempo em uma forma exponencial, como mostrado na parte inferior direita da figura.

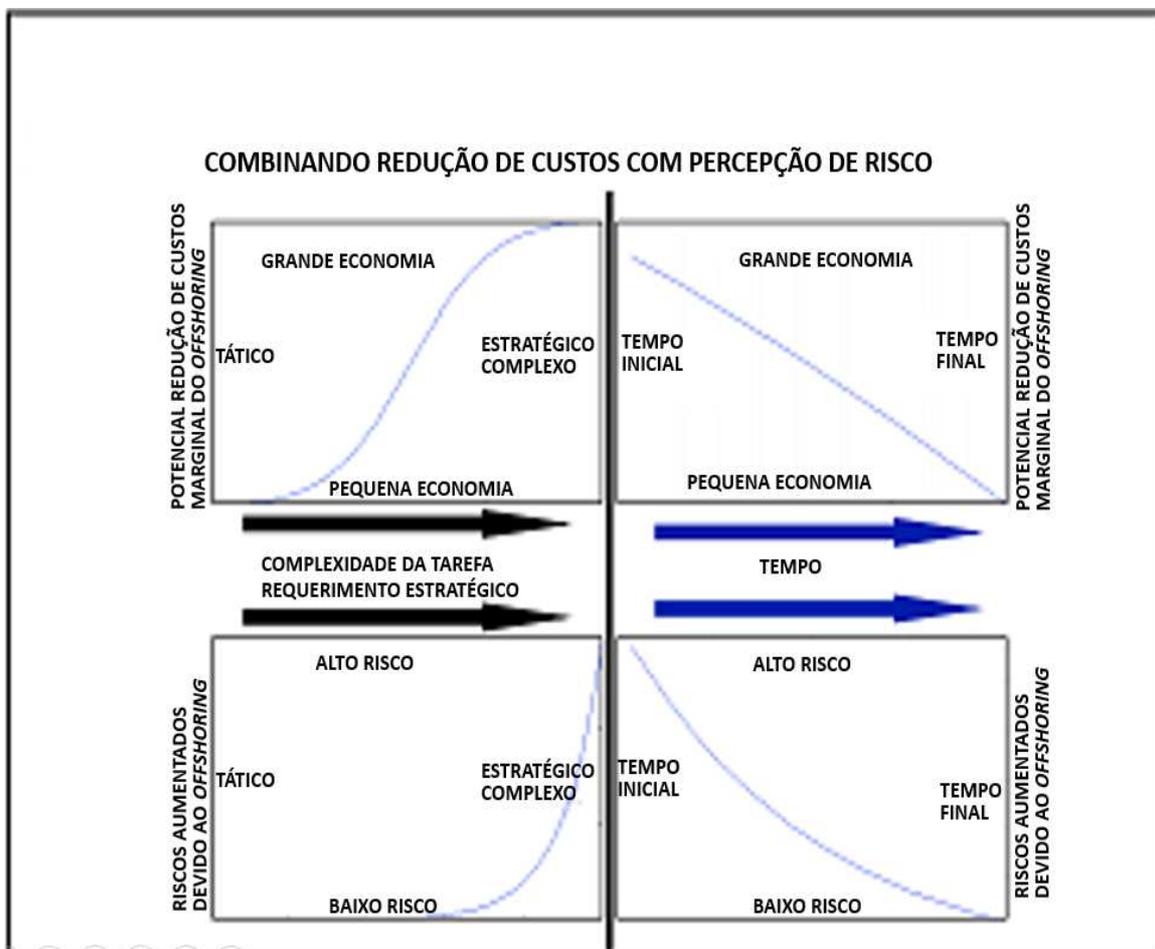


FIGURA 15: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO MODELO DE DECISÃO OFFSHORE
FONTE: GUPTA, SESHASAI, MUKHERJI, et al (2007)

O modelo apresentado estuda o impacto da deslocalização especificamente em relação à complexidade e natureza estratégica das tarefas externalizadas, com destaque para o impacto da complexidade do projeto na rentabilidade e a duração do relacionamento como determinantes da economia de custos e da percepção do risco,

explicitando um *trade-off* entre economia de custos e riscos aumentados. Ambos são funções da natureza estratégica do projeto ou da complexidade do projeto e da duração da relação entre o cliente e o fornecedor. O modelo de decisão aponta que a economia de custos marginais da externalização de operações aumenta conforme aumenta a complexidade das tarefas, sendo a economia pequena para operações mais simples, enquanto os riscos aumentam conforme a complexidade cresce. A redução de custos marginais da externalização para uma dada operação diminui ao longo do tempo; enquanto os riscos para uma dada operação claramente diminuem com o passar do tempo, congruente com a redução da curva de aprendizado (GUPTA, SESHASAI, MUKHERJI, *et al.*, 2007)

3.2.8. RISCOS À QUALIDADE ASSOCIADOS AO SOURCING GLOBAL

Alguns autores já fizeram a analogia entre o aumento de recolhimento de produtos (*recalls*) oriundo de algum desvio de qualidade não detectado antes da sua liberação ao mercado com o *sourcing* global, dado que a cadeia de suprimentos está cada vez mais complexa, e desta forma se torna mais difícil de gerir. Eles reputam tal dificuldade a elementos da Teoria de Custos de Transação (comportamento oportunista do provedor) e da Teoria da Agência (assimetria de informação e aversão ao risco) (STEVEN, DONG, CORSI, 2014). O incremento da complexidade das operações logísticas pode levar a problemas no fornecimento e distribuição de produtos, devido à distância geográfica entre o cliente e fornecedor, as legislações dos diferentes países, a diversidade sociocultural, e a dificuldade na coordenação e troca de informações entre os diferentes agentes (BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA, 2014).

GRAY, ROTH, TOMLIN (2009) investigaram o quanto dois atributos chave da estratégia de manufatura — custo e qualidade — influenciavam na propensão das empresas à terceirização. Os autores concluíram que o custo é a prioridade competitiva protagonista na decisão de *outsourcing*, enquanto a conformidade à qualidade não influenciava tal decisão, o que explicaria parcialmente o grande número de desvios de qualidade associados ao *outsourcing*.

A estratégia de *sourcing* global tem sido uma maneira efetiva de reduzir custos e minimizar o tempo para o mercado, mas enseja em riscos significativos à qualidade, que devem ser reconhecidos e apropriadamente geridos. Esses três fatores geralmente concorrem como *trade offs*. Aumento de qualidade geralmente significa aumento no tempo e aumento do custo, a restrição da redução de tempo ao mercado pode significar

aumento de custos e minimização de qualidade, e redução de custos pode significar maior tempo ao mercado e qualidade reduzida (ZHU, 2016).

STEVEN, DONG, CORSI (2014) avaliam que distâncias geográficas e culturais inibem o fluxo de informações, aumentam a assimetria de informação e afetam deletoriamente a qualidade. Os achados deste estudo indicam uma implicação gerencial onde tanto o *outsourcing* e *offshoring* podem ser associados à não conformidades que acarretam em *recalls*, evidenciando um *trade off* entre a potencial economia advinda da terceirização e os custos financeiros e de reputação que derivam de um *recall*. Além disso, o estudo apontou que o *offshore outsourcing* tem maior impacto sobre a ocorrência de *recalls* do que o *offshoring*. Entretanto, o *outsourcing* doméstico está associado com menor risco de desvios em termos de qualidade do que o *offshore outsourcing* ou mesmo o *offshoring*. Os autores justificam, explicando que o *outsourcing* doméstico apenas ultrapassa os limites da firma, enquanto o *offshoring* mantém a produção *in-house*, mas cruza as fronteiras do país, onde as distâncias geográficas e culturais são significativas.

GRAY, ROTH, LEIBLEIN (2011) discutiram se a produção *offshore* significava um risco à qualidade maior do que a produção doméstica e se sim, quais fatores influenciavam esse risco. Em uma amostragem onde as plantas farmacêuticas norte americanas eram as matrizes e plantas porto-riquenhas eram as filiais, os autores concluíram que quando o local é explicitamente considerado no modelo *offshore*, o risco à qualidade não é impulsionado pela distância geográfica, aglomeração, ou educação diferente, nem por diferentes posturas de aversão ao nível de risco, ou consumidores mais exigentes. Eles defendem que a diferença é acionada pela distância cultural que impede a transferência de conhecimento da empresa na consistência e aderência às boas práticas de fabricação em instalações *offshore*. Mesmo empresas farmacêuticas que tem a qualidade como norte, não conseguiram impor seu perfil de aversão aos riscos às suas subsidiárias. Os autores alertam que os gerentes que escolhem localizações para a produção deverão incluir em suas análises tanto o aumento de custos com monitoramento como um aumento da probabilidade de ocorrência de eventos adversos, dado que é difícil gerir o risco à qualidade de forma eficaz à distância. Os mecanismos potencialmente eficazes para atenuar os desafios na transferência de conhecimento incluem tanto inspeções comportamentais frequentes e rotação de gerentes nas instalações *offshore*. Vale destacar que na visão de um entrevistado da planta *offshore*, um dos fatores chaves do mau desempenho dessa instalação endereçava à lacuna de operadores e gerentes com experiência operacional em planta

produtiva com alto risco de baixa qualidade e sua inabilidade de transferir o conhecimento tácito aos recursos humanos inexperientes.

Embora a literatura recente sobre *recalls* de produtos foque em compreender suas causas e identifique o *outsourcing* e *offshoring* como uma das principais razões, o estudo de BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA (2014) questiona se o *outsourcing* (local e internacional) e o *offshoring* também podem afetar a capacidade de resposta na gestão do próprio *recall*.

A capacidade de resposta da cadeia de suprimento na gestão do *recall* é entendida como a capacidade de reagir de forma rápida para o recolhimento de produtos não conformes do mercado. Portanto, o objetivo do trabalho de BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA (2014) é investigar se e como a cadeia de suprimentos globalizada é mais ou menos sensível para gerir os *recalls* de produtos. Os danos causados por *recalls* são significativos em termos de logística e os custos de reparação, em termos de reação negativa do mercado de ações.

No entanto, existem muitos outros exemplos que demonstram que a relação da qualidade com o *offshoring* não é tão simples. Dentro da literatura de gestão da qualidade, alguns estudiosos argumentam que uma vez que as práticas de produção e gestão da qualidade são definidas, estas podem ser replicadas de forma eficaz em qualquer local, em qualquer país, sem causar impacto na qualidade, porque as pessoas em todo o mundo são capazes de implementá-las. Em contraste, outros estudiosos afirmam que, embora a prática de gestão da qualidade possa ser implementada por todo o mundo, a sua eficácia é influenciada pelas contingências nacionais, tais como o nível de concorrência, o grau de industrialização e infraestrutura, educação, cultura e os custos para a exportação de tais práticas (STEVEN, DONG, CORSI, 2014; BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA, 2014).

Quando a produção é alocada *offshore*, as decisões relacionadas com a planta produtiva são tomadas por agentes locais que, embora acompanhados e monitorados por diretores estrangeiros, trabalham com semi autonomia (STEVEN, DONG, CORSI, 2014). Este deslocamento do centro de decisão, no entanto, pode prejudicar o fluxo de informação e conhecimento, por causa da distância geográfica e cultural entre os gestores da empresa-mãe e os da fábrica *offshore*. Estas questões impactam negativamente na complexidade da cadeia de abastecimento e sua capacidade de resposta para a gestão de *recalls* de produtos.

Os estudos de BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA (2014) revelam diferentes *insights* com relação à pesquisa de STEVEN, DONG, CORSI (2014). Para

BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA (2014) o problema é mais pronunciado em situação de *offshore outsourcing* do que no *offshoring*. Na verdade, em um ambiente *offshore*, a matriz de alguma forma controla a gestão da planta *offshore*, que de certa maneira herda melhores processos, organização e modelos operacionais da empresa-mãe. O relacionamento entre as plantas produtivas nacionais e deslocalizadas é mais transparente porque, apesar da distância geográfica, o fluxo de informações permanece dentro da mesma empresa. Em contraste, nas de *outsourcing* internacional, esta relação se torna uma relação tradicional de comprador-fornecedor, e a planta de produção é uma entidade independente, em que as decisões são tomadas com completa autonomia dos gestores. A qualidade da informação compartilhada é mais pobre, criando assimetria de informação. Além disso, os danos causados por um *recall* de produto, especialmente aqueles relacionados à reputação, são muito maiores para o proprietário da marca do que o fabricante contratado, e isso aumenta o risco de comportamentos oportunistas. Contrariamente, quando as duas entidades pertencem à mesma empresa, existe um maior interesse em prevenir desvios de qualidade, reduzindo perdas e danos, e sendo mais reativo ao *recall*.

A questão de pesquisa de BRUCCOLERI, GRACEFFA, MAZZOLA (2014), considerando a capacidade de resposta da cadeia de suprimento ao *recall*, indica que o *outsourcing* e *offshoring* têm efeitos diferentes e opostos sobre a responsividade. Na verdade, foi visto como o *outsourcing* torna a cadeia de fornecimento mais complexa e assim menos responsiva, enquanto estratégias de *offshoring* melhoram a responsividade da cadeia de suprimento. Dessa forma o autor avalia que não é a própria internacionalização que determina a falta de capacidade de resposta, mas sim as práticas de *outsourcing* (nacional ou internacional). Este diagnóstico é ainda mais forte com a comparação realizada entre o *outsourcing* nacional e o internacional, que gerou a conclusão de que a internacionalização do *outsourcing* não conduzia a uma deterioração mais significativa da capacidade de resposta do que *outsourcing* doméstico, ratificando que a que a internacionalização não é a fonte do problema.

Outro achado dessa pesquisa relaciona a redução de custos alcançada pelo *outsourcing offshoring* com a redução da capacidade de resposta, inverso a internalização por baixos custos operacionais obtidas pelo *offshoring*, que resulta em melhoria da responsividade, por potencial redução da assimetria de informação e a ausência de comportamento oportunista, em contraste com o que acontece na relação comprador-fornecedor típica de *outsourcing*. Outra suposição do autor indica que plantas *offshored* estão localizadas em países geográfica e culturalmente distantes, sendo plausível pensar que os gerentes estão conscientes do risco de assimetria de

informação e a estabelecem melhores práticas para promover a comunicação e a mitigar a assimetria, que resultará em benefícios na agilidade da cadeia de suprimento. Neste sentido, uma boa oportunidade para gerentes que decidem implementar estratégias de *outsourcing* é criar parcerias sólidas com seus fornecedores a fim de facilitar a comunicação e a confiança na relação comprador-fornecedor.

A idade das instalações de plantas de manufatura tornou-se uma preocupação na indústria farmacêutica. Segundo JORNITZ (2015), em demasiadas vezes, foram encontrados exemplos de envelhecimento ou obsolescência de equipamentos, operações unitárias, processos ou instalações inteiras, derivados da falta de investimento em novos equipamentos, desconsideração de atividades de manutenção adequados e negligência de implementação de tecnologias modernas. Em alguns casos, um processo de produção não é apropriadamente modificado para a fabricação de um novo produto ou a expansão da instalação para aumento de capacidade não ocorre na escala correta. Essas constatações tornam o atendimento à conformidade regulatória excessivamente precário, podendo levar à embargos de instalações e culminar com o desabastecimento de mercado.

GRAY, ROTH, TOMLIN (2015) observam que a idade avançada de instalações farmacêuticas realmente tem uma forte interação com o aumento do risco à qualidade. Nessa pesquisa, cujo universo amostral foi constituído de companhias farmacêuticas norte-americanas, os autores demonstraram que a contratação de operações de processamento final via *CM (contract manufacturer)*, na média, representam um risco à qualidade aumentado, quando comparado à produção interna da empresa contratante. Paralelamente, verificaram que o processo produtivo interno da empresa contratante era fortemente suscetível ao avanço da idade de suas instalações: o envelhecimento da planta incrementa o risco à qualidade, embora esse efeito não seja captado pelas *CMs*. É possível correlacionar o aumento do risco à qualidade da produção interna de plantas antigas como um grande motivador da popularização do *outsourcing*, embora tais operações também tenham efeito no aumento dos riscos à qualidade? GRAY, ROTH, TOMLIN (2015) também verificaram que as evidências sobre a melhoria do desempenho de qualidade devido a certificação *International Organization for Standardization- ISO 9000* permanece inconclusiva, não tendo sido suficientes para assegurar uma redução dos riscos à qualidade nas empresas certificadas estudadas.

Em uma síntese parcial, pode-se resumir que a externalização de operações por acordos contratuais traz à tona riscos próprios da insuficiência inerente aos contratos, apresentados na teoria da agência e de custos da transação, tendo como consequência

prática já correlacionada o aumento do número de recolhimentos de produtos por questões de qualidade. Verificou-se também um *trade-off* entre economia de custos e riscos aumentados, onde fatores como complexidade das operações e o tempo também foram considerados.

O próximo tópico vai abordar os movimentos de externalização de operações na cadeia de suprimentos farmacêutica.

3.3. A CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA NO CONTEXTO CONTEMPORÂNEO

No modelo verticalmente integrado, a indústria farmacêutica priorizava aumentar a segurança, dominando as atividades corporativas, da matéria prima à disponibilização no mercado. Dessa forma a empresa teria um controle maior sobre itens como qualidade, prazo, preço, especificações técnicas, atendimento ao mercado consumidor, escoamento da produção, ritmo de expansão, apropriação do lucro. As fórmulas mestras e demais segredos industriais ficavam circunscritos aos limites da organização, sendo a detenção da exclusividade um dos benefícios do modelo. Porém, o elevado número de atividades realizadas internamente, ao longo do tempo e com a diversificação de portfólio, tornou as organizações farmacêuticas grandes empresas. Novos problemas gerenciais foram detectados devido ao aumento do porte da empresa, múltiplas atividades não ligadas diretamente ao negócio principal, tendo como consequências a perda da eficiência e o aumento do custo de produção.

BHALLA & TERJESEN (2013) relataram a existência de fornecedores para todos os componentes das atividades da cadeia de valor da indústria de biotecnologia. Atividades primárias incluem a logística de entrada (bens necessários para os testes clínicos), operações (a descoberta, os testes clínicos, assuntos regulatórios, patente de fabricação), logística (o transporte de mercadorias para os clientes), *marketing* / vendas (TV, revistas, vendas diretas), e serviço (atendimento ao cliente). Para apoiar estas atividades, uma nova empresa de biotecnologia precisaria lidar com contratos públicos (aquisição de matérias-primas), tecnologia de desenvolvimento (bancos de dados genômicos, espectrometria de massa), de gestão de recursos humanos (recrutamento e seleção de pessoal científica e tecnicamente capacitado), e infraestrutura (por exemplo, planejamento estratégico, sistemas de informação, finanças, contabilidade).

3.3.1. AS NOVAS ROTAS DE OBTENÇÃO DE MEDICAMENTOS IMPULSIONANDO A DESVERTICALIZAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

SCARLETT (1996) descreve o incentivo inicial da desverticalização coincidindo com o emergir dos produtos biológicos e identificou que a produção de medicamentos via síntese química vinha sendo, historicamente, verticalmente integrada dentro da indústria farmacêutica, levando ao uso relativamente pouco frequente da terceirização na sua produção comercial. Parte da relutância da indústria farmoquímica de avançar nesse sentido dizia respeito à cultura corporativa, onde a alta gestão entendia que

conseguia realocar prioridades e recursos mais rapidamente quando tais ativos eram próprios e controlados exclusivamente pela empresa.

No entanto, o autor avalia que a falta de motivação para o *outsourcing* estaria relacionada com as plantas de manufatura convencionais, onde processos são executados com pouca ou nenhuma exigência de tecnologia de sala limpa. Tais instalações possibilitavam expansão quando fosse necessário obter capacidade adicional, com pouco investimento, pouca inatividade e baixa incerteza sobre a conformidade regulatória.

Em contraste, o processo de fabricação para produtos biológicos demanda equipamentos e instalações muito mais complexos, praticamente todas as operações devem ser realizadas em um ambiente de sala limpa, dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem filtros de eficiência comprovada. A entrada de pessoal e de material deve ser feita através de antecâmaras, com diferencial de pressão, os operadores devem ser qualificados em troca de vestimentas dedicadas, e todas as operações nas áreas controladas são subordinadas ao programa de monitoramento ambiental (ANVISA, 2017).

Tais constatações levaram o *outsourcing* a ser considerado uma alternativa viável ao projeto concepção, construção e financiamento de novas instalações em conformidade com as boas práticas de fabricação. A estratégia de *outsourcing* apresentou-se como uma opção factível na utilização de instalações de plantas de bioprocessamento, para complementar as competências técnicas, para o desenvolvimento de processos biotecnológicos, enquanto a empresa avalia se essa decisão de contratação de terceiros vai fazer parte da estratégia corporativa ou se interessa investir nas suas próprias instalações e internalizar tais operações, em médio prazo.

Conforme o pressuposto por SCARLETT (1996), a indústria farmacêutica também seguiu o fluxo da globalização e passou por uma mudança de paradigma tecnológico que lhe permitiu pensar de forma diferente sobre a pesquisa e concepção de medicamentos. O inovador não é mais a empresa individual, mas sim um grupo de agentes com habilidades e ativos complementares e heterogêneos que estão integrados por meio de um conjunto elaborado e muitas vezes complexos de acordos de rede. A reconfiguração dinâmica do setor foi ocasionada por movimentos de fusão e aquisição, diversas formas de parcerias e desverticalização – subcontratação de operações não realizadas internamente.

Essas novas relações contratuais possibilitaram a ampliação do número de novos medicamentos lançados no mercado em um prazo significativamente reduzido,

sendo esse o maior benefício atribuído à descentralização do P&D. O *outsourcing* viabilizou o incremento da produtividade, da velocidade e da capacidade de produção de novos produtos, tendo como vantagem adicional a extensão do período de comercialização com proteção (RADAELLI, 2006).

O novo regime mundial de propriedade intelectual, a partir da década de 90, inibiu o potencial de exploração de estruturas moleculares conhecidas e abalou a produtividade das indústrias farmacêuticas. Nesse cenário retraído, os recentes relacionamentos com parceiros *offshore* acabaram por se estabelecer como uma alternativa de viável para o acesso às fontes de inovação e geração de conhecimento (RUIZ & PARANHOS, 2012).

RADAELLI (2008) descreveu que a cadeia produtiva farmacêutica viveu um período de reconfiguração, compartilhando os riscos de inovação com *start ups*, onde podia fazer apostas de maior risco e menor custo nos *early stages*, ou comprar empresas com produtos em fase II de desenvolvimento, com menor risco associado, e preço mais alto.

Na perspectiva inicial, o *outsourcing* teve como alvos principais o ganho de eficiência nos processos e a redução de custos, pois adicional à supressão de encargos trabalhistas, são transferidos às empresas contratadas os riscos inerentes aos choques de demanda (redução dos custos de capital). Ademais, as atividades terceirizadas são delegadas a empresas especializadas e com capacitação, para que tragam, efetivamente, melhores soluções operacionais (RADAELLI, 2006 e PRADO, 2008).

Com a finalidade de encurtar o período entre as pesquisas, o licenciamento e o lançamento de novos medicamentos, distintos tipos de instituições tendem a se especializar nos estágios produtivos em que são mais eficientes, como a academia, *start ups* e *spin offs* nos primeiros estágios, pequenas empresas nos intermediários e grandes multinacionais farmacêuticas de países com claras competências nas etapas finais, como a Índia e China. Devido as barreiras à entrada na indústria farmacêutica e às próprias condições de origem das *start ups*, a elas foi atribuído o papel de serem especialistas na descoberta de novas drogas em organizações CROs. (RADAELLI, 2008 e PINTO, 2010). Com atuação destacada nos testes pré-clínicos e, sobretudo, clínicos, as CROs são responsáveis pelo monitoramento dos voluntários e pela descrição dos resultados obtidos em cada fase. A externalização da pesquisa clínica para outros países é atraente aos grupos farmacêuticos, sobretudo, porque há dificuldade para encontrar voluntários que queiram “cooperar” com ensaios de novos medicamentos nos países desenvolvidos, ainda mais a baixos custos. Dessa forma,

busca-se agilizar o processo de desenvolvimento de novas drogas, fator crucial e cada vez mais complexo para a competitividade (RADAELLI, 2006 e PRADO, 2008). As autoras reforçam que o *outsourcing* não significa que os grandes laboratórios “desaprendam” as atividades terceirizadas, pelo contrário, muitas vezes, trabalham em conjunto com as subcontratadas, com o intuito de ampliar a eficiência da operação global.

3.3.2. O AVANÇO DO DESVERTICALIZAÇÃO E A RECONFIGURAÇÃO DA CADEIA PRODUTIVA FARMACÊUTICA

As companhias biofarmacêuticas adquiriram experiência significativa com o *outsourcing* para ensaios clínicos, P&D e processos de fabricação, com foco tático. Além disso, a experiência em gestão de fornecedores do setor era geralmente limitada a um pequeno e seletivo grupo de fornecedores preferenciais, em vez de uma rede global. Para THOMAS, MILLSTEIN, IYER (2005), o *outsourcing* está se tornando uma maneira de eleição para enfrentar as restrições do setor, uma vez que nesse enfoque, possibilita economia de custo, eficiência e agilidade mercado; mais rápido desenvolvimento de produto; menor investimento de capital; e até mesmo transformação da empresa.

Em resposta às demandas de um mercado em rápida evolução, a empresa farmacêutica moderna compreende um portfólio de competências essenciais, projetado para explorar os méritos de um setor muito mais dinâmico. Como essas competências não são distribuídas igualmente entre as empresas, a competitividade global depende, assim, da receptividade, eficiência e capacidade absorptiva do conhecimento externo e capacidades internas da empresa (HAMEL, 1991). Por isso, é natural que muitas empresas, independentemente do tamanho, estejam envolvidas em novos arranjos colaborativos com concorrentes, clientes, fornecedores e governos, a fim de aproveitar a oportunidade para absorver novos conhecimentos e transformar suas competências essenciais.

Desta forma, as relações contratuais foram avançando no ciclo de vida do produto. Inicialmente restritas às parcerias inovativas, com o fortalecimento tecnológico de países emergentes, notadamente Índia, China, Cingapura (onde os dois primeiros têm como oferta adicional espaço territorial continental e abundância de recursos humanos), o relacionamento de *outsourcing* se estende aos serviços de transferência de tecnologia, formulação, processamento final, embalagem, armazenamento, consultoria regulatória, controle de qualidade, *marketing*. Todos os arranjos

colaborativos visam não apenas garantir a disponibilidade de produtos, e afastar o risco de desabastecimento como também reduzir os custos.

Os indícios de novas configurações possíveis na cadeia são reforçados pela externalização de atividades do ciclo de vida. As empresas da cadeia farmacêutica nem sempre atuam em todas as fases da manufatura, o que faculta o uso de estratégias de externalização entre elas. Nesses casos são firmados contratos conhecidos como *Contract Manufacturing Organizations (CMO)*, que ofertam serviços de manufatura, escalonamento, processamento final ou *Contract Sales Organizations (CSOs)*, disponibilizando operações de distribuição, tornando as empresas parcial ou inteiramente desintegradas (RADAELLI, 2008; PINTO, 2010 e PARANHOS, 2012). Os laboratórios de pequeno e médio porte também são alvo dos contratos ao procurarem preencher sua capacidade ociosa produzindo para terceiros. Ou seja, aos agentes que emergiram com a biotecnologia para parcerias farmacêuticas produtivas, adicionam-se novos atores que provem serviços em outras operações da cadeia de suprimentos.

Distintos agentes emergem no ecossistema farmacêutico, que podem ser consideradas potenciais parcerias mais vantajosas que as convencionais fusões e aquisições, devido à flexibilidade e ao caráter multidivisional com que replicam as atividades, disponibilizando seus ativos complementares em relações não mais de parcerias acadêmicas ou informais. As redes de inovação oriundas do fortalecimento da biotecnologia assumem uma postura contratual explícita e implícita, pois, embora seja essencial manter capacidades científicas e tecnológicas *in-house* para monitorar e usar conhecimento externo, os acordos com outros agentes ajudam a diversificar os riscos em um número maior de programas de pesquisas (RADAELLI, 2008). Além da possibilidade de parcerias para inovação, há também perspectivas de contratar operações de todo o ciclo de vida do produto, a saber: descoberta, desenvolvimento, *scale up*, manufatura, controle de qualidade, embalagem, logística. Evidentemente, a existência de processos industriais comuns a diferentes medicamentos e a certificação das unidades de produção são elementos que facilitam que este processo envolva multiplicidade de empresas em cada um dos segmentos (RADAELLI, 2008; PINTO, 2010 e PARANHOS, 2012). A FIGURA 16 apresenta uma representação da cadeia de valor farmacêutica na perspectiva convencional e na nova alternativa.

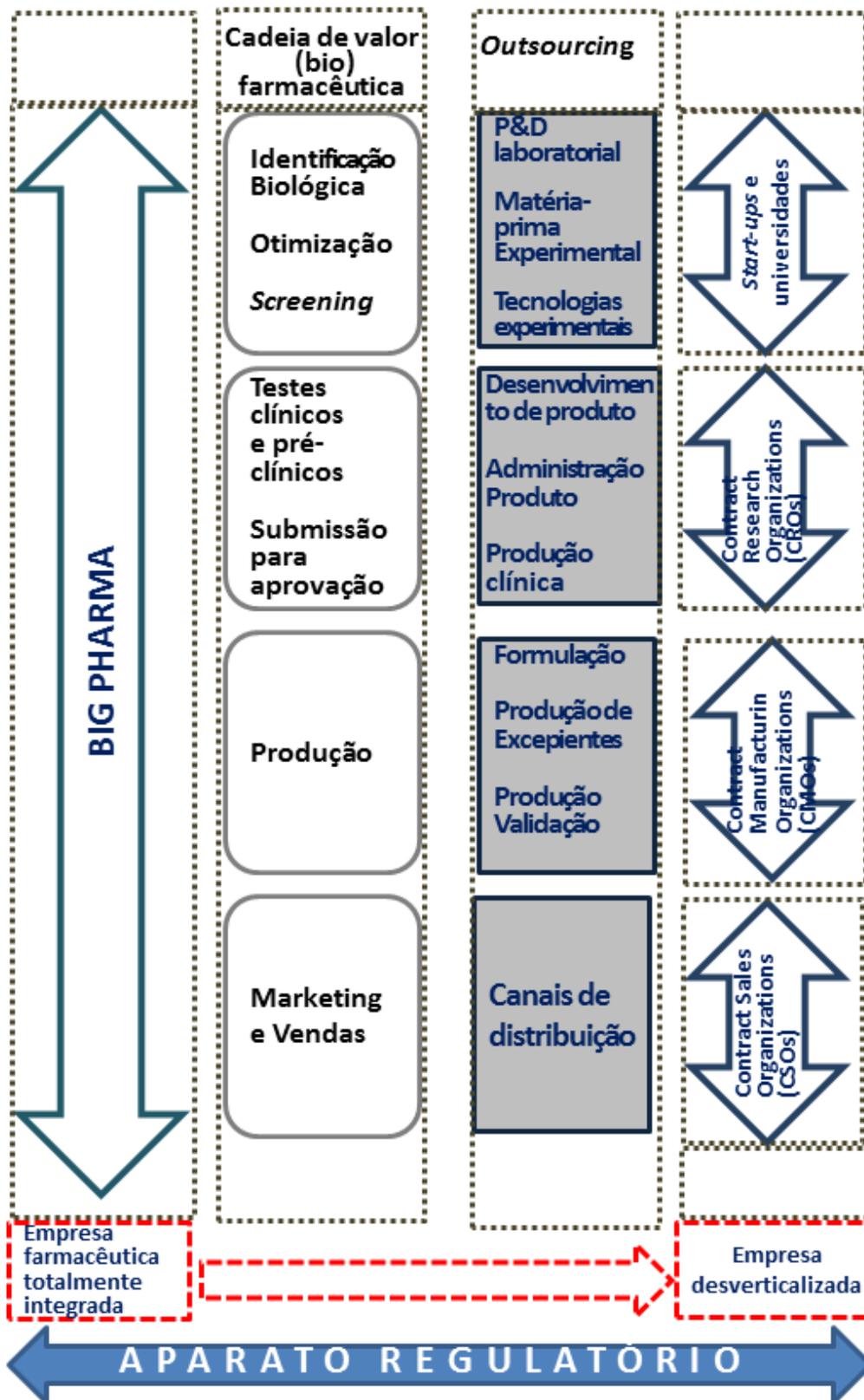


FIGURA 16: A CADEIA DE VALOR DA CADEIA FARMACÊUTICA INTEGRADA (TRADICIONAL) VERSUS A NOVA CONFIGURAÇÃO
 FONTE: ADAPTADO DE RADAELLI, 2008

Nesse modelo, as mudanças e a desverticalização na cadeia de valor farmacêutica aparentam estar subordinadas ao movimento de redução dos tempos de disponibilização do produto aos mercados, já que as atividades inovativas e a estrutura de mercado farmacêutico estão fortemente associadas ao aumento nos recursos demandados para a obtenção de aprovação de um novo medicamento, o que orientou à elevação nos gastos tanto em P&D, quanto no tempo para desenvolver medicamentos e declínio na taxa de introdução de produtos inovadores no mercado.

A síntese consolidada do cenário vigente da cadeia de valor é apresentada na FIGURA 17, onde novos atores atuam em sinergia na busca de cumprir a missão de abastecer o mercado com novos produtos.

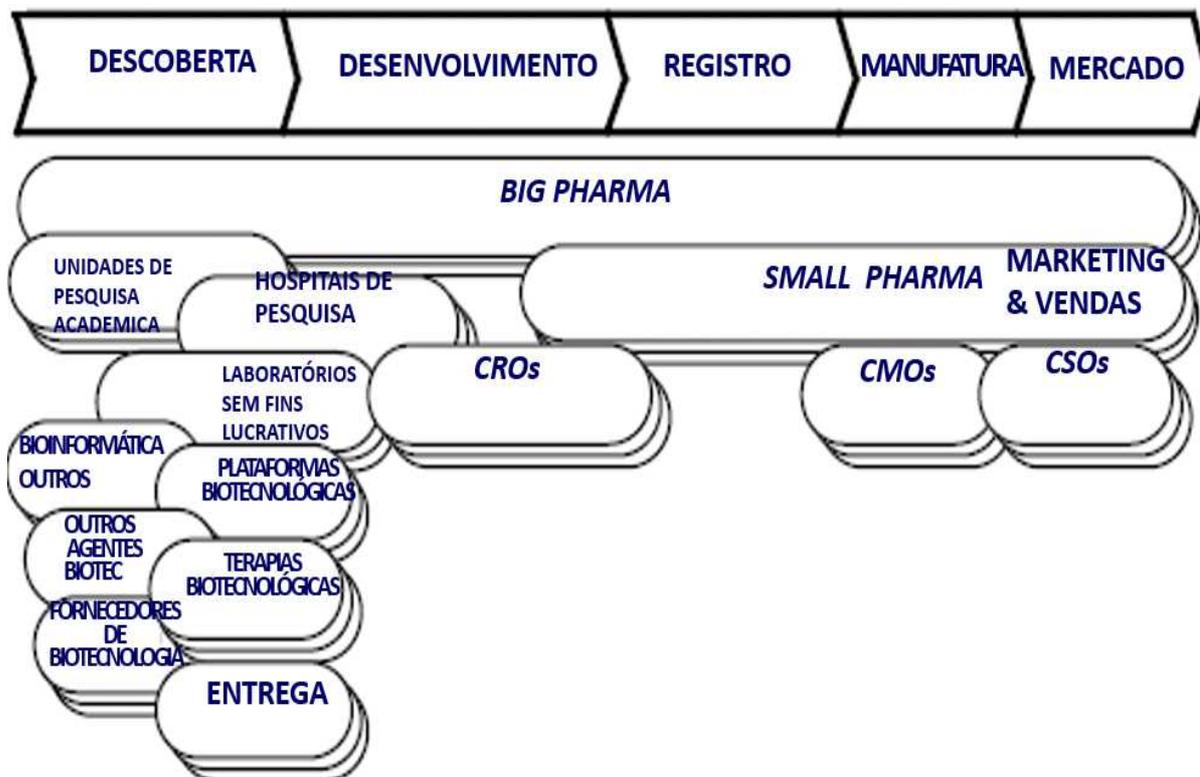


FIGURA 17: CADEIA DE VALOR FARMACÊUTICA E O CONJUNTO DE ATORES INSTITUCIONAIS
FONTE: ADAPTADO RASMUSSEN, 2004

A cadeia está dispersa no mundo, em operações multi campi conectando distintas organizações. Nesse ambiente em metamorfose ambulante, as questões de qualidade são precípuas e um aparato legal e mandatório trabalha para torná-las equânimes no mercado

3.3.3. OUTRO EXEMPLO DE RELAÇÃO CONTRATUAL: A TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA

As transferências de tecnologia são consideradas um mecanismo efetivo para diminuir o hiato tecnológico entre os países desenvolvidos, pioneiros que encontram-se na fronteira tecnológica e os países em desenvolvimento, comumente classificados como seguidores tecnológicos. A capacidade de crescimento e progresso tecnológico dos seguidores está intimamente ligada à capacidade de usufruir dos conhecimentos tecnológicos produzidos pelos países desenvolvidos, desta forma sendo válido identificar como premissa que as empresas públicas potenciais participantes das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs)⁹ devem ter capacidade de absorção tecnológica (ALONSO, 2013 e 2015).

ALONSO (2013) ressalta que a operação de novos processos ou comercialização de novos produtos de acordo com o especificado não indicam a taxa de sucesso de uma transferência de tecnologia, pois isso nem sempre significa um aumento na capacitação tecnológica. Para BARBOSA (2009), a capacitação tecnológica engloba conhecimentos mais profundos, habilidades e competências que possibilitam a geração de mudanças incrementais contínuas, que melhorem o desempenho da tecnologia em uso e modifiquem os processos conforme as exigências do mercado.

Sendo a qualidade um importante direcionador das operações farmacêuticas, alcançar um padrão e mantê-lo demanda grande esforço das organizações, para além do mero cumprir com os requisitos regulatórios. Na rotina produtiva, o ambiente, operadores, equipamentos, insumos, práticas, conhecimento são variáveis que podem ter impacto deletério na qualidade do produto, logo atuar proativamente e neutralizar possíveis desvios pode ser um grande desafio dentro da firma, mas quando o processo envolve parcerias colaborativas com outras organizações, o desafio ganha uma nova dimensão. Considerando a dificuldade de um fluxo de elementos (informações, materiais, equipamentos, práticas, operadores, ideias e conhecimentos) nos sistemas produtivos industriais dinâmicos acontecerem de forma articulada, sincronizada, integrada e coordenada dentro da fronteira da organização, quando o processo produtivo é compartilhado com outras organizações, essa passagem de bastão pode ser mais complexa.

Cumprir com os requisitos regulatórios não assegura a robustez e consistência das práticas. A função qualidade, neste ambiente de relações contratuais tripartite ficam

⁹ Ver Anexo I

mais suscetíveis à racionalidade limitada e oportunismo, dado que contratos são, por natureza, incompletos à medida que são incapazes de prever todas as possíveis fontes de litígio entre as partes, sendo insuficientes em pontos em que deveriam não sê-los e apresentam a capacidade finita de descrever os infinitos estados da natureza, predispor medidas para execução da operação, se ou quando, sofrem alterações. (WILLIAMSON, 1985; CAULLIRAUX & SALLES, 2011; CAMINHA & LIMA, 2014).

LOPES (2016), em seu estudo doutoral, indica entre as conclusões obtidas que a melhoria das negociações contratuais pode levar a uma melhor condição de benefícios mútuos entre as partes, identificados como oportunidades de melhoria dos processos de transferência de tecnologia de vacinas.

Em estudos sobre transferência de tecnologia, o principal impasse detectado não é a viabilidade do acesso à tecnologia, e sim as condições contratuais da transferência, e seus custos. Adicional aos custos da aquisição de determinada tecnologia, que já embutem os *royalties*, a assistência técnica ou mesmo valor fixo estipulado em contrato, devem ser computados neste montante a resultante de determinados termos da negociação, ou seja, das cláusulas restritivas, que são impostas às práticas comerciais, restringindo as condições de transação, caso sejam aplicadas, por exemplo, em acordos de transferência de tecnologia. FURTADO (2012) apresenta uma lista de condições do Código de Conduta de Transferência de Tecnologia, no âmbito da Conferência das Nações Unidas para o Comércio e Desenvolvimento (“*TOT Code*”), que deveriam ser banidas de acordos de transferência de tecnologia, por caracterizarem práticas comerciais restritivas:

- “*Grant-back provisions*”: provisões que visam requerer que o comprador transfira melhorias desenvolvidas por ele sobre a tecnologia contratada, exclusivamente para o fornecedor;
- Restrição à possibilidade de questionamento, pelo comprador, da validade do direito de propriedade intelectual reivindicado pelo fornecedor da tecnologia;
- “*Exclusive dealing provisions*”: restrição da possibilidade do comprador de investir em tecnologia similar ou substituta;
- Restrição da possibilidade do comprador de pesquisar ou desenvolver, ou adaptar a tecnologia fornecida;
- Requerimento de utilização pelo comprador de pessoas, bens ou serviços especificados pelo fornecedor;
- Regulação pelo fornecedor de preços dos produtos produzidos utilizando a tecnologia fornecida;
- Restrição à exportação;

- Imposição de obrigações para o comprador sobre o uso dos direitos de propriedade intelectual após a expiração dos referidos direitos.

Apesar disso, o estudo de FURTADO (2012) detectou uma condição contratual restritiva reconhecidamente presente nos contratos de transferência de tecnologia que avaliou: a restrição de uso, mercados e territórios, notadamente a restrição à exportação, onde detentores de patente frequentemente impõem em licenças voluntárias restrições às exportações do produto licenciado, e com isto limita a possibilidade do licenciado de auferir rendimentos financeiros derivados de economia de escala em suas instalações fabris.

Se os contratos não dão conta, as inspeções sanitárias atuais, outro mecanismo para certificação de boas práticas ainda encerram um olhar de *compliance*, checando processos e procedimentos pontuais, mas não sendo capaz de atuar no sistema da qualidade, conforme projetado nas diretrizes harmonizadas do **ICH Pharmaceutical Quality System Q10**. Na rotina produtiva, a característica do nível de maturidade das práticas ainda é muito reativa, de modo geral apenas atendendo, mesmo que não integralmente, o requisito legal.

Logo, apesar da intensa regulação do setor e das iniciativas de padronizar as regras para avaliar o consumo global do produto farmacêutico, a coordenação corrente ainda carece de um instrumento que torne a linguagem regulatória e do mercado comuns, visando um melhor compartilhamento de recursos na cadeia para atingir uma qualidade consistente, além de o mero cumprir a regulação.

3.3.4. REGULAÇÃO SANITÁRIA GLOBAL E REGIONAL E SEUS AGENTES

As regulações sanitárias têm por objetivo a proteção da saúde da população na medida em que impedem que os produtos de qualidade, segurança e eficácia duvidosas entrem no mercado nacional; no entanto, podem-se tornar uma barreira técnica. As diferentes regulações nacionais podem funcionar como barreiras significativas à expansão dos mercados de produtos. Regulamentações nacionais distintas criam muitas vezes impedimentos para as exportações dos países em desenvolvimento, quando estas exportações são necessárias para que as indústrias destes países realizem economias de escala e, com isso, possam oferecer seus produtos a preços internacionalmente competitivos (CEBRI, 2013).

As organizações farmacêuticas têm algumas peculiaridades. É um setor subordinado à intensa regulação, orientado por meio das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF), que visam estabelecer os requisitos mínimos a serem

seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento de uso humano durante as inspeções sanitárias (ANVISA, 2010). A meta é estabelecer padrões de operações, de modo a assegurar a estabilidade, permitindo apenas a variabilidade inerente dos processos, para atender aos altos requisitos de qualidade de medicamentos. Essa padronização deve ser estabelecida e formalizada, por meio de documentação que são evidências do cumprimento das BPF, como alguns exemplos:

- Procedimento Operacional Padrão (POP): procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental; amostragem e inspeção). Certos procedimentos podem ser usados para suplementar à documentação mestre de produção de lote de um produto específico.
- Fórmula-mestra/fórmula-padrão: documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas quantidades, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a produção de determinada quantidade de produto terminado. Além disso, fornece instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo.
- Ordem de produção: documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote. Devem ser preenchidos com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestra/fórmula padrão.
- Plano Mestre de Validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e diretrizes de validação adotadas pelo fabricante. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado; impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões.

A OMS também definiu algumas práticas que orientam a garantia da qualidade das operações farmacêuticas e subsidiam as BPF, como:

- Qualificação: conjunto de ações realizadas para fornecer evidências documentadas de que qualquer componente de equipamentos, materiais críticos ou reagentes usados para obtenção do produto e que possam afetar sua qualidade ou segurança, funcionem realmente de acordo com o pretendido ou especificado, bem como os conduza aos resultados esperados (OMS, 2011). Segundo a RDC nº 17/2010, é um conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos

resultados esperados. A qualificação é frequentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem sozinhas, uma validação de processo;

- **Validação:** conjuntos de ações utilizadas para provar que procedimentos operacionais, processos, atividades ou sistemas produzem o resultado esperado. Exercícios de validação são normalmente conduzidos de acordo com protocolos previamente definidos e aprovados que descrevem testes e critérios de aceitação (OMS, 2011). Segundo RDC nº 17/2010, é o ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados;

- **Calibração:** conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre valores indicados por um instrumento de medição ou sistema de medição, ou valores representados por uma medida material, e os valores conhecidos correspondentes de um padrão de referência (OMS, 2011). Segundo a RDC nº 17/2010, são conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões.

A regulação também orienta que a empresa farmacêutica deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados. Dentro do gerenciamento de mudanças, deve estar prevista a adoção de um procedimento que defina de que maneira as mudanças serão realizadas, bem como estabeleça as ações a serem tomadas, prevendo a necessidade e extensão da qualificação e validação a ser realizada, uma vez avaliada a necessidade das mesmas. Para a implementação de qualquer mudança, é necessário que sejam definidas e estabelecidas algumas etapas: elaboração, avaliação, aprovação/reprovação, execução e monitoramento.

O cumprimento das BPF visa, em última instância garantir a segurança e eficácia dos medicamentos. Apesar de todo esse esforço de standardização, as organizações já encontram dificuldade em manter um padrão de qualidade por todas as suas etapas produtivas.

A conformidade regulatória acrescenta um *trade off* na relação entre custos, riscos e grau de conformidade, nas companhias farmoquímicas, segundo RANK, STEVE, SCHEUERMANN, *et al.* (2005). Um baixo nível de conformidade pode repercutir em recolhimento de produtos, danos reputacionais, interdição de linhas

produtivas por parte de autoridades regulatórias. Por outro lado, alto grau de conformidade pode implicar em aumento dos custos e diminuição da eficiência, que pode dramaticamente retardar a atividade empresarial da corporação: quando o nível de conformidade vai além de 80%, os custos começam a aumentar de novo e disparar quando o nível de conformidade se aproximar de 100% (FIGURA 18).

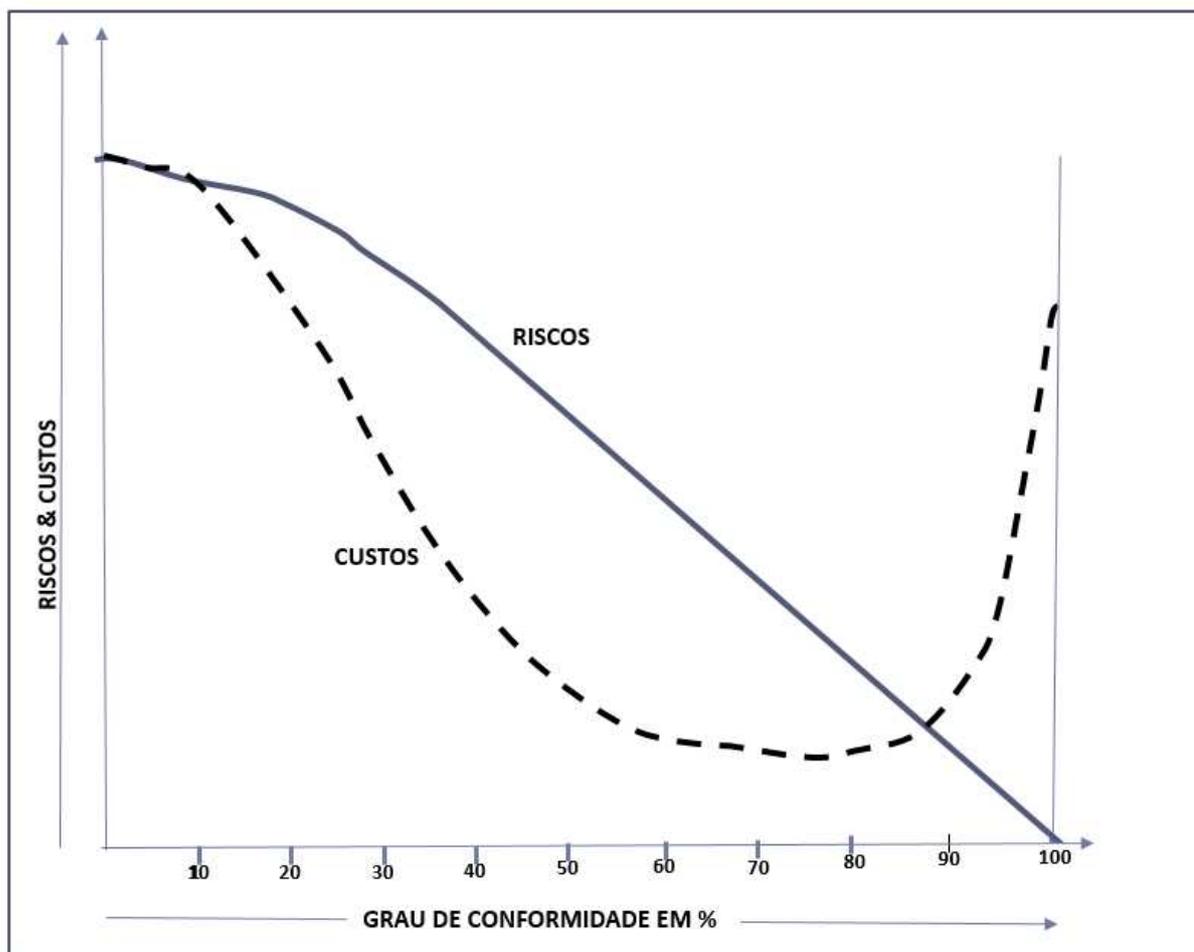


FIGURA 18: GRAU DE CONFORMIDADE VERSUS CUSTO E RISCO
FONTE: RANK, STEVE, SCHEUERMANN *et al.* (2005)

Um grande desafio é alcançar a conformidade com a regulação sanitária, que seja advinda de processos robustos, cujos riscos sejam conhecidos e neutralizados. Mas a decisão chave deve ser determinada previamente: a organização quer gastar projetando processos adequados, investir em conhecimento das variáveis críticas e redução e controle de riscos, e a partir de aí ter uma produção consistente ou quer dispendir recursos reparando danos à imagem e rejeitando lotes?

Historicamente, o campo da vigilância sanitária, veio se constituindo reativamente às questões deletérias de saúde pública. Na teoria, a regulação pode ser

compreendida como o modo de intervenção do Estado para impedir possíveis danos ou riscos à saúde da população. Atuam por meio da regulamentação, controle e fiscalização das relações de produção e consumo de bens e serviços relacionados à saúde. Adicionalmente, a regulação sanitária contribui para o adequado funcionamento do mercado, suprindo suas falhas, dando cada vez mais previsibilidade, transparência e estabilidade ao processo e à atuação regulatória, a fim de propiciar um ambiente seguro para a população e favorável ao desenvolvimento social e econômico do país.¹⁰ (Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulacaosanitaria>).

O forte papel regulatório do Estado nos assuntos sanitários é geralmente compreendido pela existência de falhas de mercado no setor saúde e pela necessidade de preservar o interesse social no que concerne à produção e à inovação de produtos e serviços.

3.3.5. HARMONIZAÇÃO NORMATIVA

No contexto atual, a regulação na área farmacêutica, sob enorme influência das organizações transnacionais, com o pretexto de promover o comércio global, endereça para a harmonização internacional das regras para controle sobre o desenvolvimento, o registro e a produção de novos fármacos, visando à convergência de normas para um registro único de alcance também global (SOUZA, 2007). A harmonização é o processo pelo qual duas ou mais regras e procedimentos de dois ou mais países são alinhados para que se tornem idênticos em conteúdo e significado. Dessa forma, quando os requisitos solicitados por uma das regras são atendidos, os das outras, automaticamente, também o são (MENDES, CORREA & FOGAÇA, 2011).

A existência de um mercado internacional “fragmentado”, onde as próprias demandas em saúde pública dos países se tornam cada vez mais transnacionalizadas, com diferentes políticas regulatórias, implica no aumento dos custos e da imprevisibilidade sobre a regulação, na perspectiva da indústria farmacêutica. Tais incrementos derivam da necessidade de traduzir em linguagem compreensível as distintas regulações estrangeiras aplicáveis, a obrigação de contratar experts para decodificar as implicações dessas regulações e os custos relacionados à garantia de que os produtos fabricados estão em devida conformidade (MENDES, CORREA & FOGAÇA, 2011).

¹⁰ Agentes da cadeia farmacêutica, exemplos de destaque da regulação e de algumas associações são apresentados no Anexo II.

Regulações heterogêneas e discrepantes são um obstáculo para a difusão tecnológica para a indústria dos países em desenvolvimento (CEBRI, 2013). Entretanto, tornar regulações compatíveis não significa simplesmente reproduzir as práticas de guias regulatórios dos países desenvolvidos, mas dispor das competências de recursos humanos, intelectuais e tecnológicos análogos, em outras palavras, tornar esse conjunto de práticas aderentes a diferentes contextos.

Para que um produto farmacêutico tenha livre acesso aos mercados, é necessário que o aparato legal do local de fabrico seja compatível com os dos locais de venda. Incompatibilidade, nesse sentido, significa restrição e barreiras comerciais. Com isso em mente, várias tem sido as iniciativas mundiais para um melhor direcionamento e harmonização entre as bases normativas, políticas e diretrizes organizacionais. A harmonização regulatória propicia a livre circulação dos medicamentos no mercado global, tendo adicionalmente uma repercussão financeira.

Desde a década de 1980 um movimento gradual no ambiente regulatório em direção a um maior enfoque na promoção de saúde pública, a harmonização internacional, inovação, modernização e cientificidade de conhecimentos tem sido observado (SHAFIEI, FORD, MORECROFT, *et al*, 2013). A harmonização deve ser entendida como a busca de consenso no quadro de padrões reconhecidos, levando em conta a existência de diferentes realidades políticas, sanitárias e legislativas nos países (BARROS, 2004).

No início da década de 1990, com a União Europeia se movendo para o desenvolvimento de um mercado único de produtos, a área farmacêutica iniciou a articulação para a harmonização da regulação sanitária, visando aparar discrepâncias legais domésticas e criar diretrizes convergentes para uma única regulação globalmente viável, inserindo no mercado parceiros emergentes, com todas as vantagens competitivas a eles associadas tais como baixo custo de produção, mão de obra abundante, tamanho do mercado favorecendo as economias de escala nos países populosos, grande capacidade de adaptação e flexibilidade, habilidade para trabalhar dentro das redes de relações (DROUVOT & MAGALHÃES, 2007). E a questão central da harmonização regulatória é assegurar a qualidade do produto, em qualquer local que tenha sido produzido.

No Brasil, no que tange ao ambiente regulatório, a partir da segunda metade de 1990, as transformações mais importantes do setor farmacêutico estiveram relacionadas, de modo destacado, ao estabelecimento da nova Lei de Propriedade Intelectual em 1996 (Lei nº 9.772), com a criação da Anvisa (Lei nº 9.782), e com a Lei

dos Medicamentos Genéricos (Lei nº 9.787) ambas de 1999 (GADELHA, ALBUQUERQUE, TIGRE, *et al.*, 2010).

O movimento de regulação no Brasil vem apresentando como principais pontos positivos a promoção de maior segurança ao consumidor, maior controle dos produtos e serviços, maior credibilidade das empresas produtoras junto ao consumidor e junto ao governo, equilíbrio entre as partes envolvidas (empresa/agência/sociedade), abertura ao mercado externo. Em contrapartida, entre os pontos negativos destacam-se a morosidade e excessiva burocratização de processos, diálogo e negociações ainda truncados, estrutura ineficiente, fiscalização incipiente (TRINDADE, 2014).

3.3.6. QUALIDADE COMO CUSTO?

Na prática fabril, a cultura de operações em silos ainda lida com um certo embate entre a produção e a qualidade. A área da qualidade não consegue sensibilizar a produção na aderência às boas práticas, o pessoal da produção entende as demandas da qualidade como enfadonhas e burocráticas, forma-se um cabo de forças, com desvios processuais não relatados, que se expressam em rejeição de lotes ao fim do ciclo produtivo. Os custos de investigação aumentam e oportunidades de aprendizado são dissipadas, pois não se atua na causa raiz dos desvios, que acabam por se tornar recorrentes. As práticas inconsistentes ocorrem na rotina das operações e os próprios operadores muitas vezes desconhecem ou não compreendem sua repercussão, os gestores não conseguem associar os impactos dessas práticas na ocorrência de desvios, na produtividade e demais critérios competitivos concorrenciais (custo, flexibilidade, velocidade).

Outra questão que compromete o aprendizado organizacional e turva a visão da alta gestão com o impacto da má qualidade nos indicadores de produtividade é a falta de dados significativos e a inabilidade de extrair dos dados disponíveis as informações consistentes para esse propósito.

O tópico seguinte vai apresentar conceitos da teoria da qualidade, em uma abordagem financeira, relacionando a falta de qualidade com custos desnecessários e evitáveis.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA PARTE II

4.1. QUALIDADE

Os conceitos de qualidade devem estar presentes nas atividades de produção, comercialização e atendimento pós-venda de um bem ou um serviço. De fato, são também relacionadas à qualidade algumas propriedades inerentes ao relacionamento entre o fornecedor e o usuário, como o tempo de resposta, o suporte oferecido e a capacidade do fornecedor de se antecipar às necessidades do cliente.

No atual cenário, onde a maior eficiência decorre da superação da indisponibilidade de recursos, de gastar menos, otimizar ativos, desfavorecer significativamente perdas e desperdícios, entender e combater de maneira enérgica a dilapidação do patrimônio em geral (materiais, equipamentos, retrabalhos, etc), o fortalecimento da qualidade com o significado de “*right first time*” vem ao encontro da necessidade de práticas melhores para obtenção de bens e serviços superiores.

Na década de 30, a estatística vem apoiar a qualidade, por meio das cartas de controle estatístico de Walter Andrew Shewhart. Ele concebeu um processo como uma certa combinação de fatores (equipamentos, recursos humanos, metodologia, ferramental e matéria prima), que gera um produto ou serviço com determinados atributos e constatou que, ao acompanharmos alguma característica dos bens continuamente produzidos, certas variações eram observadas. Se essas fossem estatisticamente aleatórias, o processo estaria “sob controle”. Se apresentassem, porém, um viés sistemático, ou medições fora dos limites de controle, seria indicativo da presença de causas especiais de variabilidade, anômalas ao processo, que prejudicariam a qualidade do produto. Uma vez identificadas as causas especiais, poder-se-ia atuar sobre elas, melhorando continuamente a qualidade (MONTGOMERY, 2009).

Ao final da década de 50, o controle da qualidade deixou de focar o produto e passou a orientar-se para o processo, o que, do ponto de vista estratégico, representou um passo importantíssimo, uma vez que a ocorrência de itens defeituosos são consequências de falhas do processo.

A qualidade dos produtos tornou-se um dos fatores de maior preocupação dentro das organizações, sendo considerada determinante para o desempenho da mesma. A Gestão da Qualidade compreende estratégias desenvolvidas de forma organizada com

vistas à produção da qualidade em processos, produtos e serviços, aliado ainda, ao aumento no desempenho organizacional e maior vantagem competitiva frente ao mercado. Nas organizações, a gestão da qualidade enfatiza a satisfação das necessidades e desejos dos clientes. Dessa forma, pode ser entendida como uma abordagem e um conjunto de práticas que visa obter, de forma eficiente e eficaz, a qualidade pretendida para os produtos oferecidos pela empresa (TELLES, 2014).

4.1.1. “CUSTOS DA QUALIDADE”

Custos da qualidade são mal interpretados como os custos associados com a obtenção e manutenção da qualidade em uma organização, tanto em manufatura quanto em serviços. Segundo JURAN (1992), custos da qualidade são aqueles que não deveriam existir se o produto resultasse perfeito da primeira vez em que é manufaturado, logo ele está se referindo aos custos da não qualidade. O custo da não qualidade é a soma de todos os custos que teriam de desaparecer se não houvesse problemas de qualidade. Esses autores associam custos da não qualidade com as falhas na produção que levam a retrabalho, desperdício e perda de produtividade. Para WERNKE (2000), essa definição limita o significado de custos da qualidade, pois os custos de avaliação e prevenção não se enquadrariam nesse sentido, já que nenhum desses dois tipos se constitui em retrabalho, desperdício e perda de produtividade. Um ponto a ser destacado é que, à medida que aumentam as atividades preventivas, os custos das falhas diminuem, uma vez que se reduz a quantidade de falhas detectadas antes da entrega ao cliente.

MARINHO & AMATO NETO (1997) ressaltam os custos da qualidade associados aos fornecedores, como problemas de qualidade detectados nos itens fornecidos, entre eles:

- Custos do processamento de rejeição de lotes: podem ser estimados em função dos custos de processamento dos documentos da operação e de manuseio de cada lote rejeitado;
- Custos de inspeção de recebimento: representam uma estimativa dos custos de inspeção de recebimento de determinado item, de um certo fornecedor. O montante desses custos pode variar muito, dependendo da reputação do fornecedor e seus fornecimentos anteriores.

PALADINI (2012) classifica como economia da qualidade a expressão dos benefícios da qualidade sob a forma de unidade monetárias, que pode ser constatada de duas maneiras:

1. A empresa, ao produzir qualidade:

- Assegura maior atuação no mercado consumidor, o que gera renda e produz receitas;
- Fica mais competitiva, conquistando novas faixas de mercado e aumentando suas receitas;
- Estabiliza os preços praticados, não incorrendo em descontos;
- Fideliza clientes, consolida fluxo de receitas;

2. Redução de custos via otimização de processos.

Um ponto de extrema relevância é expressar a qualidade pela perspectiva financeira, uma linguagem com que a alta direção tem maior afinidade. ROBLES JÚNIOR (2009) enuncia que a mensuração da qualidade por meio de seus custos pode atender a múltiplos objetivos, destacando entre eles:

- a) Conhecer na realidade o quanto a empresa está perdendo pela falta de qualidade; essa informação quando difundida aos distintos níveis da organização ajuda na sensibilização e compromisso de encarar o desafio da melhoria da qualidade;
- b) Melhoria da qualidade incorre em incremento nos lucros, sem acréscimo nos preços, sem investimentos adicionais significativos em instalações ou equipamentos ou recursos humanos;
- c) Aumento da produtividade por meio da qualidade; e
- d) Tornar a qualidade um dos objetivos estratégicos para a organização. Por meio do efetivo conhecimento da quantificação física e monetária, a alta direção assume o compromisso com a qualidade.

Custos da qualidade incidem na mensuração dos custos especificamente relacionados ao output bem ou malsucedido do processo de obtenção da qualidade, sendo representados pelo somatório dos custos de seus dois componentes: os “custos inevitáveis” (custos de prevenção e de avaliação) e “custos evitáveis” (custos de desvios internos e externos) (TABELA 14). MATTOS & TOLEDO (1998) e TOLEDO (2002) alertam para a identificação desses últimos e que a organização deve trabalhar intensamente para que os desvios tendam a zero. Para tal deve-se envidar todo esforço, uma vez que a drástica redução de custos de desvios internos e externos é sinônimo de melhoria da qualidade e um caminho com grande potencial para a redução de custos de produção

TABELA 14: CLASSIFICAÇÃO DOS CUSTOS DA QUALIDADE

	TIPOS DE CUSTOS	DEFINIÇÃO	ELEMENTOS
CUSTOS INEVITÁVEIS	CUSTOS DE PREVENÇÃO	Gastos associados as ações realizadas para planejar a qualidade, de modo a garantir que não ocorrerão problemas, às atividades de projeto, implementação e operação do sistema de gestão da qualidade, incluindo a administração e auditoria do sistema, em todo o ciclo de produção (do projeto ao pós-venda). Gastos ocasionados com o propósito de se evitar defeitos, inclusive capacitação de pessoal.	Gastos com protótipos e testes laboratoriais durante o desenvolvimento, gastos com preparação de manuais e procedimentos da qualidade, qualificação e desenvolvimento de fornecedores, treinamento de pessoal, dentre outros.
	CUSTOS DE AVALIAÇÃO	São custos relativos a medição, avaliação e auditoria de características da matéria-prima, componentes e produtos para assegurar a conformidade com os padrões de qualidade. Ou seja, referem-se aos custos das atividades de inspeção e testes (avaliação da qualidade) propriamente dita.	Gastos com a área ocupada pelo controle da qualidade, auditoria (regular) de produto, calibração de instrumentos de medição e controle, amostragem e coleta, análise e relato dos dados da qualidade, serviços e materiais para testes, custos do controle estatístico de processo (CEP), dentre outros.
CUSTOS EVITÁVEIS	CUSTOS DE FALHAS INTERNAS	Gastos decorrentes da produção de peças defeituosas, falhas ocorridas e identificadas, associadas a materiais, componentes e produtos que não satisfazem os padrões de qualidade causando perdas na produção, e que são identificados antes da expedição do produto	Gastos com a abertura e implantação de ações corretivas devido a refugo ou retrabalhos, custo de análise das falhas, defeitos ou anomalias, horas extras para recuperar atrasos gerados por problemas de qualidade, manutenção corretiva, reinspeção de lotes/estoques, compras não planejadas e conseqüentemente custos com estoques suplementares, horas extras para recuperar atrasos e falha interna, sucata, dentre outros.
	CUSTOS DE FALHAS EXTERNAS	Custos gerados associados aos produtos ou serviços com falta de qualidade, como descontos e garantias dadas em face de produtos defeituosos, já expedidos ou entregues; ou seja, relativos aos defeitos identificados pelos clientes ou ainda nos distribuidores ou consumidores finais	Gastos com investigação para descobrir a origem dos defeitos, gastos com devoluções de produtos, multas contratuais devido a problemas de qualidade, processamento das reclamações, <i>recalls</i> , reinspeções realizadas no cliente, reparos em garantia, descontos nos preços de venda devido à defeitos; assistência

			técnica fora de garantia; custo de substituição do produto dentro de garantia, vendas perdidas, dentre outros.
--	--	--	--

FONTE: TOLEDO (2002), NAVARRO & MIGUEL, (2006), ROBLES JUNIOR (2009), PALADINI (2012)

Os custos evitáveis incidem no custo total da qualidade, mas os desvios externos apresentam componentes intangíveis, de difícil mensuração. MATTOS & TOLEDO (1998) questionam como medir corretamente vendas perdidas, insatisfação dos clientes e atendimento das reclamações dos clientes?

WERNKE (2002) lembra que se tomar como exemplo tempo de mão-de-obra utilizada em atividades desnecessárias, ainda que o produto tenha sido elaborado corretamente na primeira vez, torna-se evidente a existência de desperdício de recursos humanos, não estando nesse caso o desperdício relacionado com desvios de qualidade.

Não conformidades, perdas, refugos, desperdícios têm considerável impacto nos critérios competitivos descritos por HAYES, PISANO, UPTON *et al.* (2008), como velocidade, flexibilidade, custos, confiabilidade, qualidade. Custos da baixa ou da não qualidade podem ser em suma, encarados como a antítese da gestão racional de recursos e da autossustentabilidade.

4.1.2. SUPERANDO PERDAS, DESVIOS DE QUALIDADE & DESPERDÍCIOS

Para KANZAWA (2006), a eficiência produtiva está relacionada com a eficiência de seus componentes: equipamento, material, pessoas e métodos. A análise destas entradas do processo produtivo, identificando e eliminando as perdas relacionadas a cada variável citada, é fundamental para maximização das saídas geradas (produtividade, qualidade, custo, prazo de entrega, segurança e meio ambiente e comprometimento). Nesta lógica, a perda pode ser compreendida como a parcela de recursos utilizados de forma não necessária.

Vista pelo prisma da qualidade, a perda pode ser definida como o prejuízo que um produto causa à sociedade no momento em que ele é liberado para a venda. (BRUM, 2006). Perda por defeito de qualidade engloba o tempo perdido produzindo produtos rejeitados e consistem em peças, subcomponentes e produtos acabados que não atendem às especificações de qualidade requeridas pelo projeto. Quando um produto é retrabalhado ou sucateado por não atender padrões de qualidade especificados, também é entendido como uma dissipação de recursos, pois incide em custos adicionais

de inspeção, de reprocessamento e, às vezes, perdas de valor de venda. O retrabalho deve ser percebido como uma atividade extremamente dispendiosa, que deve ser quantificada no montante referente aos custos de correção e ainda pode, adicionalmente, consumir recursos produtivos alocados para uso no atendimento a programação de produção de lotes de rotina. No caso de rejeição por desvios de qualidade, a empresa, além de gastar a matéria-prima, está dissipando todo o processamento, ou seja, os custos diretos e os indiretos. Este tipo de perda deve ser uma das mais rechaçadas dentro da empresa, pois produtos defeituosos geram perdas em cascata, tais como (BRUM, 2006):

- Deslocamento de produtos não-conformes dentro da empresa, aumentando de maneira significativa uma possível contaminação cruzada;
- Tempo de espera ocioso que ocorre quando existe um intervalo de tempo no qual nenhum tipo de atividade de processamento, transporte ou inspeção é executado. O lote de produtos fica parado a espera de um comando, ou insumo ou manutenção corretiva para seguir o fluxo de produção;
- Perdas devido ao aumento de inspeções;
- Perdas no preço de venda;
- Perdas por atraso nas entregas;
- Perdas por comprometer a quantidade a ser entregue, devido à falta de matéria prima (parte foi desperdiçada);
- Produzir além do estritamente necessário, gerando necessidade de armazenamento adicional.

Em um processo contínuo, desvios de qualidade nas fases intermediárias são muito críticos, pois, na maioria das vezes, o produto não pode ser desviado da linha de produção, seguindo até a etapa final. Nesse caso, apesar da alta probabilidade de produzir um item não conforme, os recursos produtivos são consumidos da mesma forma. Se o problema não for detectado e o produto de qualidade insatisfatória chegar ao cliente, as perdas assumem proporções maiores, sendo a maior delas a perda da reputação e imagem da companhia. Em sistemas de produção intermitente, o produto pode ser desviado em certo estágio da produção. (BRUM, 2006).

Logo, para não incorrer em desvios e custos indesejáveis, a organização deve incorporar conceitos de qualidade. A gestão da qualidade no processo pode ser definida “como o direcionamento de todas as ações do processo produtivo para o pleno atendimento do cliente” Melhor planejamento e melhor organização subsidiam a estratégia básica para a qualidade no processo, que pode ser possibilitada por intermédio de três pilares: a eliminação de perdas, a eliminação das causas das perdas

e a sua otimização (PALADINI, 1995). A gestão da qualidade no processo industrial guia-se por alguns princípios que envolvem indicadores, como os seguintes:

- Aumento da satisfação do cliente;
- Diminuição da probabilidade de geração de defeitos;
- Melhoria constante nos métodos de trabalho;
- Práticas operacionais sem a geração de desperdícios;
- Atividades geradas de forma que agregam valor ao processo ou ao produto;
- Maximização do entendimento do processo produtivo.

A conscientização da finitude de recursos vem alertando a coletividade para a questão do desperdício como um problema de natureza global, entendendo-se como desperdício a perda que a sociedade tem de recursos limitados. KIEFFER (2016) indica exemplos da indústria farmacêutica, como elementos que considera desperdícios e devem ser abolidos na rotina, mas que de fato as organizações “onde não se pratica o certo pela primeira vez” nem se dão conta disso. Devem ser classificados como desperdícios: correções de documentos, estudos de validação que não resultam na melhoria do processo de produção, problemas recorrentes de produção, ou deixar de reduzir o número de ensaios do produto acabado, treinamentos que não se revertem em uma melhoria no desempenho. Muitos treinamentos BPF são considerados perda de tempo, pois os operadores continuam a executar o seu trabalho exatamente como faziam antes do treino. A não utilização de análise de risco para priorizar atividades, significa que recursos limitados serão consumidos em atividades de baixo risco, deixando descobertos os riscos de alto impacto. Duplos checks não devem ser entendidos como zelo adicional e sim que “não se faz o certo pela primeira vez”, e que a organização, ao invés da responsabilização e correção, direciona recursos equivocadamente para uma atividade redundante que não agrega valor ao processo.

A qualidade insatisfatória se constitui no uso indevido de ativos, ou seja, desperdício de materiais, desperdício de trabalho, desperdício de uso de equipamentos (que são depreciados, quando colocados em uso para produzir perdas), desperdício de recursos energéticos e utilidades de processo (água, vapor, eletricidade). O desperdício pode ser configurado como um elemento da má qualidade, e que geralmente incide em mais custos.

Mas qual o impacto do desperdício para a indústria? Idealmente, cada empresa farmacêutica conhece e mede o custo de desperdício e trabalha conscientemente para reduzi-lo, mas os custos da má qualidade são significativos e numerosos. A indústria farmacêutica fica atrás de outras indústrias quando se trata de “fazer o certo da primeira

vez”, com 85–95% de conformidade, enquanto outros segmentos industriais podem atingir o patamar de 99,6% do “*Right First Time*”. KIEFFER (2016) reputa como famosa a citação de um gerente global de qualidade da Pfizer: “Nós fabricamos produtos 6 sigma com processos 3 sigma”. Essa frase remete à prática dispendiosa e pouco confiável da qualidade por inspeção, onde o custo da qualidade em processos 3 sigma é 20–25%.

Uma pesquisa realizada na indústria farmacêutica revelou que 62% dos respondentes não calculam o custo da má qualidade e 92% não avaliam o custo de melhorias da qualidade contra o potencial custo da falha ou desvio. A investigação de um desvio simples pode custar U\$ 10,00, enquanto de um complexo pode chegar a U\$100. Em geral, o custo de má qualidade não é medido e tem impactos severos na indústria farmacêutica (KIEFFER, 2016).

Os processos de certificações na indústria farmacêutica, promovidas por meio de auditorias das agências regulatórias, viabilizam conhecer a ocorrência de questões relacionadas à má qualidade. THRUSSELL, (*WHO*) especialista que atua como auditor líder de inspeções do Programa de Pré-Qualificação (PPQ/OMS) desde 2011, relata deficiências (descrições de não-conformidade com as BPF) usuais identificadas em auditorias PPQ, como:

A. Desenhos de processos precários

- Frágil entendimento dos requerimentos;
- Frágil entendimento do produto, proveniente do desenvolvimento inadequado;
- Frágil entendimento da variabilidade dos ingredientes e seu impacto no produto final;
- Materiais transferidos entre processos unitários com segurança inadequada, incidindo em riscos de integridade e contaminação;
- Contenção e extração de poeira ineficazes;
- *Holding time* para produtos intermediários excessivos e não validados;
- Ausência de auditorias nos fornecedores de matéria prima, de frascos e de material de embalagem.

B. Equipamentos inconsistentemente projetados, de precária manutenção

- De difícil limpeza;
- Limpeza não validada;
- Reutilização de filtros;

C. Procedimentos

- Descrições de processos incompletos;

- Nenhuma verificação da compressão (levando a uma maior variabilidade no peso e dureza do comprimido);
 - Parâmetros de estanqueidade insuficientemente definidos;
- D. Má concepção e construção de instalações
- Segregação imprópria;
 - Fluxo de processos ilógico;
 - Provimento de utilidades inadequado: HVAC (*heating, ventilation and air conditioning*), água, vapor, gás comprimido.
- E. Gestão de produtos e materiais inadequada
- Materiais de partida: suprimento e de amostragem – identificação por contêiner
 - Materiais de Embalagem: amostragem inadequada
 - Produtos Intermediários e a granel: *holding time não definidos*, ou justificados ou respeitados;
 - Procedimentos de liberação de produto final não revisados pela garantia da qualidade;
 - Materiais e produtos rejeitados: segregação ou eliminação não adequada.
 - Meios de cultura e reagentes: sem teste de promoção de crescimento, controles positivo e negativo;
 - Materiais de referência: padronização, armazenamento e utilização deficientes.
- F. Monitoramento microbiológico debilmente executado: sem abordagem de risco, amostragem realizada longe do ponto de uso.
- G. Controle de material embalagem
- Nenhuma verificação de 100% nos materiais de embalagem emitidos no ponto de uso, nem nos blisters cheios;
 - Sem *check in-process* para o teste de integridade de blisters.
- H. Controle de Matéria Prima
- Nenhuma verificação de identidade em 100% das matérias-primas recebidas;
 - Dispensação de materiais realizada não minimiza o risco de contaminação cruzada.

Com relação aos produtores de IFA, as mais frequentes deficiências são relativas a: gestão de materiais, POP's, limpeza, registros e revisão de lotes, rotulagem e contaminação cruzada, conforme o gráfico ilustrado na FIGURA 19.

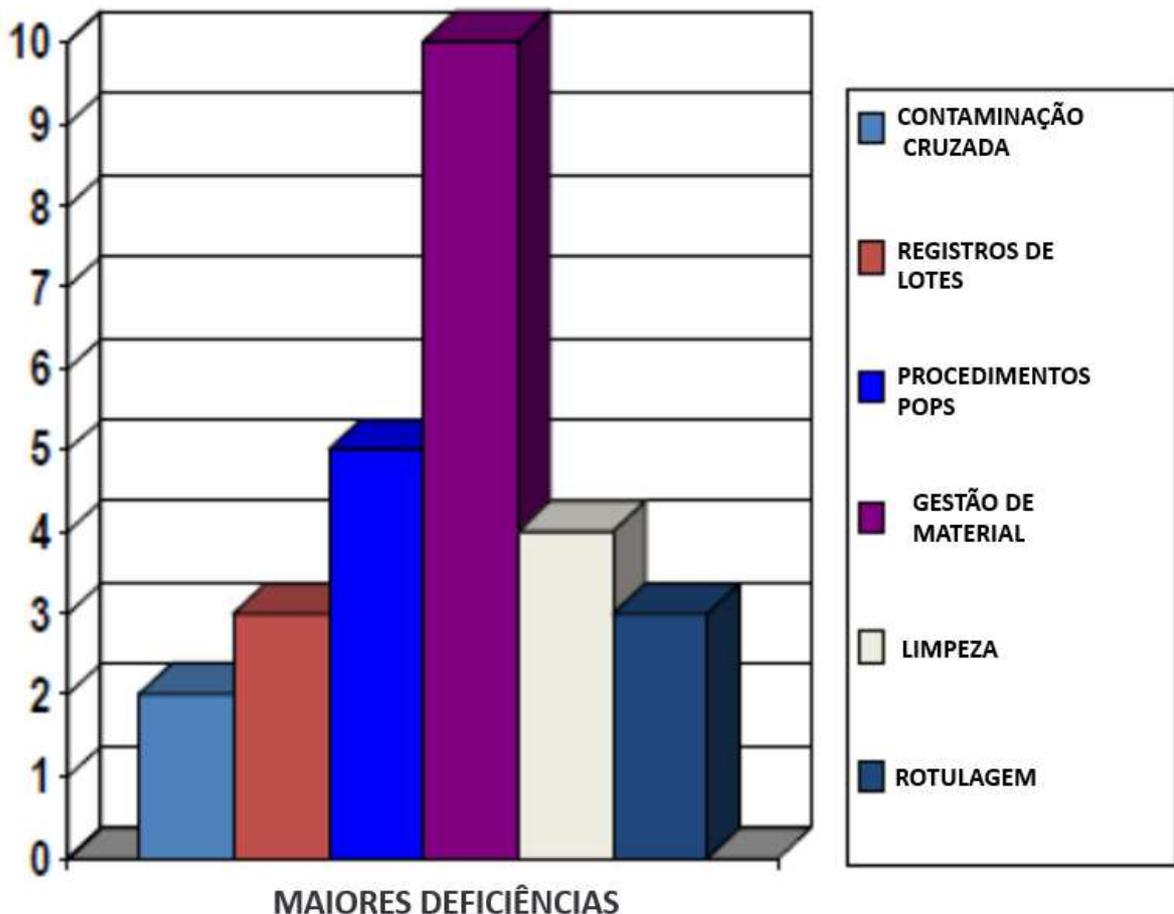


FIGURA 19: MAIORES DEFICIÊNCIAS ENCONTRADAS NA MANUFATURA DE IFA EM AUDITORIAS PPQ
 FONTE: THRUSSELL, (WHO)

Nas auditorias PPQ em *Contract Research Organizations (CROs)*, THRUSSELL, (WHO) relaciona deficiências com a integridade, arquivamento e recuperação de documentos, totalmente congruentes aos riscos à qualidade decorrentes da assimetria entre os agentes, no *global sourcing*. Os exemplos de má qualidade são:

- Os dados de origem não estão disponíveis ou são de autenticidade questionável;
- Os dados de base não podem ter a entrada localizada no *VRFs (Virtual Routing and Forwarding)*
- Os dados foram acidentalmente destruídos pelo fogo ou chuva;
- *Sponsor* (patrocinador) afirma que os dados foram guardados pela *CRO*, e a *CRO* afirma que os dados foram mantidos pelo patrocinador.

4.1.3. GASTOS COM QUALIDADE

SOUZA, COLLAZIOL, DAMACENA (2010) enfatizam que o gasto com qualidade é, sob a perspectiva da gestão, um investimento e não um custo, como quando tratado

pela área contábil, pois, por meio da implantação de sistemas de qualidade, é possível auferir-se economia e lucros, à medida que ocorre o aumento da qualidade e melhora da produtividade, podendo-se prevenir futuros erros. Os custos da qualidade permitem analisar, de forma associada, ações e iniciativas de melhoria pelas perspectivas do consumidor final, ou seja, a atuação da redução de custos (foco no processo) com os benefícios obtidos com a melhoria da qualidade (foco no cliente).

Sob esse aspecto, SOUZA, COLLAZIOL, DAMACENA (2010) entendem que a qualidade pode ser calculada por meio de seus custos, atendendo a objetivos como:

- a) Conhecer quanto a empresa está perdendo pela falta de qualidade;
- b) Certificar a distribuição dos custos por categorias, possibilitando o direcionamento dos investimentos de acordo com os projetos de melhoria da qualidade;
- c) Verificar o aumento da produtividade através da qualidade;
- d) Revelar o impacto financeiro das decisões de melhoria da qualidade;
- e) Facilitar a elaboração do orçamento e controle dos custos da qualidade

4.1.4. RASTREABILIDADE E FALSIFICAÇÃO

A questão da qualidade na indústria farmacêutica tem um forte relacionamento com a rastreabilidade de dados. Entre as preocupações correntes, alvo de mesas redondas e fóruns de debate no *Parenteral Drug Association (PDA) Annual Meeting*, em 2014 (em San Antonio, Texas, USA) as falsificações, atualmente também globais e o desabastecimento, tópico crítico para questões epidemiológicas, emergiram de modo contundente.

O tema falsificação de medicamentos não é recente, mas a globalização e o comércio eletrônico via Internet intensificaram sua ocorrência. Medicamentos falsificados são deliberada e fraudulentamente mal identificados em relação à sua origem (identidade ou fonte): sua qualidade é imprevisível, pois podem conter a quantidade errada de ingredientes ativos, ingredientes errados ou até mesmo não conter ingredientes ativos. Segundo a OMS (2008), os medicamentos falsificados são fabricados em laboratórios clandestinos, sem possibilidade de controle.

Em fevereiro de 2006, a Organização Mundial da Saúde reuniu uma força tarefa, a International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce (*IMPACT*), para enfrentar a crescente crise de saúde pública de medicamentos falsificados. Na sua essência, o *IMPACT* pretendia a instauração de redes coordenadas visando deter a produção, comercialização e venda de medicamentos falsos em todo o mundo. O *IMPACT* é uma

parceria constituída por todos os principais atores anti-falsificação, incluindo: organizações internacionais, organizações não-governamentais, associações de fabricantes de produtos farmacêuticos e de drogas e autoridades regulatórias. (OMS, 2008; AIFA, 2011).

Como forma de neutralizar as falsificações, a serialização e rastreabilidade são temas atuais, de progressiva importância, principalmente devido ao impacto que roubo de cargas e falsificação de medicamentos geram tanto na saúde financeira da organização como na saúde de pacientes.

Os recursos técnicos convencionais para se evitar e coibir estas atividades ilegais se mostram limitados, havendo a necessidade de novas e mais eficientes técnicas e tecnologias, amparadas por leis e regulamentações. Desta forma, a serialização e rastreabilidade vêm se tornando a mais moderna e difundida forma de se garantir a autenticidade de medicamentos e sua legítima procedência. A serialização trata-se basicamente de se aplicar a cada unidade comercializada de medicamento um número serial único, que garante sua origem principalmente junto ao consumidor final. De posse de um medicamento serializado, o consumidor poderia validar junto ao produtor se o medicamento adquirido provém realmente de seu fabricante oficial, ou se trata de uma falsificação (Fonte: <http://boaspraticasnet.com.br/?p=6568>).

Inconsistências do processo de manufatura podem comprometer a garantia da tríade qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, que são elementos que devem estar comprovadamente presentes nas petições de registro às agências regulatórias. O não atendimento dessa comprovação pode levar à formulação de exigências, o que representa um retardo para a aprovação do registro sanitário. Este retardo pode refletir-se em prejuízos terapêuticos à população e financeiros às organizações de manufatura.

O próximo capítulo recupera a questão de pesquisa formulada, apresentando o quadro conceitual do *QbD* como artefato adequado para modular a qualidade na indústria farmacêutica desverticalizada.

4.2. QUALITY BY DESIGN

4.2.1. INTRODUÇÃO

Este capítulo da revisão bibliográfica destina-se a explorar os princípios do *Quality by Design*, conforme a estrutura ilustrada na FIGURA 20. As metodologias de gestão de risco à qualidade e planejamento de experimentos formam o arcabouço teórico que faz com que o *QbD* tenha uma ampliada gama de aplicações. O emprego do *QbD* nos itens matéria prima e especificações merece destaque, dada sua importância e impacto na qualidade de produtos. Por fim é apresentada a aplicação do *QbD* na indústria de genéricos, trazendo maior flexibilidade e agilidade ao seu processo.



FIGURA 20: ESTRUTURA METODOLÓGICA DA SEÇÃO *QUALITY BY DESIGN* DO CAPÍTULO DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
ELABORAÇÃO PRÓPRIA

4.2.2. HISTÓRICO

GÊNESE

Joseph Moses Juran (24/12/1904 – 28/02/2008) nasceu na Romênia e emigrou com a família para Mineápolis, nos Estados Unidos, em 1912. Foi um dos gurus da qualidade e o autor que, por meio de seu livro ***Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality Into Goods and Service*** (1992), estruturou a Trilogia de Juran, utilizando uma linguagem corriqueira no ambiente de gestão e finanças, com a finalidade de cooptar os gerentes para a melhoria da qualidade. O autor alegava que a qualidade deveria ser algo planejado, em vez de simplesmente atingido por um caminho aleatório (SANGSHETTI, DESHPANDE, AROTE *et al.*2014). Por planejar a qualidade, compreende-se que a qualidade é produzida junto com o produto, diferente do paradigma tradicional de realizar testes no produto para assegurar a qualidade. Planejamento da qualidade é o processo de identificação das necessidades do cliente e o projeto do produto e processo para satisfazer tais necessidades (GUPTA & FULORIA, 2012).

Dos muitos significados da palavra “qualidade”, dois são de crítica importância para a gestão da qualidade (JURAN, 1992 e JURAN & GODFREY, 1998):

Significado 1: “Qualidade” como sinônimo das características dos produtos que satisfaçam as necessidades dos clientes e, assim, provê a satisfação do cliente. Neste sentido, o significado de qualidade está orientado para resultado. O propósito de tal qualidade superior é proporcionar maior satisfação do cliente e aumentar a renda. No entanto, fornecer mais e/ou melhores características de qualidade em regra requer um investimento e, portanto, geralmente envolve aumento de custos. Maior qualidade, neste sentido geralmente “custa mais”.

Significado 2. “Qualidade” significa produto livre de falhas, desvios que demandam fazer o trabalho mais uma vez (retrabalho) ou que resultem em falhas no campo, na insatisfação dos clientes, reclamações de clientes, e assim por diante. Nesse sentido, o significado da qualidade é orientado para os custos e maior qualidade normalmente “custa menos”.

JURAN (1992), JURAN & GODFREY (1998) destacam que o conceito de qualidade transcende o entendimento de que a conformidade com a especificação seja suficiente para atender a necessidades dos clientes. Atributos como rápida aquisição, segura e confidencial, manuais assertivos, serviços em linguagem simples que facilitam a vida do cliente não são considerados na perspectiva da conformidade com a especificação.

A compreensão da qualidade como algo mais amplo do que a “conformidade com a especificação” levou os autores à tipologia de baixa e alta qualidade, conforme TABELA 15.

TABELA 15: CONTRASTE ENTRE BAIXA E ALTA QUALIDADE

TÓPICO	CONTEÚDO DE BAIXA QUALIDADE	CONTEÚDO DE ALTA QUALIDADE
PRODUTOS	Produção de bens	Todos os produtos, bens e serviços, quer sejam para venda ou não
PROCESSOS	Processos diretamente relacionados com a manufatura de bens	Todos os processos da manufatura: suporte, de negócios, etc.
INDÚSTRIAS	Manufatura	Todas as indústrias: manufatura, serviços, governo, etc, quer sejam para fins de lucro ou não
QUALIDADE É VISTA COMO:	Um problema tecnológico	Um problema do negócio
CLIENTES	São os que compram os produtos	Todos que são afetados, interna e externamente
COMO PENSAR SOBRE QUALIDADE	Baseada na cultura de departamentos funcionais	Baseado na trilogia
METAS DA QUALIDADE SÃO INCLUIDAS EM	Nas metas da fábrica	No plano de negócios da companhia
CUSTO DA BAIXA QUALIDADE	Custos associados com bens manufaturados deficientes	Todos os custos que deveriam desaparecer se tudo estivesse perfeito
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE É BASEADA PRINCIPALMENTE	Conformidade às especificações, procedimentos, padrões.	Capacidade de resposta às necessidades dos clientes
MELHORIA É DIRECIONADA POR	Desempenho departamental	Desempenho da companhia
TREINAMENTO EM GESTÃO DA QUALIDADE É	Concentrado no departamento de qualidade	Em toda a empresa
COORDENAÇÃO É POR	Gerente da qualidade	Conselho de Qualidade está acima dos gerentes

FONTE: JURAN & GODFREY (1998)

Os pilares da trilogia de Juran são: a) o planejamento da qualidade, b) a melhoria da qualidade, c) o controle da qualidade. O planejamento da qualidade, segundo JURAN (1992), JURAN & GODFREY (1998), BERSSANETI & BOUER (2013) seria a atividade de desenvolvimento de produtos que atendam às necessidades do cliente. Nesse

sentido, qualidade não é apenas a adequação ao uso e à conformidade das especificações.

Portanto, as atividades pertinentes ao planejamento da qualidade incluem: identificar quem são os clientes, determinar suas necessidades, estabelecer metas da qualidade, desenvolver as características do produto que atendem às necessidades dos clientes identificadas, desenvolver processos capazes e estabelecer controles do processo. Em um processo produtivo, a etapa de transferência de atividades entre equipes requer um bom planejamento.

A FIGURA 21 apresenta o diagrama da Trilogia de Juran, onde a escala vertical exhibe unidades de custo da baixa qualidade, como perda, refugos e defeitos, sendo meta diminuir tais taxas.

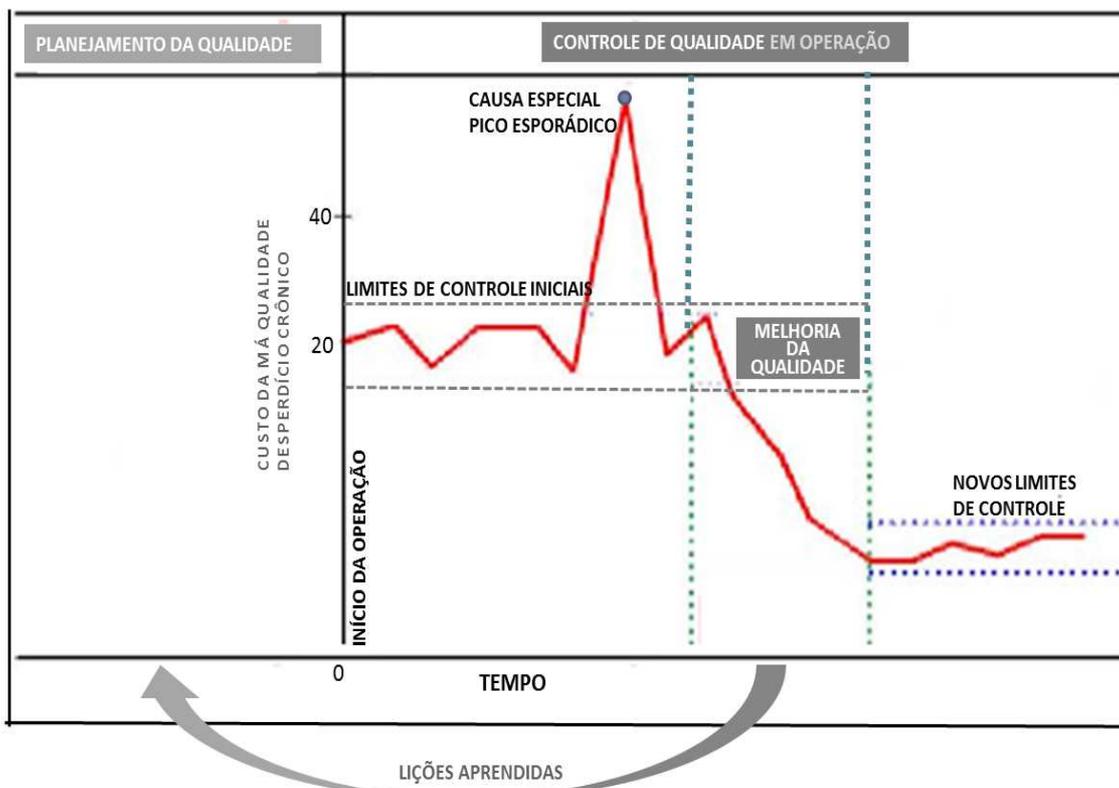


FIGURA 21: TRILOGIA DE JURAN
FONTE: JURAN (1992), JURAN & GODFREY (1998), BERSSANETI & BOUER (2013)

A etapa de controle da qualidade é desempenhada pelos grupos operacionais como assistência para atender aos objetivos do processo e do produto. Implica em avaliar o desempenho operacional real; compará-lo com os objetivos; e agir com base na lacuna assinalada.

O objetivo da etapa da melhoria da qualidade é atingir níveis de desempenho sem precedentes, níveis significativamente melhores do que qualquer outro no passado.

O *QbD*, portanto, introduz um novo patamar nas operações, onde novos limites de controle são estabelecidos, com mínima variabilidade na amplitude do processo. A indústria automobilística foi a primeira a enxergar o potencial deste artefato.

A ADESÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O *QbD* foi introduzido pela primeira vez na indústria automobilística. A Toyota, na década de 1970, foi pioneira em utilizar conceitos do *QbD* para melhorar os seus primeiros automóveis. Desde então, outros setores como tecnologia, telecomunicações e aeronáutica têm adotado o conceito de *QbD*. Em seguida, na década de 1990, empresas que fabricam os dispositivos médicos começaram a incorporar *QbD* em seus produtos, o que melhorou significativamente a segurança do paciente e a eficácia dos produtos (KAMBLE, MAHADIK, VARGHESE, 2013).

QbD começou a ganhar impulso na indústria de biotecnologia após a publicação pelo FDA do guia *PAT (Process Analytical Technology) —A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance*, em 2004, uma orientação de Tecnologia Analítica de Processos. O arcabouço teórico e os princípios *QbD* e *PAT* são complementares e também superpostos em vários pontos, e encontram-se refletidos no conteúdo dos manuais da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) diretrizes de qualidade: ICH Q8 Desenvolvimento Farmacêutico, ICH Q9 Gerenciamento de Risco à Qualidade, ICH Q10 Sistema de Qualidade Farmacêutica. Esses guias tornaram-se um alvo a ser perseguido, visando assegurar a segurança do paciente por meio de processos produtivos consistentes, economicamente viáveis, operacionalmente eficientes, em conformidade com os pilares da teoria da qualidade.

O *PAT* é um enfoque especificamente projetado e desenvolvido de um processo de manufatura dinâmico do produto farmacêutico, que contribui para reduzir a variabilidade de matérias primas e equipamentos para obtenção, consistentemente, de produtos conforme a qualidade pré-definido ao fim do processo. Seu principal objetivo é gerar informação relacionada ao produto em *real-time*, durante os testes de liberação. Por meio de medidas de controle em linha, a implementação do *PAT* colabora na redução dos tempos do ciclo produtivo pelo uso de medições e controles em linha (analisadores), prevenção de rejeitos, sucatas e reprocessos, liberação em *real-time*, crescente automação para melhorar a segurança do operador e reduzir os erros humanos (MALLU, NANDURI, NAIR *et al.* 2015).

4.2.3. QUALITY BY TESTING (QbT)

Apesar de notório que os produtos farmacêuticos devam ser produzidos em consonância com um alto padrão de qualidade, dada sua importância para a saúde humana, ainda são encontrados problemas de qualidade, tais como baixa potência, perda da esterilidade ou contaminação cruzada. Problemas na manufatura acarretam consequências para o produtor, como *recalls* e abalo reputacional, perda de vendas, linhas de produção temporariamente interditadas para manutenção corretiva, podendo inclusive ocasionar em perda de acesso ao mercado externo. Problemas de qualidade acabam por afetar o fornecimento, deixando o mercado desabastecido, comprometendo clientes, pacientes e prescritores (WOODCOCK, 2012). A alta regulação e padronização do setor deveriam assegurar: a qualidade das matérias primas e um processo de fabricação capaz de produzir em conformidade com os atributos de qualidade preconizados. Inspeções lote a lote, por meio de ensaios analíticos validados, avaliam o cumprimento das especificações nas etapas produtivas intermediárias e na liberação do produto, monitorando sua qualidade até o final do seu prazo de validade (YU, 2008).

Na virada do milênio, a indústria farmacêutica aparentava certa apatia para implementar novas tecnologias, dado que o processo de avaliação regulatória era conservador. Essa precaução das agências visava a proteção da população, diante dos alarmantes níveis de desvios encontrados em auditorias. As empresas não empreendiam esforços para melhorar as taxas de perdas, oriundas de desvios produtivos. A capacitação técnica insuficiente não possibilitava prever os efeitos de aumento de escala no produto final, nem analisar ou compreender as causas raízes de falhas de fabricação. Nesse estágio da globalização, os processos de registro regulatório ficaram mais burocráticos, as agências mais cautelosas, enquanto os custos associados à produção cresciam (RATHORE & WINKLE, 2009)

Neste cenário, as especificações são definidas com base em pequeno número de lotes produzidos durante o escalonamento, antes da submissão regulatória. Os lotes são testados contra essas especificações, sem ainda se ter o entendimento do impacto de possíveis variações nos números e faixas determinadas. Expressivos recursos são dissipados, discutindo-se problemas relacionados à aceitação da variação, necessidade de testes adicionais de controle, e estabelecimento de critérios de aceitação. Desta forma, lotes são rejeitados baseados em especificações inflexíveis, sem considerar um racional mais robusto (RATHORE, 2010). Adicionalmente, alguns processos de fabricação, são muitas vezes “congelados” após a aprovação regulatória, onde oportunidades de melhoria oferecida pelas novas tecnologias são muitas vezes

desperdiçadas (TOMAZZINI, 2012). Para empresas de base tecnológica, a capacidade de melhorar os produtos já existentes é um aspecto fundamental, a própria dinâmica e a redução da curva de aprendizado levam à uma melhor execução do processo, sendo uma ótima ocasião para as proposições de otimização do mesmo.

O baixo desempenho nesse cenário nem sempre afeta apenas a capacidade produtiva (p.ex. rendimento), pode também afetar o desempenho clínico, como recolhimentos ou retirada de produtos por falta de conhecimento do produto e do processo que leva a falhas e ações regulatórias, com significativo impacto deletério na reputação organizacional.

Todas estas questões levam a um processo débil, de conhecimento precário, com enigmas que vão emergir quando a escala laboratorial for transportada para a industrial, e daí para a rotina. Oportunidades de aprendizado são desperdiçadas, quando o desenvolvimento se dá como concluído sem responder às perguntas como se é possível alterar o fornecedor de matéria prima, repercussões se o tempo ou a temperatura de processamento excederem a faixa prevista, se diferentes escalas de processamento trariam impacto ao produto final. Dado que o entendimento do processo é parco, os testes de controle de qualidade em cada etapa produtiva acabam sendo indispensáveis. Essa abordagem reativa implica em prejuízos diversos, uma vez que os testes são realizados ao fim de cada fase tecnológica no parque produtivo (formulação, envase, rotulagem), quando os resultados se encontram insatisfatórios os produtores podem perder lotes e na maioria das vezes, a causa raiz de desvios não é conhecida e, portanto, não são compreendidas e solucionadas.

No *framework QbT* a qualidade é entendida como satisfatória se atender às especificações compendiais ou regulatórias, sendo monitoradas por análises de controle de qualidade. A fragilidade desse modelo não desperta confiança nas Agências Reguladoras, que não autorizam modificações nos parâmetros operacionais especificados no registro do lote, gerando dificuldade de se efetuar alterações ou melhorias pós-registro. A meta de qualidade é atingida pela restrição da flexibilidade e por processos de manufatura “engessados” e o sistema regulatório não enfatiza como o projeto de um processo de manufatura efetivo e eficiente pode assegurar a qualidade (YU, 2008; TOMAZZINI, 2012; PATEL, PARMAR, PATEL, 2013).

O dilema inerente desta abordagem é que a causa raiz dos desvios de qualidade acaba por ser mal compreendida, e, como resultado, os riscos dos produtores se perpetuam, os motivos das perdas de produtos não são solucionados. Isso pode continuar indefinidamente, ou até que uma solicitação de alteração pós-aprovação seja

encaminhada à autoridade regulatória, visando revisão dos critérios de aceitação definido para as especificações, requerendo margens mais amplas. E esses processos de alteração pós-aprovação costumam ser lentos, mudanças em processos validados são dispendiosos, e desta forma, a qualidade, no contexto desse dilema costuma ser “assegurada” por práticas rígidas de manufatura e pelos testes no produto final. Adicionalmente, essa abordagem também não consegue prever todas as questões pertinentes à mudança de escala piloto para a industrial. Dado que as especificações do produto foram definidas em poucos testes realizados em escala laboratorial, a ampliação da escala necessária à produção de lote comercial pode revelar complexidades que não eram evidentes durante o desenvolvimento (*ARC-WHITE-PAPER-PAT, 2012*).

Sintetizando, a abordagem conservadora vigente para verificação da qualidade de um produto farmacêutico se dá por meio da qualidade assegurada por testes, o *QbT*. Tal enfoque avalia a qualidade e o desempenho do produto por meio de testes de controle de qualidade, ao fim de cada marco do processo. Se os resultados cumprem com as especificações preconizadas, o produto é considerado apto para passar para a próxima etapa do processo produtivo. Esse modelo demanda inspeções lote a lote, não sendo preditivo, pois não exige conhecimento profundo do processo e seus parâmetros críticos (*YU, 2008; JAIN, 2014*). A potencial ocorrência de desvios que levem a resultados de parâmetros fora do especificado incorrem na rejeição do produto (*FIGURA 22*).

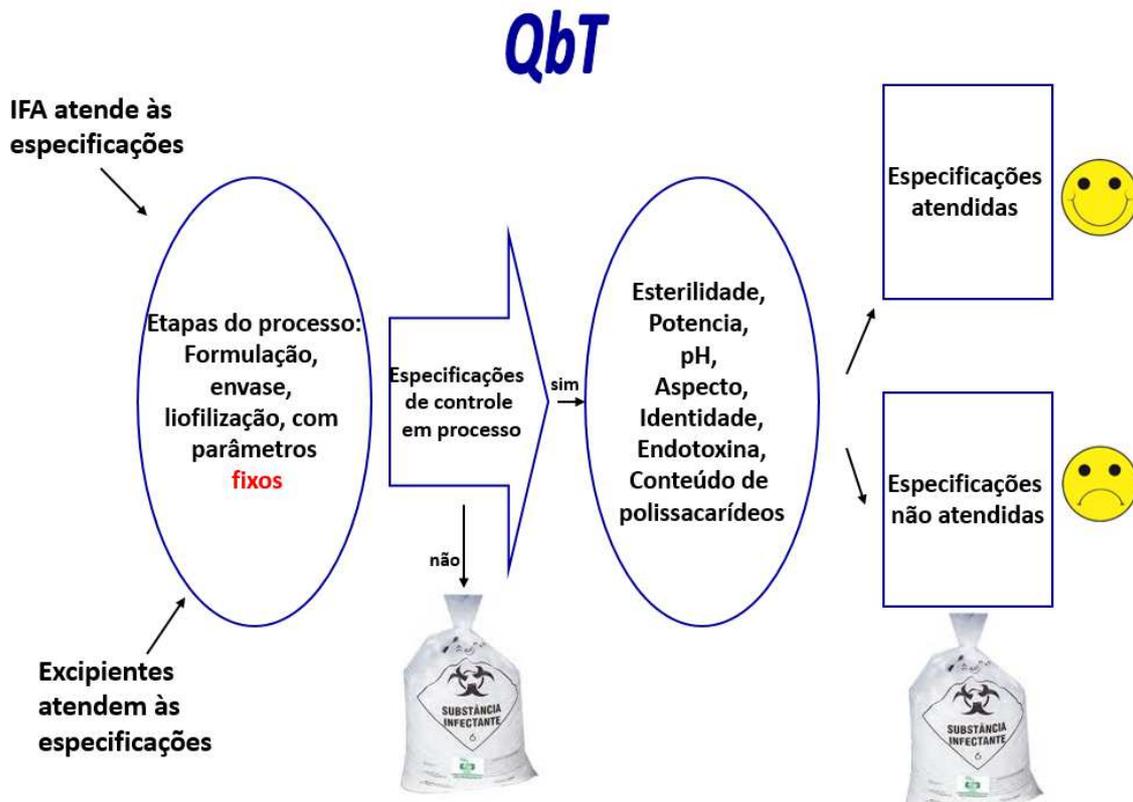


FIGURA 22: DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE POR QbT
FUNTE: ADAPTADO YUN, 2008

Em um processo produtivo farmacêutico genérico, os testes de controle de qualidade são realizados em pelo menos quatro momentos distintos: nas matérias primas, produto intermediário, formulado e final, conforme FIGURA 23. Se uma etapa falha e resulta em produtos fora da especificação, rejeitos são gerados, programações de produção são frustradas, desabastecimento do mercado vira uma perspectiva concreta. Tais análises demandam recursos humanos treinado e qualificado, reagentes padrão, equipamentos qualificados, instalações físicas dedicadas, tempo para realização das análises considerando incubação (se pertinente) e leitura de resultados, ou seja, perda de tempo e recursos financeiros, dois pontos muito importantes no processo de manufatura. E ainda podem acontecer retestes nas etapas de controle de qualidade, tornando irreal o cronograma de liberação de produtos.

Na indústria farmacêutica, onde as etapas de produtivas tecnológicas tem alto custo, assegurar a qualidade dos produtos por meio de testes de controle, delegando aos mesmos a decisão de *go –no go* para a etapa consecutiva indica uma abordagem muito reativa, que dissipa oportunidades de caráter mais preditivo. Processos bem planejados, robustos e consistentes podem ser o passo seguinte ao *QbT*.

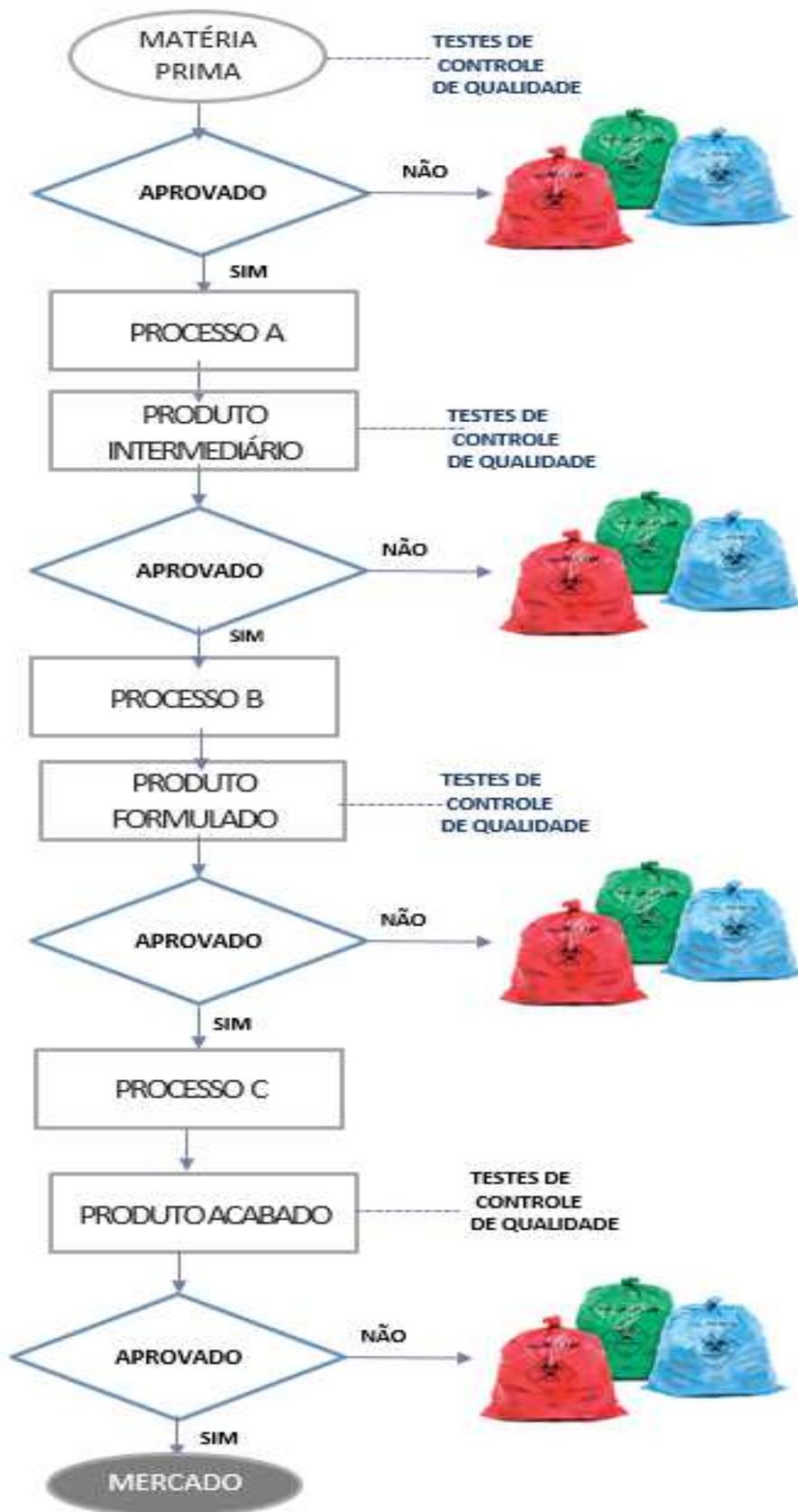


FIGURA 23: FLUXO PRODUTIVO FARMACÊUTICO E AS ETAPAS DE CONTROLE DE QUALIDADE
 FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

4.2.4. UMA ABORDAGEM BASEADA EM CIÊNCIA

O conservadorismo dos auditores das agências resulta de o fato dos produtores não entenderem como substância ativa, excipientes e processos de fabricação podem afetar a qualidade de seus produtos ou eles não compartilham este conhecimento. Sob o sistema tradicional de avaliação do regulatório, todos os produtos são tratados igualmente, sem levar em conta os riscos para o consumidor. Como consequência, pode-se gastar muito tempo avaliando produtos de baixo risco, e o que é substancialmente mais crítico, avaliar sem a profundidade necessária considerando produtos de alto risco (PATEL, PARMAR, PATEL, 2013). Uma forma de endereçar o requisito de conformidade na indústria farmacêutica tem sido através da realização de estudos de validação de processo em três lotes, denominados de consistência. Entende-se atualmente que esta abordagem é pouco provável de representar na totalidade a rotina fabril e, por conseguinte, insuficiente para cobrir todas as fontes potenciais de variabilidade (KENETT & KENNET, 2008). Significativos recursos da indústria são gastos discutindo tópicos como nível de variabilidade aceitável, necessidade de testes de controle adicionais e estabelecimento de critérios de aceitação para a especificação. E tais debates são frequentemente baseados em limites estatísticos de aceitação.

A prática corrente na tradicional indústria farmacêutica baseia-se fortemente em ensaios do produto final e o processo geralmente não possui a flexibilidade necessária para responder às variáveis encontradas durante o processo de fabricação. O resultado muitas vezes é “qualidade pela conformidade” e uma rígida e estática operação produtiva que é mais suscetível a várias alterações processuais após o licenciamento e registro, o que exige uma constante atualização da submissão de documentos por meio de pesadas exigências regulatórias de suplementos, aditamentos, complementos, atualizações, etc (ARORA, GREENE, MERCER, *et al.*, 2010 e PATEL, PARMAR, PATEL, 2013). Oportunidades de otimização de processos e melhorias das práticas são inibidas e desencorajadas neste contexto.

Para enfrentar esses obstáculos, o *FDA*, em agosto de 2002, reconhecendo a necessidade de eliminar a hesitação em inovar, lançou uma nova iniciativa intitulada “Indústria Farmacêutica para o século 21: uma abordagem com base nos riscos.” Esta iniciativa tinha vários objetivos importantes, que, em última análise, visavam ajudar a melhorar acesso do público aos serviços de saúde de qualidade (*FDA*, 2004). Os objetivos são destinados a assegurar que:

- Os mais atuais conceitos de gerenciamento de riscos e abordagem de sistemas de qualidade são incorporados na produção de produtos farmacêuticos, mantendo qualidade de produto;
- Os produtores são encorajados a utilizar os mais recentes avanços científicos na produção e tecnologia farmacêutica;
- Os padrões de regulamentos e normas são aplicados de forma consistente por parte da Agência e do fabricante;
- Gestão de abordagem com base em riscos, pela Agência, incentiva a inovação na indústria farmacêutica;
- Recursos da Agência são utilizados de forma eficaz e eficiente para resolver a maioria dos riscos significativos para a saúde; e
- Os programas das Agências Sanitárias para revisão de registro e inspeção funcionam em uma forma coordenada e sinérgica

MODELO INTEGRADO DE INSPEÇÃO SANITÁRIA *FDA*

Nesta perspectiva, a agência desenvolve o conhecimento para avaliar produtos e processos usando a metodologia baseada em ciência e análise de risco através da revisão dos dados apresentados no dossiê das solicitações de registro e no desempenho das inspeções às instalações da manufatura. Cria-se um modelo integrado onde os agentes da regulação sanitária da área de revisão de dossiê de registro e os da inspeção são capacitados para atender, em conjunto, os objetivos do *FDA* (RATHORE & LOLAS, 2012). As responsabilidades de revisão e inspeção são compartilhadas, o time formado trabalha fazendo a revisão do dossiê de solicitação de registro e na condução da inspeção pré-licença / pré-aprovação das instalações. Esta abordagem permite a integração das duas funções, registro e inspeção, bem como uma avaliação mais completa e eficiente do entendimento processo da manufatura e do sistema de qualidade. Durante o processo de revisão, enquanto são avaliados os dados do processo produtivo solicitante, se houve avaliação de risco, se as ferramentas de planejamento de experimentos foram utilizadas para determinar os parâmetros críticos, os agentes da revisão são incorporados aos agentes da inspeção, onde conduzem de maneira sinérgica uma inspeção além da verificação da conformidade regulatória. Nesse panorama, o aprendizado adquirido ao longo do processo produtivo é compartilhado com a agência regulatória, reduzindo a curva de aprendizado para os envolvidos. São averiguadas a conformidade às normas BPF, os dados do dossiê, as instalações fabris (enquanto o processo produtivo da droga candidata está em curso), a implementação e eficácia do projeto do processo como descrito no dossiê e se os

conhecimentos e gestão de riscos foram transferidos com êxito do desenvolvimento até a produção. MIKSINSKI (2013), ilustra de forma esquemática o processo de solicitação de registro proposta pelo FDA, destacando a integração do time, onde os revisores do dossiê de registro participam do processo de inspeção (FIGURA 24)

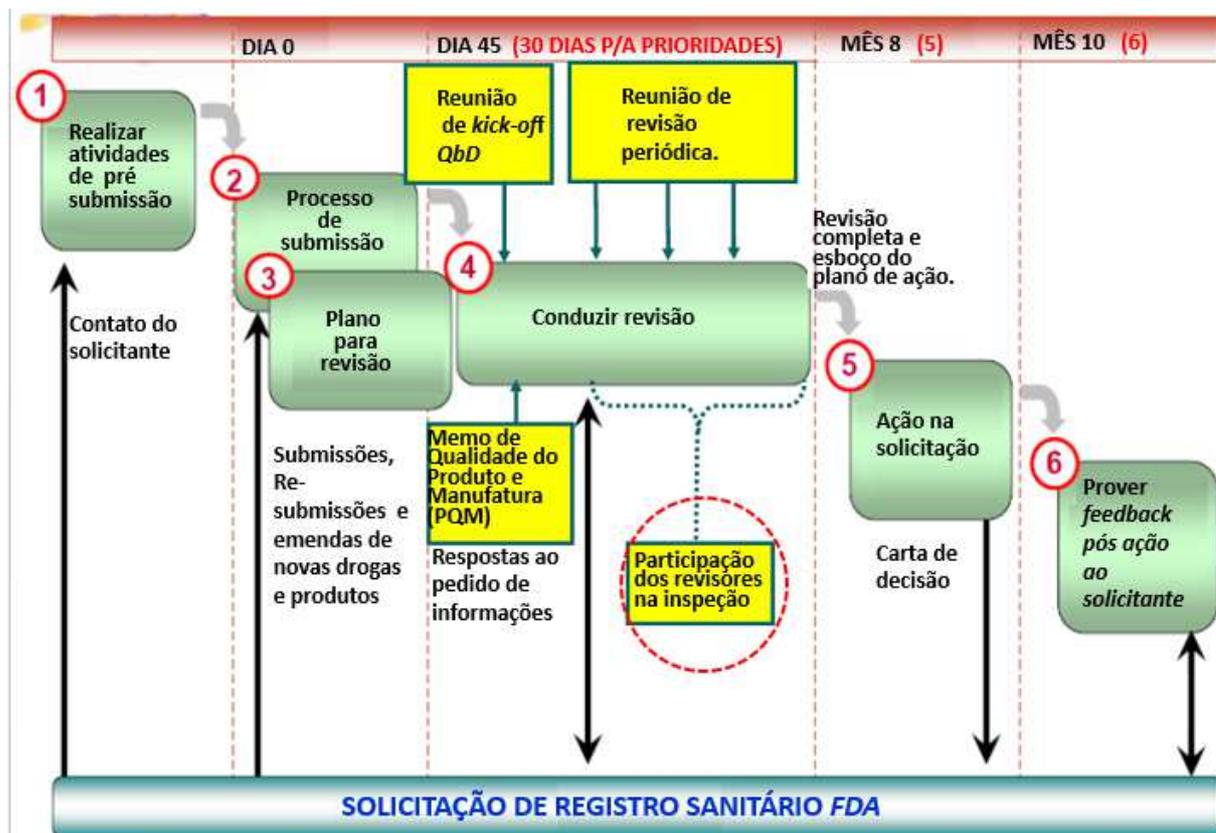


FIGURA 24: REGISTRO SANITÁRIO FDA: AÇÃO INTEGRADA
 FONTE: MIKSINSKI, 2013

A participação dos agentes da área de registro na inspeção sanitária promove maior entendimento do processo e produto, dirime dúvidas relativas ao dossiê em tempo real, enriquece a compreensão do escalonamento e controle do processo, averigua o racional do monitoramento e das automações instalados em linha.

Para o time, a presença dos agentes do registro na inspeção possibilita discussões aprofundadas de questões relevantes do dossiê durante a auditoria, trazendo a *expertise* e o olhar das duas áreas, de forma complementar, compartilhada e aditiva (MIKSINSKI, 2012). As FIGURAS 25 e 26 evidenciam a mudança da filosofia da inspeção para atuar no novo paradigma de inspeções baseadas em ciência e avaliação de risco:

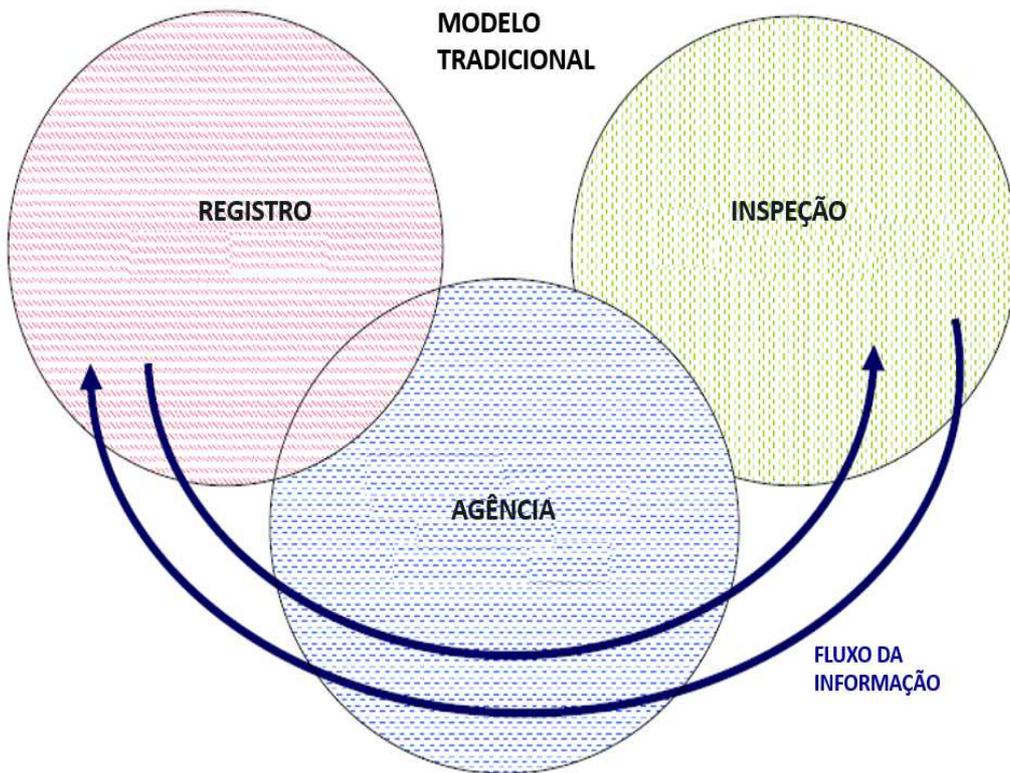


FIGURA 25: MODELO TRADICIONAL DE INSPEÇÃO *FDA*
 FONTE: MIKSINSKI, 2012

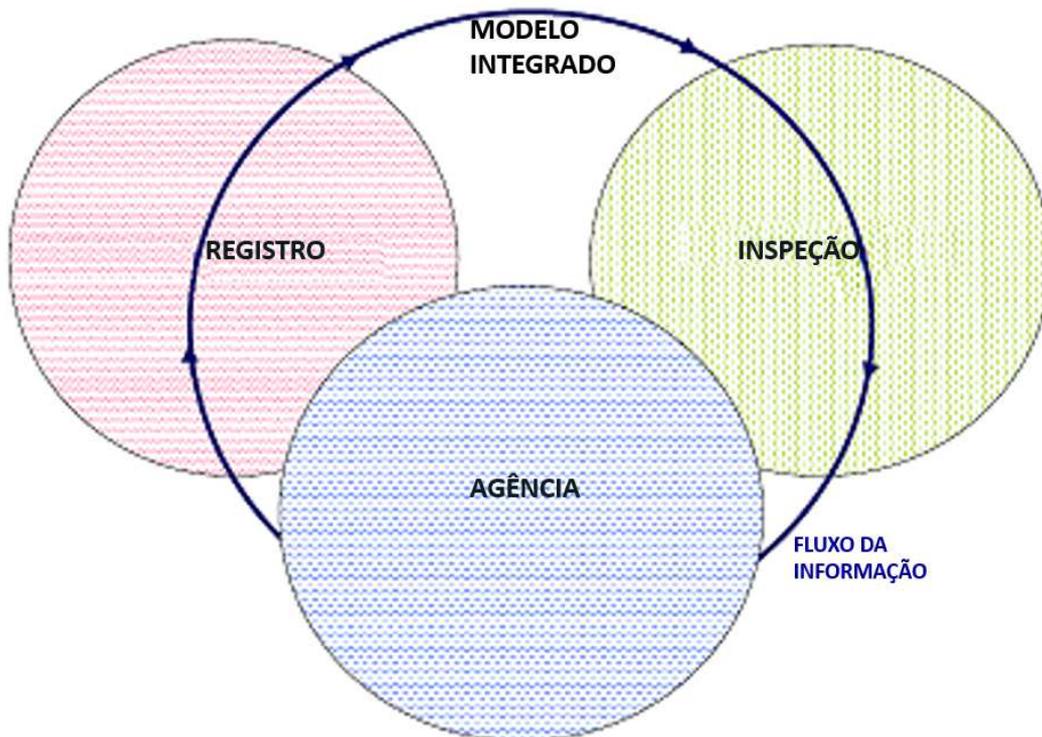


FIGURA 26: MODELO INTEGRADO DE INSPEÇÃO *FDA*
 FONTE: MIKSINSKI, 2012

4.2.5. A ABORDAGEM QbD

A iniciativa do FDA para o século 21 desafiou a indústria a olhar para além da qualidade por meio de testes (QbT), descrevendo um potencial “Estado Desejável” para garantir a qualidade e desempenho do produto. Além disso, a Conferência Internacional de Harmonização (ICH) diretriz Q8 foi publicada em maio de 2006 para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, e foi complementada pelo ICH Q9 em Qualidade de Gestão de Riscos e ICH Q10 para um Sistema de Qualidade Farmacêutica. Essas diretrizes convergem e se complementam, enfatizam a qualidade do projeto (QbD), uma abordagem de base científica para a concepção de formulações e processos de fabricação, a fim de garantir os objetivos de qualidade pré-definidos do produto (FIGURA 27).

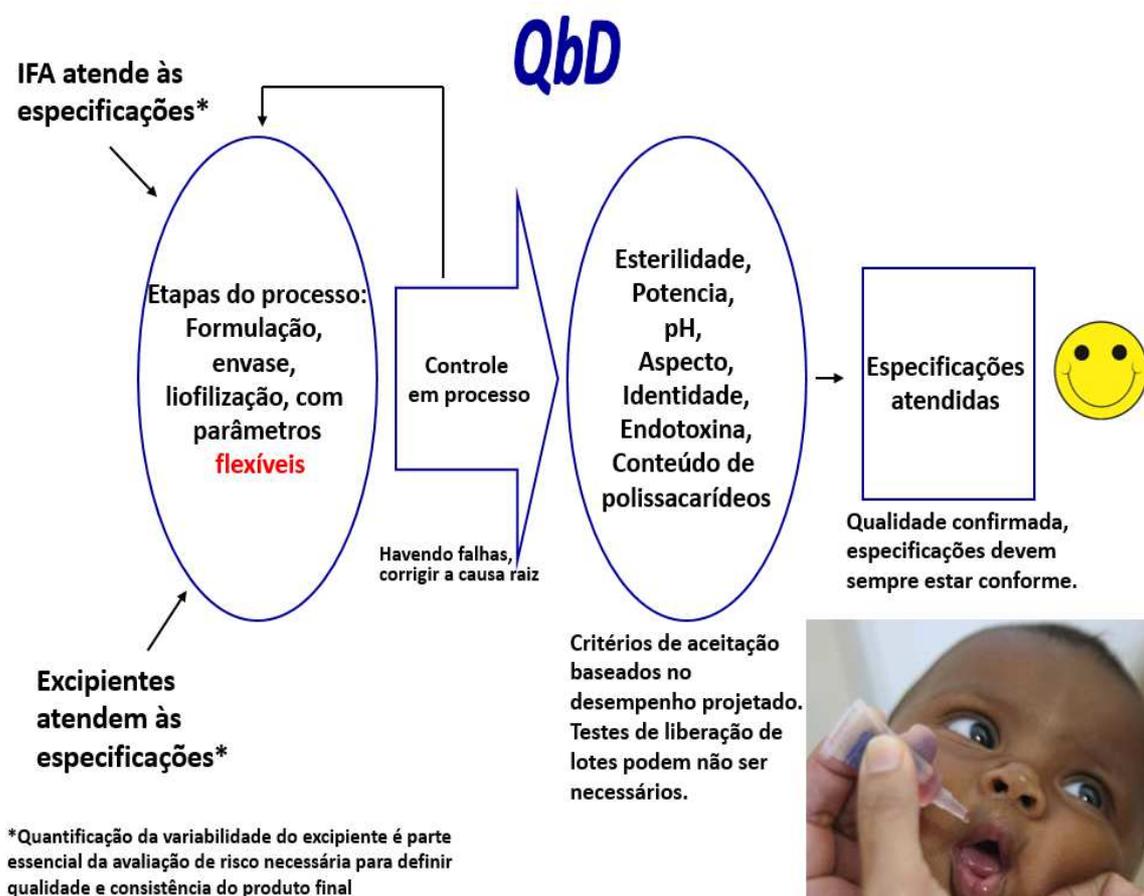


FIGURA 27: DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE CONTROLE DE QUALIDADE POR QbD
FONTE: ADAPTADO YUN, 2008

Os processos de fabricação farmacêutica geralmente consistem de uma série de operações unitárias, mas o real entendimento desse processo em conjunto é central neste *framework*. Um processo é geralmente considerado bem entendido quando (1) todas as fontes essenciais de variabilidade são identificadas e explicadas; (2)

variabilidade é gerida no processo; e, (3) os atributos qualidade do produto podem ser previstos com precisão e confiabilidade ao longo do *design space* criado para os materiais utilizados, parâmetros de processo, produção, ambiente, e outras condições. A capacidade de predição reflete um alto grau de entendimento do processo (FDA, 2004). A TABELA 16 exibe uma comparação de aspectos chave no enfoque *QbT* e *QbD*.

TABELA 16: ABORDAGEM TRADICIONAL *QbT* VERSUS *QbD*

ABORDAGEM TRADICIONAL & FORTALECIDA PELO <i>QbD</i>		
ASPECTOS	<i>QbT</i> TRADICIONAL	<i>QbD</i>
Projeto de Produto	<ul style="list-style-type: none"> • Triagem, o melhor candidato vence 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil alvo de qualidade do produto desenvolvido por meio de ampla utilização de conhecimento prévio, consideração de fabricação
Desenvolvimento Farmacêutico	<ul style="list-style-type: none"> • Empírico; • Randômico; • Foco na otimização; • Estudos no desenvolvimento consideram uma variável de cada vez. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemático; • Experimentos multivariados para compreensão do processo; • Entendimento do impacto dos atributos dos materiais e parâmetros de processo nos CQAs do produto; • Estabelecimento do <i>Design Space</i>; • Uso de ferramentas do PAT.
Processo Produtivo	<ul style="list-style-type: none"> • Fixo; • Validação baseada principalmente nos lotes iniciais de escala comercial; • Foco na otimização e reprodutibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustável no <i>design space</i>; • Gerenciável pelo Sistema da Qualidade das Organizações; • Abordagem do ciclo de vida na validação e idealmente verificação contínua do processo; • Foco na estratégia de controle e robustez; • Uso de métodos de controle estatístico.
Controle em Processo	<ul style="list-style-type: none"> • Alguns produtos são analisados em processo, principalmente para decisões go/no go; • Análise <i>off-line</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ferramentas do PAT são utilizadas, • Operações de processo rastreáveis e monitora-se tendências para apoiar os esforços de melhoria

		contínua pós-aprovação regulatória.
Especificação do Produto	<ul style="list-style-type: none"> • Meios primários de Controle de Qualidade; • Baseado nos dados disponíveis do lote no momento do registro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Parte da estratégia global de controle de qualidade, • Baseado no desempenho desejado para o produto, com dados para apoiar.
Estratégia de Controle	<ul style="list-style-type: none"> • A qualidade do produto é controlada principalmente por testes nos produtos intermediários (material em processo) e por testes no produto final. 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualidade do medicamento assegurado por estratégia de controle baseada em risco, produto e processo bem compreendidos; • Possibilidade de testes de liberação em tempo real ou testes do produto final reduzido.
Gestão do ciclo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Reativo (solução de problemas e ações corretivas); • <i>Out of specification</i> (OOS e OOT); • Necessidade de aprovação de propostas de mudanças após aprovação regulatória 	<ul style="list-style-type: none"> • Ações preventivas; • Melhoria contínua facilitada.

FONTE: ICH (2009), RATHORE & MHATRE (2009) E NADPARA THUMAR, KALOLA *et al.* (2012)

Com relação às diferenças entre o enfoque *QbT* versus *QbD*, os estudos de BLACKBURN, MAZZUCHI, SARKANI (2011) agregaram mais uma evidencia a comprovarem um profundo *gap* entre a capacidade do sistema de produção farmacêutica e a qualidade entregue, onde para sustentar altos níveis de oferta de produtos de qualidade, a indústria incorre em custos elevados de qualidade e riscos do negócio, inerentes ao modelo *QbT*, como recolhimento de produtos, perda de confiança, falhas em conformidades, custos legais, etc. Por meio de metodologias de solução sistemática de problemas, com foco na identificação de contradições e conflitos do sistema (*trade-offs*), e considerando os conceitos chaves teóricos do *QbD* (monitoramento e controle contínuo da qualidade levando à liberação em tempo real, desenvolvimento do *design space* que inclui os atributos críticos de qualidade do produto e matéria prima, foco no que é crítico para qualidade baseada em risco, etc.),

os autores comprovaram que apenas 3% dos *trade-offs* teriam solução no modelo tradicional *QbT*, contra 68% na abordagem *QbD*. Isto é, para 68% dos conflitos, pelo menos, um conceito refinado *QbD* estava presente oferecendo um recurso para eliminar ou minimizar o efeito da contradição.

Ainda com referência à comparação entre a abordagem tradicional e a baseada em ciência, tendo como perspectiva as empresas *CMO*, LARSON (2013) analisa um estudo de caso real, onde a tomada de decisões de projeto seguiu uma abordagem "tradicional" para o desenvolvimento e comercialização de um determinado produto. Esse procedimento incidiu em prazos de desenvolvimento mais longos e aumento dos custos do programa. Neste exemplo, a abordagem tradicional envolveu minimização de estudos de desenvolvimento para manter os custos baixos, à espera de dados clínicos para executar alguma otimização e, em seguida, realizar uma longa série de estudos de caracterização univariada para complementar a informação necessária para um dossiê de submissão de registro. Em contraste com esta abordagem, um segundo produto com um cliente diferente foi planejado e agendado contra um cronograma, com uma estratégia interna para adquirir conhecimento do processo mais rapidamente. O resultado alcançado, baseado no aporte de conhecimento adquirido, não só reduziu o risco do esforço de desenvolvimento e comercialização, mas também gerou uma economia de tempo significativa, revelando uma relação ganha-ganha entre a *CMO* e seu contratante.

Um caso real de insucesso na indústria farmacêutica que gerou uma nota pública foi o Ritonavir, cujo nome comercial é Norvir, do Laboratório Abott. O medicamento, lançado em 1996, é um antirretroviral que age como inibidor de protease, utilizado para tratamento de infecção HIV. Após dezoito meses, no entanto, problemas no processo de manufatura levaram à formação de um precipitado no produto, que teve como consequência a redução de sua solubilidade. Menor solubilidade repercutia em menor dissolução, diminuindo sua biodisponibilidade e afetando o tratamento. O Laboratório Abott, em 1998, assumiu a presença de uma estrutura cristalina indesejável, um segundo polimorfo. Embora quimicamente idênticos, polimorfos são formas cristalinas diferentes, resultantes de variação no arranjo molecular na malha do cristal. Consequentemente, eles exibem diferentes propriedades físicas químicas, tais como a morfologia, a estabilidade, a solubilidade, biodisponibilidade, que podem ter impacto no desempenho do fármaco.

Utilizando a mesma rota sintética, o Ritonavir passou a apresentar graves problemas de solubilidade devido ao aparecimento do polimorfo II, que impedia a obtenção da formulação original. A empresa tentou retornar ao polimorfo I, mas essa

forma tinha desaparecido (*disappearing polymorphs*). O polimorfo II inesperadamente produzido era mais estável do que o polimorfo I, e essa situação gerou um prejuízo de 250 milhões de dólares para a empresa, causou o desabastecimento do mercado, deixando sem acesso ao tratamento os pacientes que utilizavam este fármaco. Posteriormente, o laboratório desenvolveu um novo processo para formular o produto, sob a apresentação de cápsula gelatinosa, que tinha que ser mantida sob refrigeração (CHEMBURKAR, BAUER, DEMING *et al.*, 2000; MORISSETTE, SOUKASENE, LEVINSON, *et al.*, 2003; BUČAR, LANCASTER, BERNSTEIN, 2015).

A literatura descreve casos de obtenção bem-sucedida do polimorfo desejado, pelo enfoque *QbD*. THIRUNAHARI, CHOW, TAN, *et al.* (2011) concordam que um dos elementos que desafiam o desenvolvimento de processos de cristalização para ingredientes farmacêuticos ativos é a obtenção do polimorfo da forma desejada no produto.

A abordagem racional do *QbD*, indica a determinação do *design space*, que é a região de operação onde a cristalização do polimorfo desejado é garantida, com apropriados controles instalados para operar dentro dos parâmetros estabelecidos na produção da forma desejada. Os autores conceberam um *design space* de uma cristalização seletiva, por meio de um processo de cristalização por resfriamento, tendo sido o tempo de resfriamento definido como um fator crítico. Dessa forma asseguravam a não formação do polimorfo indesejável, mais estável e garantiam o isolamento do polimorfo desejado, com a operação do processo de cristalização do lote no *design space* definido, com sucesso. A estratégia baseada no *QbD* proveu suporte para o desenvolvimento de um processo robusto, além de possibilitar um bom entendimento sobre o comportamento da cristalização. ROBERTS (2009), também tece considerações, explorando o emprego do *QbD* em processos complexos como de obtenção de nano partículas, para definir as propriedades químicas como pureza, estrutura polimórfica, cristalinidade, higroscopia.

Entre os benefícios mais frequentemente associados ao *QbD*, encontram-se: a eliminação de lotes rejeitados, minimização de desvios e custos de investigação, alinhamento ao cumprimento de diretrizes regulatórias, melhores decisões no processo desenvolvimento, fortalecimento do *staff* técnico e do aprendizado organizacional. Em termos de oportunidades, KUMAR & GUPTA (2015) descrevem que o sistema fica mais ágil, eficiente e flexível, com uma base de conhecimentos científica para todos os produtos, assegurando informações consistentes, compreendendo os riscos.

A indústria farmacêutica, a despeito do foco em qualidade, não está emparelhada com outras indústrias no que tange a produtividade e eficiência da manufatura. KUMAR & GUPTA (2015) lembram que aspectos como o custo de revalidações, cumprimento de especificações compendiais, problemas imprevisíveis de escalonamento e inabilidade de entender a real causa de falhas tem grande impacto na ineficiência setorial. Como variabilidade é inerente aos processos produtivos e tendem a existir em cada uma das fases do ciclo de vida de desenvolvimento dos produtos, a aplicação do artefato *QbD* neste ciclo, pode ensejar uma vantagem do tipo ganha-ganha para os pacientes, indústria de medicamentos e reguladores.

CRIANDO UMA LINGUAGEM COMUM

No mercado farmacêutico corrente, ampliado por relações contratuais colaborativas e comerciais, existe a necessidade de uma linguagem comum, que articule o ciclo de vida do produto ao longo das empresas operando em colaboração. A cooperação incondicional é de difícil execução, pois demanda transparência e confiança no trabalho conjunto. Essa linguagem comum deve ser compartilhada com as agências regulatórias domésticas e globais, para que o produto alcance irrestritamente o mercado (FIGURA 28).

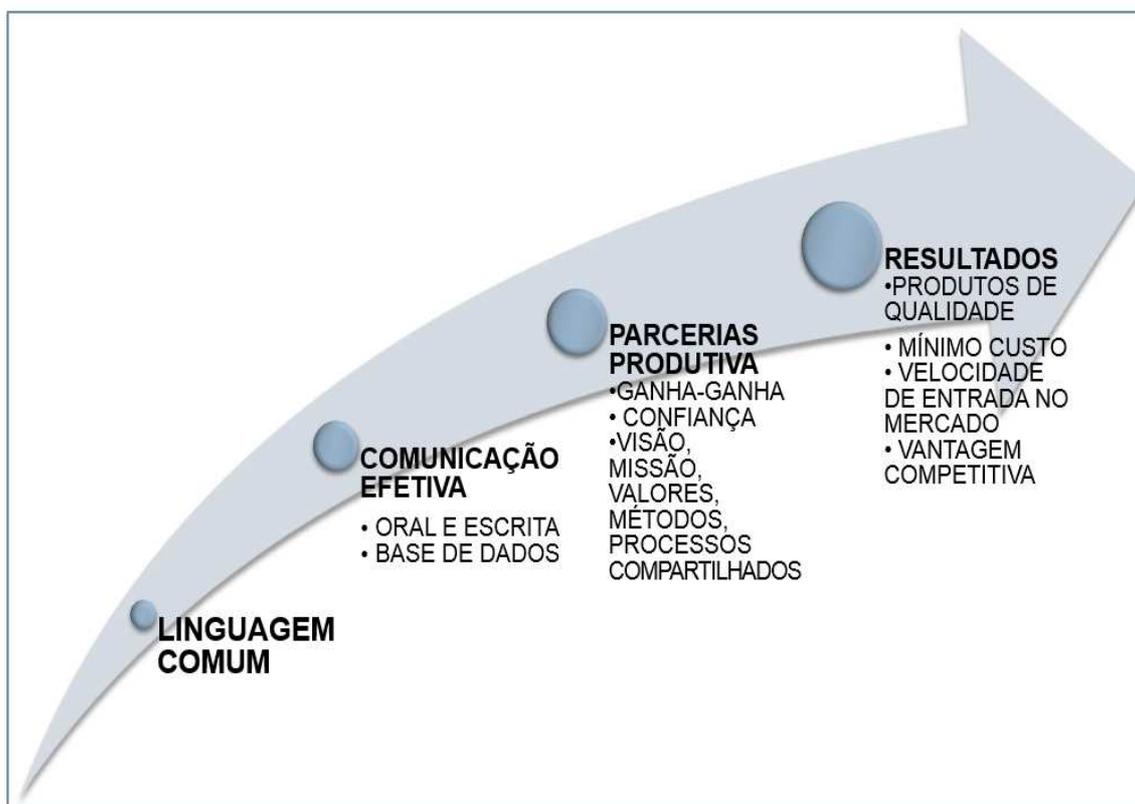


FIGURA 28: CRIANDO UMA LINGUAGEM COMUM
FONTE: ADAPTADO SNEE, 2013

O *QbD* pode ajudar a criar a abordagem e linguagem comum indispensável para o desenvolvimento das relações necessárias para a *outsourcing* e outros arranjos colaborativos bem-sucedidos (SNEE, 2011 e 2013), alinhados com a regulação global. A melhoria da comunicação e da colaboração é desenvolvida como um subproduto natural do uso de *QbD*, promovendo o conhecimento do processo que pode apoiar consideravelmente que a etapa da transferência de tecnologia entre *sites* seja bem-sucedida. O risco é uma função da compreensão do processo, a capacidade de prever o desempenho do processo e gerir a troca de informações técnicas entre as partes. O *QbD* pode se constituir em uma estratégia eficaz na gestão do ciclo de vida, ao projetar a qualidade em processos críticos, aumentando assim sua compreensão e mitigando seus riscos (SNEE, 2013), apoiando significativamente a coordenação do setor.

Mas existem controvérsias. KANE (2012) divulgou uma compilação de observações, sob a perspectiva dos patrocinadores (contratantes), onde enunciavam os motivos de não adotar o modelo do *QbD*:

- "Nosso processo é bem desenvolvido e escalonável. Pode ser que não haja necessidade de qualquer processo de desenvolvimento adicional para definir o *design space* adequado".
- "Precisamos cumprir cronogramas agressivos para assegurar a continuidade do financiamento. Mover rapidamente para a próxima fase do estudo clínico é a prioridade máxima."
- "Nossa meta é ter um produto que irá ser bem-sucedido nos ensaios clínicos. Podemos sempre otimizar o processo depois"
- "Este produto vai ser uma parceria ou vendido após o estudo clínico fase II; por que investir em modelos *QbD* agora?"
- "Estamos relutantes em compartilhar informações da produção ou de desenvolvimento (por exemplo, envase ou dados históricos)."

Por outro lado, as observações compiladas sob a ótica das *Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMOs)*, em diversos debates, oferecem uma visão distinta sobre a razão pela qual vale a pena adotar o *QbD*:

- "Muitas vezes não há tempo para otimizar os produtos em fases posteriores, que tem impacto sobre os custos dos produtos e a segurança do abastecimento."
- "Perda de lotes e questionamentos regulatórios adicionais causa mais atraso do que fazer um estudo sistemático corretamente agora."

- "A taxa de falha em ensaios clínicos é alta. Usando o bom senso e uma abordagem baseada em risco pode ajudar a levar o estudo clínico para a avançar, balanceando a abordagem científica com investimento de capital."
- "Um produto estável, desenvolvido utilizando os princípios *QbD* agrega valor ao desenvolvimento robusto e o produto é mais atraente para os potenciais parceiros de licenciamento."

Os distintos posicionamentos dos atores da cadeia produtiva farmacêutica frente ao *QbD* apresentam percepções conflitantes, indicando que o tema ainda requer maiores debates.

O *FDA* (2009) conduziu um trabalho mapeando fatores que inibiam a adoção do *QbD* pela indústria farmacêutica. Entre eles destacam-se:

- Desalinhamento interno (desconexão entre as áreas funcionais transversais, como P&D, qualidade, regulatório);
- Baixa credibilidade na viabilidade de sua implantação (incerteza sobre o retorno de investimento e requisitos para implementação *QbD*);
- Dificuldade de obtenção e gestão de dados significativos, bem como a exata compreensão das implicações dos Atributo Críticos de Qualidade;
- Alinhamento com terceiros (ou seja, como implementar *QbD* com crescente dependência de provedores de serviços?);
- Falta de orientação das agências regulatórias sobre o assunto;
- A regulação ainda tem diferentes níveis de compreensão e aceitação;
- Desalinhamento dos órgãos regulatórios internacionais

O desalinhamento interno é decorrência da cultura conservadora de atendimento à BPF, de diferentes visões da alta liderança e média gestão (que não tem clareza das metas ou entendimento apropriado dos processos), da numerosa quantidade de mudanças necessárias para operar em outro modelo e da baixa priorização da potencial adoção do *QbD*, diante das dúvidas dos benefícios a serem colhidos.

Ademais, a previsão de aumento inicial dos custos na sua implantação inibe a visão dos ganhos substanciais e consistentes em longo prazo (FIGURA 29).

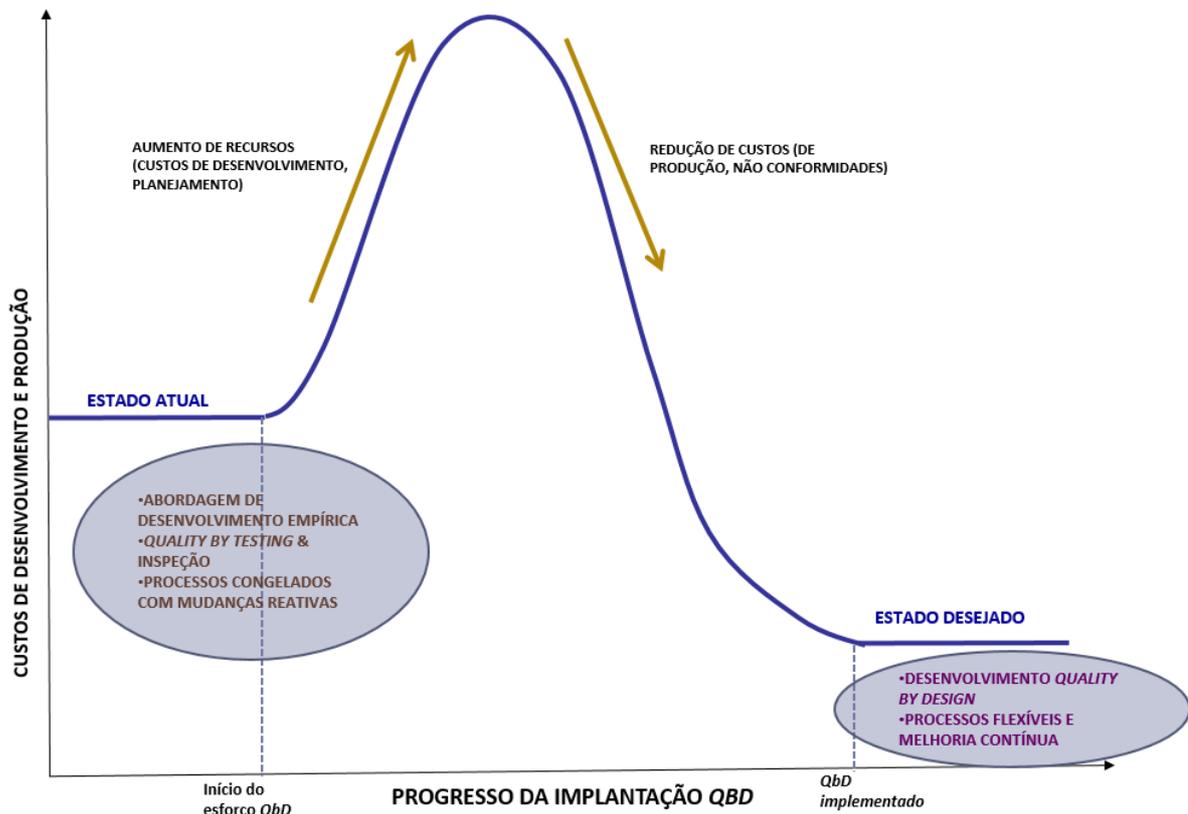


FIGURA 29: CUSTOS E BENEFÍCIOS DO QbD PELA PERSPECTIVA DO FDA
FONTE: SCHMITT, 2011

Mas o FDA (2009) lembra dos possíveis benefícios advindos da implementação do QbD, e cita entre os quantificáveis: redução do custo das mercadorias vendidas e despesa de capital, maior produtividade de desenvolvimento técnico (uso otimizado de plataformas tecnológicas e da base de conhecimento) melhoria da qualidade (e menor risco), e aumento nas vendas. Além disso, QbD tem potencial para proporcionar benefícios que são mais difíceis de quantificar:

- Uma melhor imagem pública – a aplicação do QbD no desenvolvimento leva a um aumento global na qualidade do produto – a opinião pública aprende mais sobre QbD e suas implicações positivas no nível de qualidade de produto, levando o público preferir as empresas “usuárias” do QbD.
- Definições padronizadas – na execução QbD, a empresa deve garantir que todo o modelo de operação está alinhado e que o mesmo idioma está sendo usado em toda a empresa.
- Partilha de melhores práticas.

O racional QbD identifica as características que são fundamentais para a qualidade da perspectiva dos pacientes, converte-os em os atributos que o produto deve

possuir, e estabelece como os parâmetros críticos de processos podem ser variados para consistentemente produzir um produto com as características desejadas. Para atingir tal propósito, as relações entre formulação e variáveis do processo de manufatura (incluindo atributos da substância ativa e do excipiente e parâmetros de processo) e as características do produto são estabelecidas e fontes de variabilidade são detectadas. Esse corpo de conhecimento é então usado para implementar, de forma integrada, um processo de manufatura robusto e flexível que pode se adaptar e fabricar produtos consistentes, ao longo do tempo (FIGURA 30).

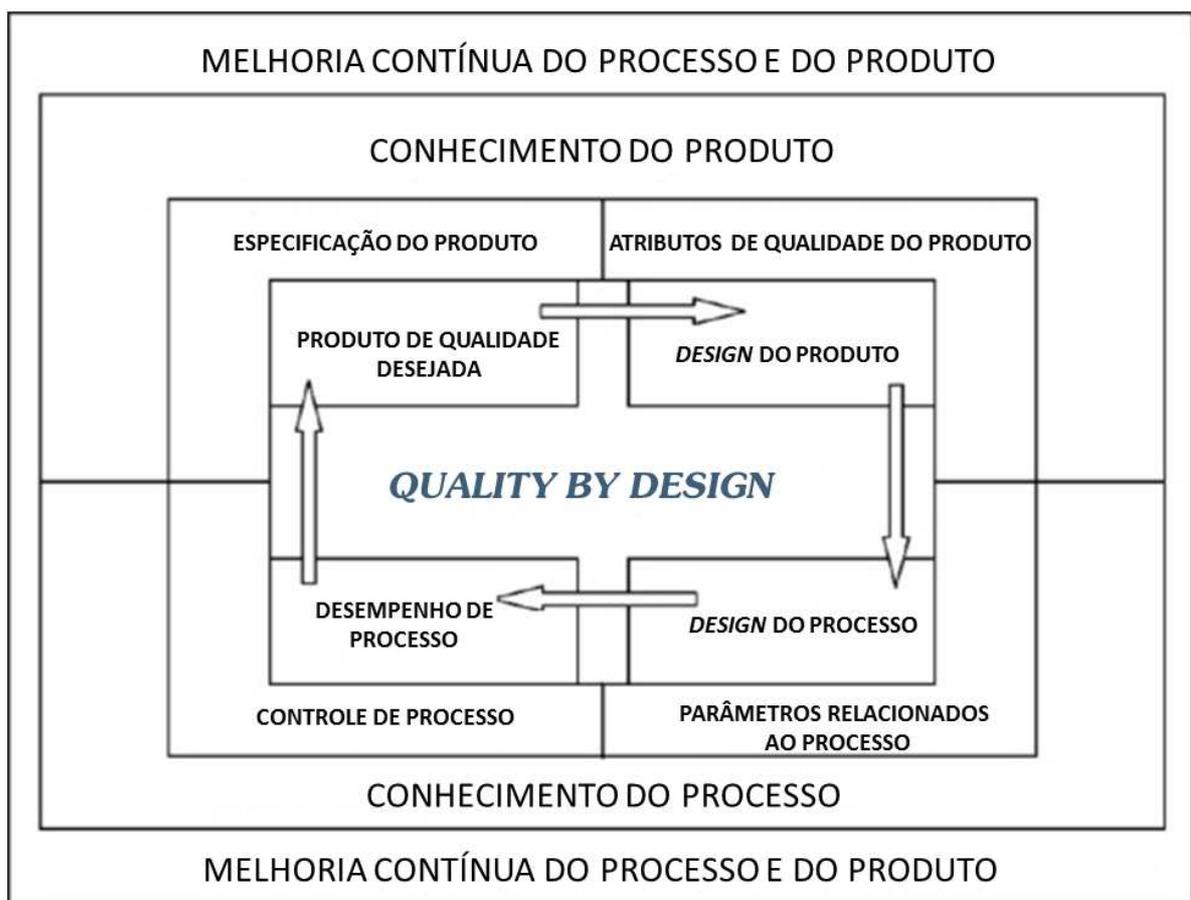


FIGURA 30: MODELO INTEGRADO QbD
 FONTE: ADAPTADO PRAMOD, TAHIR, CHAROO, *et al.* 2016

4.2.6. CONHECIMENTO E CAPACIDADE TECNOLÓGICA NO PARADIGMA QbD

Um dos pilares do QbD, o entendimento do processo e suas variáveis críticas, envolve o compartilhar e gerir conhecimento prévio, tácito, técnico e adquirido. Tal conceito está diretamente relacionado com a base de conhecimento e as capacidades tecnológicas, onde recursos necessários acumulam-se e incorporam-se aos indivíduos (como aptidões, conhecimentos e experiência) e aos sistemas organizacionais, para

gerar e gerir mudanças tecnológicas (LALL, 1992; BELL e PAVITT, 1993; FIGUEIREDO, 2005). Conforme FIGUEIREDO (2005), a capacidade tecnológica pode ser decomposta em quatro componentes indissociáveis (FIGURA 31).

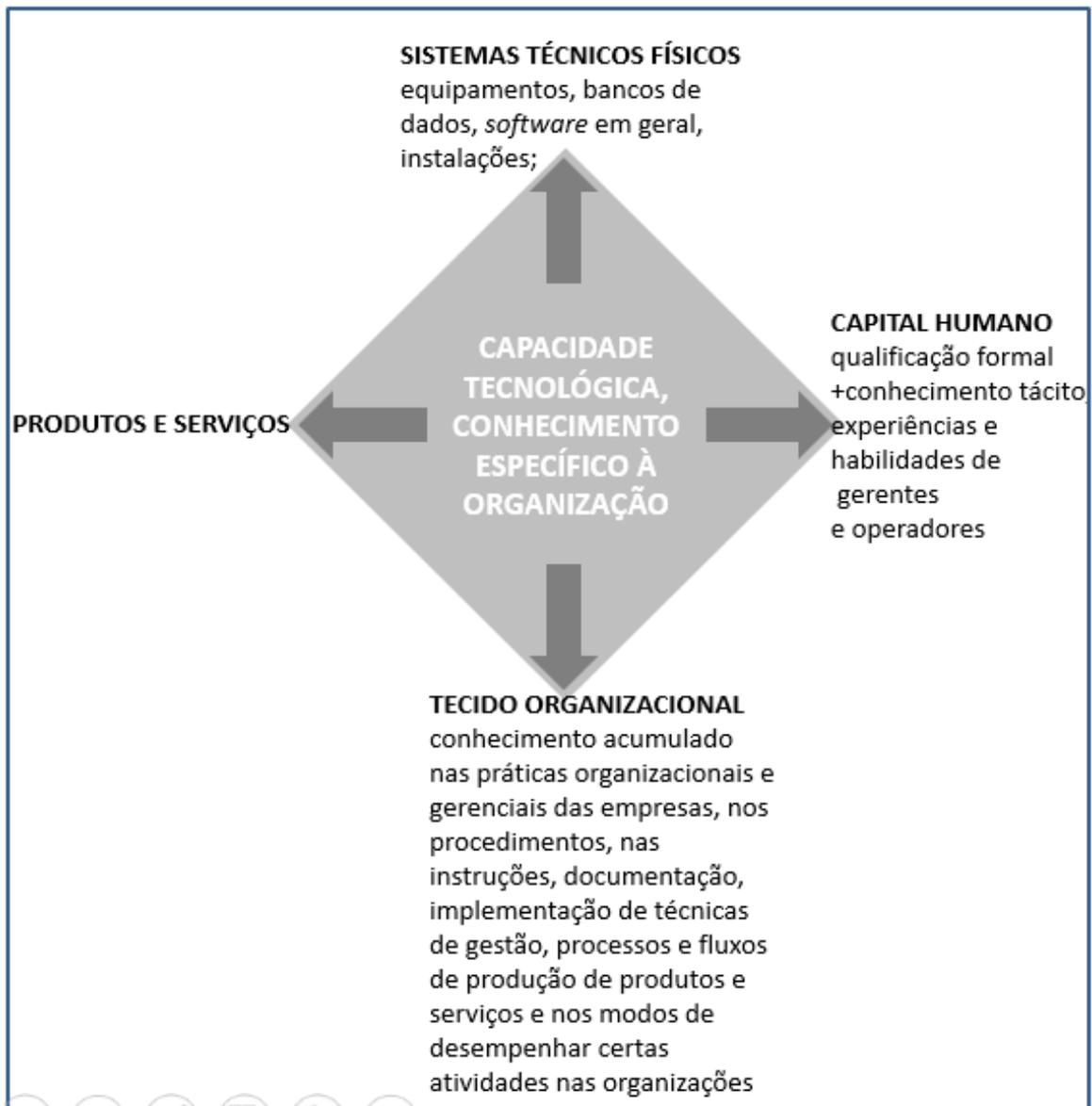


FIGURA 31: COMPONENTES DA CAPACIDADE TECNOLÓGICA
FONTE: ADAPTADO FIGUEIREDO (2005)

Superpondo a teoria do *QbD* aos componentes da ilustração anterior, é possível prever a ampliação e maximização da capacidade tecnológica em todos os componentes: capital humano com o conhecimento prévio sendo complementado por conceitos *QbD*, práticas e procedimentos cientificamente embasados, base de dados consistentes, equipamentos dimensionados aos processos projetados no *design space*, produtos alçados à um elevado patamar de qualidade.

HERWIG, GARCIA-APONTE, GOLABGIR *et al.* (2015) descreveram as fontes que compõe o repositório de conhecimento no paradigma *QbD*, conforme TABELA 17:

TABELA 17: FONTES DE CONHECIMENTO NO PARADIGMA *QbD*

FONTE	DEFINIÇÃO	EXEMPLOS
Conhecimento prévio (domínio público ou internamente documentado)	Inclui princípios biológicos, químicos, microbiológicos, e de engenharia; literatura técnica, experiência de manufatura e informação de desenvolvimentos prévios de produtos similares. Baseado em conhecimento prévio, gestão de risco à qualidade pode ser usado para priorizar estudos adicionais durante o ciclo de vida.	Artigos de pesquisa, patentes, manuais de instrumentos, guias, procedimentos operacionais, bases de dados biológicos, plataformas de manufatura
Estudos de desenvolvimento farmacêutico e inovação	Soa oriundos da aplicação de abordagens científicas para entender as propriedades físico-químicas, biológicas e microbiológicas para produtos ou processos pretendidos. Identificação e priorização de parâmetros crítico, com impacto na qualidade. Todo conhecimento gerado nesta fase é importante, inclusive experimentos com resultado inesperados.	Relatórios de desenvolvimento e da pesquisa, caderno de laboratório
Atividades de transferência de tecnologia e validação	Ganho pela transferência de conhecimento do produto e processo entre o desenvolvimento e manufatura, ou de um site de para outro. Isso inclui o estabelecimento do processo de manufatura, estratégia de controle, validação de processo e melhoria contínua.	Relatórios de transferência de tecnologia, de validação, de <i>scale-up</i> , plataformas de produção
Experiência de manufatura (tácito) e gestão da mudança	Conhecimento da rotina da manufatura, incluindo todas as ações desempenhadas para garantir a qualidade do produto, adequado desempenho de processo, controles apropriados, e oportunidades de melhoria são identificadas e avaliadas, considerando eventos e desvios que ocorram na manufatura. Atividades de gestão de mudança	Relatórios de controle e garantia da qualidade, balanço de massa, dados de matéria prima, rendimento, registros do lote, registros de fluxo de trabalho e turnos, fluxograma de processos,

	são o pilar para esse tipo de conhecimento, definindo como alterações pós registro, dentro do <i>design space</i> vão ser geridas no sentido da melhoria contínua	plataformas de manufatura.
--	---	----------------------------

FONTE: HERWIG, GARCIA-APONTE, GOLABGIR *et al.* (2015)

O inventário total dos conhecimentos adquiridos, representado por um indicador de conhecimento, aumenta progressivamente ao longo do tempo de desenvolvimento, ampliando a demanda e a necessidade de abordagens de gestão do conhecimento (*knowledge management /KM*) (FIGURA 32). O início de cada uma das tarefas relacionadas ao *QbD* exige a identificação e gestão do conhecimento prévio existente. Conhecimentos adquiridos nos estudos de desenvolvimento em curso suplementam o conhecimento prévio existente, de tal forma que as tarefas *QbD* podem ser cumpridas.

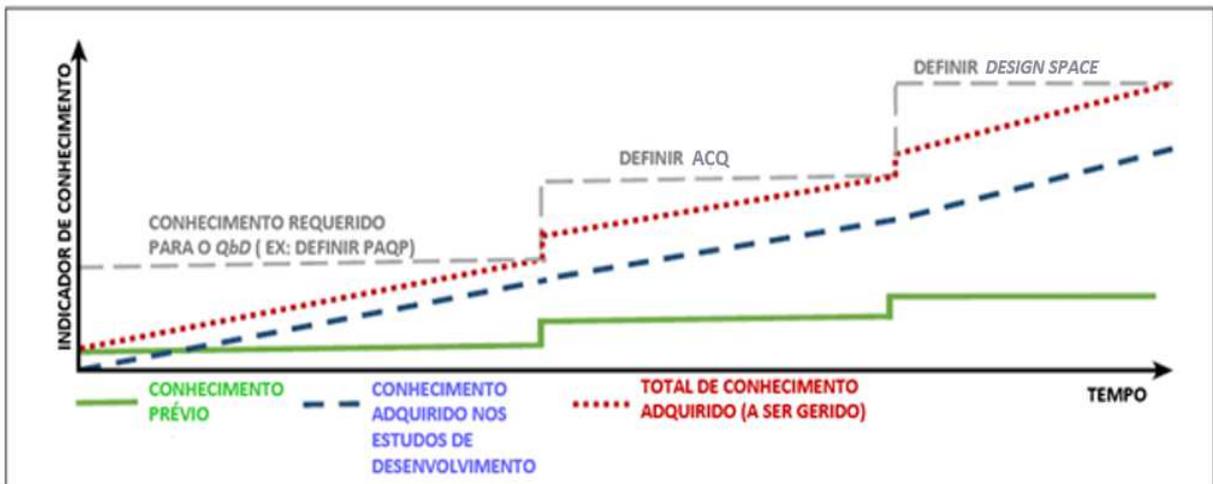


FIGURA 32: GESTÃO DO CONHECIMENTO NO ENFOQUE *QbD*
 FONTE: HERWIG, GARCIA-APONTE, GOLABGIR *et al.* (2015)

Vale ressaltar que projeto de processo baseado em conhecimento prévio dos atributos críticos de qualidade (ACQs) permite transferências de escala ou entre *sites* de manufatura de maneira mais fácil e robusta. Digno de destaque é que, como um resultado do desenvolvimento baseado no *QbD*, a estratégia de controle fica mais dinâmica e possibilita a execução do processo de maneira diferente, dentro do *design space*, para lidar com a variabilidade das características do material de entrada, com o saldo de alta consistência na qualidade do produto. Adicionalmente, graças a uma maior compreensão de processo e do produto, o gerenciamento de ciclo de vida é mais fácil e de recursos menos intensivos e aceita a melhoria contínua. Por último, dado o papel

proeminente da avaliação e gestão dos riscos na abordagem *QbD*, a probabilidade de que questões de alto risco escapem à atenção e resultem em desvios é substancialmente reduzida (HERWIG, GARCIA-APONTE, GOLABGIR *et al.*, 2015).

4.2.7. IMPLANTAÇÃO DO *QbD*

No modelo *QbD*, o conhecimento prévio e tácito são ativos valorizados como insumo para o início do processo. Desse modo, faz sentido pensar que os recursos humanos que atuam no *framework* tradicional, devam ser motivados a abolir velhas práticas e atividades sem valor agregado, sensibilizados para novos paradigmas e então capacitados nas ferramentas e filosofia do *QbD*, sem abdicar de seu repertório de conhecimentos. KUMAR & GUPTA (2015), indicam um plano de sete passos para preparar o terreno para o *QbD*:

1. Contratar um especialista em *QbD* independente;
2. Auditar sua organização e seus processo com o expert para a condução de uma análise de gaps;
3. Promover um workshop sobre *QbD* com todo o seu pessoal;
4. Revisar o relatório e recomendações do especialista;
5. Esboçar um plano de implementação, com cronogramas e custos estimados;
6. Alocar recursos (ou contratar);
7. Manter o perito como consultor.

O Guia para o Desenvolvimento Farmacêutico – ICHQ8 (R2) define o *QbD* como “uma abordagem sistemática para o desenvolvimento, que começa com objetivos pré-definidos e destaca entendimento de produtos e processos, com base em uma sólida base científica e gestão de risco à qualidade” – e estabelece os passos para a sua implementação:

- a) O processo *QbD* é iniciado com a identificação do perfil alvo de qualidade do produto PAQPs (Perfil alvo de qualidade do produto), que determina sua utilização, segurança e eficácia e consiste em determinar a dosagem, via de administração, características farmacocinéticas, biodisponibilidade, atividade biológica, estabilidade, as propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas, e as instruções de uso que sejam adequadas para a finalidade especificada no processo do produto. Essas definições serão usadas pelos formuladores e engenheiros de processo para atender aspectos de segurança e eficácia clínica durante o desenvolvimento do produto. Pressupõe-se algum conhecimento prévio sobre a droga, potenciais

excipientes e operações. A avaliação de risco deverá ser realizada para priorizar os *gaps* de conhecimento identificados, a fim de maximizar a oportunidade de aprendizado advindo deste processo.

- b) Em seguida devem ser identificados os atributos críticos de qualidade ACQs, que podem ser descritos como as propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que devem ser controladas direta ou indiretamente para assegurar o perfil de qualidade proposto.
- c) Projetar a formulação e o processamento final da manufatura considerando os atributos críticos previamente mapeados;
- d) Identificar os parâmetros críticos de processo PCPs e atributos de *input* (matéria prima) que devem ser controlados para que o produto final tenha os parâmetros críticos em conformidade. Use avaliação de riscos para priorizar parâmetros de processo e atributos do material para verificação experimental. Combine conhecimento prévio com planejamento de experimentos para estabelecer o *design space* ou outra evidência do entendimento do processo;
- e) Estabelecer uma estratégia de controle para o processo inteiro, que pode incluir controle de material de *input*, controle e monitoramento de processo, *design space* individual ou para múltiplas operações e/ou testes em produto final. A estratégia de controle deve abranger alterações previstas na escala e podem ser direcionadas pela avaliação de risco.
- f) Continuamente monitorar e atualizar o processo para assegurar qualidade consistente.

CHAROO, SHAMSHER, ZIDAN, *et al* (2012), localizam e explicitam a importância da gestão do risco para essa abordagem (FIGURA 33).

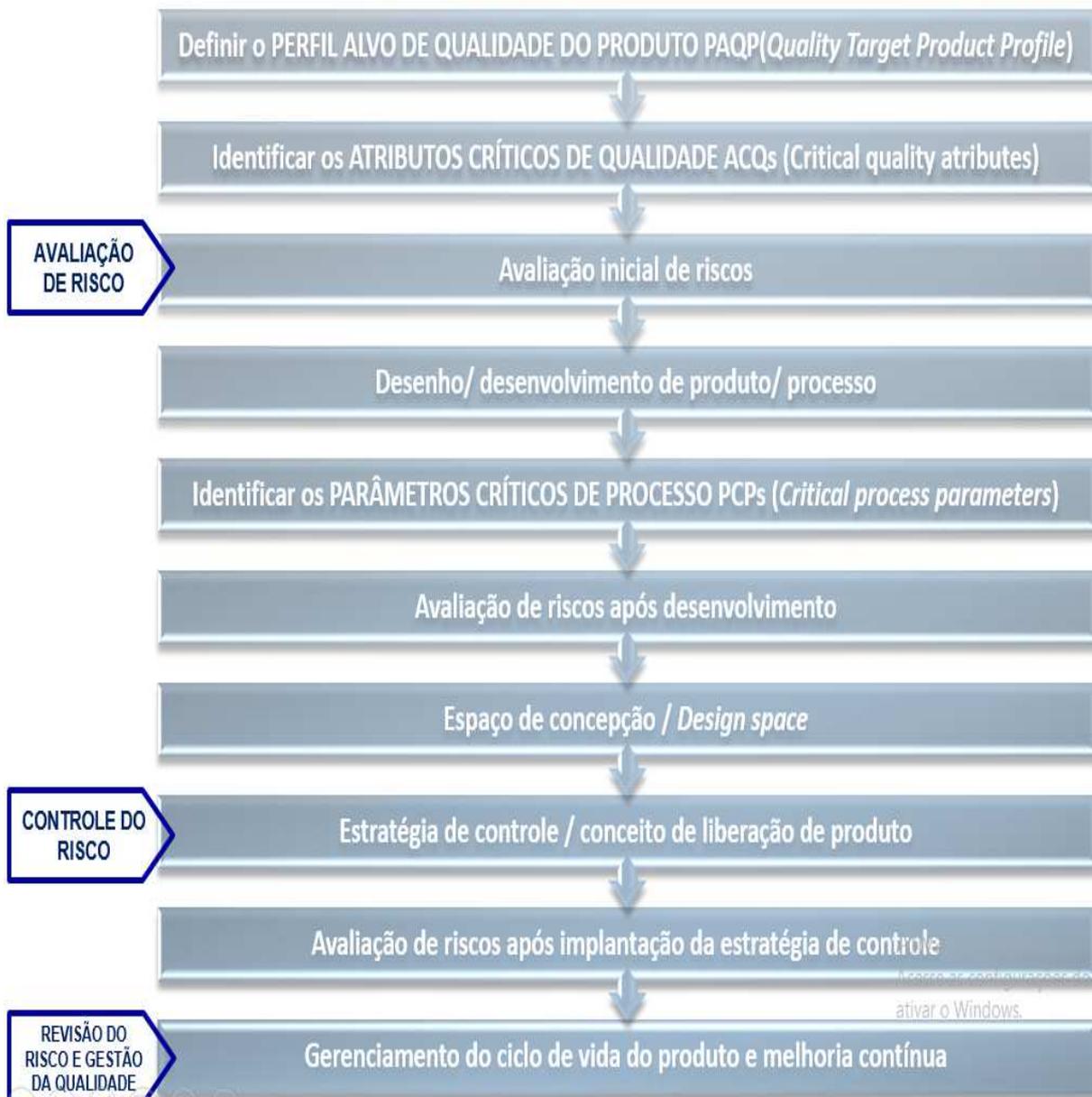


FIGURA 33: ETAPAS DO QbD, INTEGRANDO GESTÃO DE RISCO E GESTÃO DA QUALIDADE
FONTE: ADAPTADO CHAROO, SHAMSHER, ZIDAN, et al. (2012), ZHANG & MAO (2016)

Para PATEL, PARMAR, PATEL (2013), a classificação de parâmetros de processo pode ser definida conforme seu impacto no perfil alvo de qualidade do produto e nas possíveis interações entre os parâmetros, conforme a TABELA 18.

TABELA 18: CLASSIFICAÇÃO DE PARAMETROS DE PROCESSO

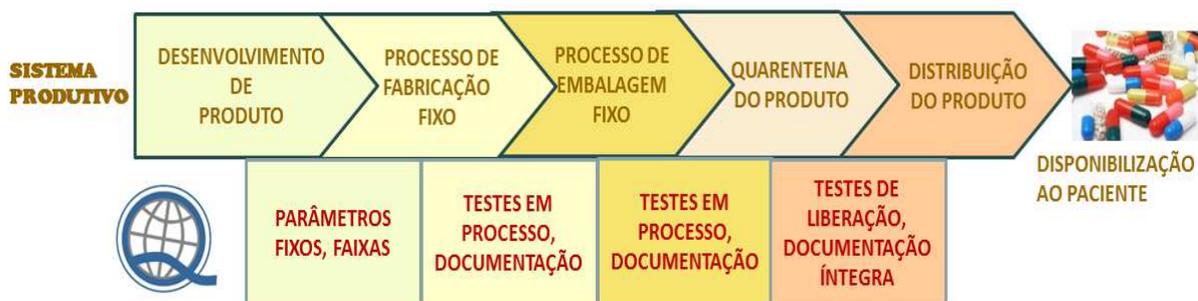
TIPO DE PARÂMETRO	DEFINIÇÃO	SENSIBILIDADE
Parâmetro de processo não crítico	Não crítico	Sem impacto no perfil de qualidade alvo do produto observado ou predito na faixa de amplitude aceitável de operação
		Sem interações com outros parâmetros
Parâmetro de processo não classificado	Criticidade desconhecida	Não estabelecido.
		O default na ausência de desenvolvimento farmacêutico
Parâmetro de processo crítico	Crítico (necessário controle para garantir a qualidade)	Falhas no perfil de qualidade alvo do produto (TPQP) observado ou predito na faixa de amplitude aceitável de operação
		Interações com outros parâmetros.

FONTE: PATEL, PARMAR, PATEL (2013)

O *QbD* tem como proposição adicionar valor à estratégia global de controle do processo e do produto, mas suas vantagens vão além: incluem opções de validação, facilitação no controle de mudanças e variações pós licenciamento, e acima de tudo, uma confiança no âmbito regulatório (DENNETT, 2014)

ESTRATÉGIA DE CONTROLE E O CICLO DE VIDA DO PRODUTO

A estratégia de controle está relacionada com o nível de entendimento do processo em um dado momento e evolui conforme experiência em produção aumenta. As medidas originalmente especificadas, controles ou modelos podem ser modificados ou mesmo removidos, ou a necessidade de controles adicionais pode ser identificada, trazendo dinamismo ao sistema. Essa dinâmica pode configurar o sistema produtivo e a qualidade que o suporta de maneira mais ágil, reduzindo o tempo para o produto ser disponibilizado ao mercado (FIGURA 34).



AS IS: Tradicional Sistema de Suprimento Farmacêutico



TO BE: Sistema de Suprimento Farmacêutico QbD

FIGURA 34: REDUZINDO *TIME TO MARKET*

FONTE: BLACKBURN, 2011

Outras versões para a estratégia de controle podem estar relacionadas com a melhoria contínua, por exemplo, a introdução de um melhor analisador ou controle de tecnologia. Revisões periódicas de avaliações de risco deverão ser conduzidas para determinar a adequação da estratégia de controle baseada no histórico da fabricação do produto (PATEL, PARMAR, PATEL, 2013).

Uma estratégia de controle consistente e preditiva incorre em benefícios da redução de rejeições de material e falhas de lote de fabricação e a redução dos três “r” – reprocesso, retrabalho, recolhimento; portanto sua implementação deve ser buscada. Uma estratégia de controle pode incluir, mas não estar limitada ao seguinte:

- Controle dos atributos do material de entrada (por exemplo, substância ativa, excipientes, material de embalagem primária) com base no entendimento do seu impacto sobre processo ou qualidade dos produtos;
- Especificações do produto;
- Controles de operações unitárias que têm um impacto sobre o processamento (por exemplo, o impacto da secagem sobre a degradação do produto ou o tamanho de partícula do granulado na dissolução);

- Testes de liberação em processo ou em tempo real em vez de um ensaio do produto final (ex. medição e controle de ACQs durante o processamento);
- Um programa de monitoramento (por exemplo, testes de produto final completo em intervalos regulares) para verificação de modelo preditivo multivariado (ICH, 2009).

Na proposição da estratégia de controle, deve ser garantida a operação nominal do processo dentro do *design space*, salvaguardando incertezas e evitando operar junto a condições limite, onde é possível a ocorrência de desvios de qualidade.

4.2.8. DESIGN SPACE

O ICH (2009) Q8 (R2), define o *design space* como uma combinação e interação multidimensional de variáveis de entrada e parâmetros de processo que tenham demonstrado assegurar a qualidade.

Por intermédio da relação entre as entradas de processo (atributos dos materiais e parâmetros do processo) e os atributos críticos de qualidade, pode ser determinado o *design space*, empregando técnicas estatísticas de Planejamento de Experimentos (*DoE – design of experiments*) que permitem limitar o número de experimentos necessários para determinar o *design space*.

O *design space* é dinâmico e começa junto com o conceito da droga e continua a evoluir ao longo de todo o processo do ciclo de vida. No momento da comercialização do produto inicial, o *design space* pode ser considerado a melhor representação da compreensão global do processo no momento. Ele continua a evoluir, não por falta de esforço do desenvolvimento inicial, mas novos conhecimentos e informação adicional continuam a ser gerados durante todo o ciclo de vida do produto e são um elemento-chave de programas de melhoria contínua (LEPORE & SPAVINS, 2008)

O *design space* é específico para uma operação unitária ou um processo de manufatura individual, onde se define os parâmetros operacionais do processo (como teor de umidade) que são conhecidos por afetar a qualidade. Ele pode também ser pensado como o vínculo entre ACQs e PCPs. (AKSU & MESUT, 2015). O *design space* define a relação entre atributos de qualidade críticos ACQs e PCPs, e identifica faixas de operação aceitáveis para PCPs. Esta é a região onde o produto aceitável pode ser produzido. A amplitude de operação normal é um subconjunto do *design space* em que a manufatura de rotina é geralmente realizada. Finalmente, a estratégia de controle garante que a operação do processo é mantida dentro do *design space*. Ele destina-se

a impedir a operação em regiões do conhecimento limitado do processo ou que são conhecidos por causar falhas do produto (GARCIA, COOK, NOSA, 2008).

O ESPAÇO DE CONHECIMENTO (*knowledge space*) pode ser definido como uma síntese de todo o conhecimento obtido durante o processo de desenvolvimento do produto, onde há uma ampliada compreensão do impacto (e interações) das variáveis de entrada, materiais, processo, ambiente sobre os ACQs do produto. Ele inclui informações sobre atributos críticos e não críticos e parâmetros de processo. O espaço de conhecimento contém o *design space* e as amplitudes de operação, bem como áreas onde um produto ali produzido seria considerado de qualidade insatisfatório. O espaço do conhecimento contém informações apenas sobre as regiões que foram investigadas, e além de suas fronteiras, o espaço é considerado inexplorado (GARCIA, COOK, NOSA, 2008). (FIGURA 35).

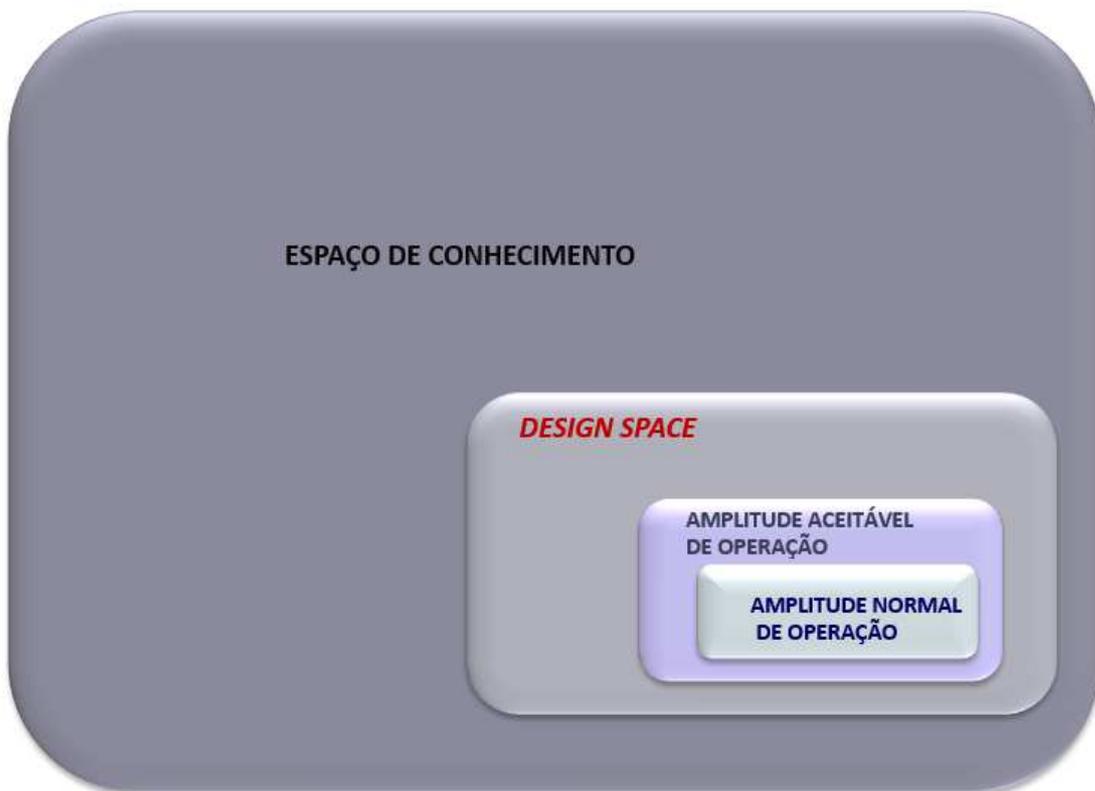


FIGURA 35: ESPAÇO DE CONHECIMENTO
FONTE: ADAPTADO DE BLACKBURN, 2011

No *design space*, duas faixas de valores são estabelecidas:

- **AMPLITUDE NORMAL DE OPERAÇÃO**, entendida como uma faixa dentro da amplitude aceitável comprovada, especificada nas instruções de produção como a faixa de valores na qual os parâmetros de processo estão controlados, enquanto o

material resultante da operação unitária ou o produto acabado ficam dentro dos critérios definidos pelos ACQs.

- **AMPLITUDE ACEITÁVEL COMPROVADA:** é a amplitude característica de um parâmetro de processo cujas operações dentro dessa faixa de valores, mantidos constantes os outros parâmetros, irão resultar em produtos de qualidade (AKSU & MESUT, 2015 e ICH, 2009).

A FIGURA 36 ilustra a definição do *design space*. Uma vez concebido o processo produtivo, devem ser empregadas ferramentas da gestão de riscos, a fim de ranquear a criticidade dos mesmos. O conhecimento oriundo da gestão do risco à qualidade fortalece o processo e possibilita atentar para variáveis críticas. A metodologia do *DoE* deve ser aplicada às variáveis de entrada (fatores do processo, como tempo, temperatura, etc), de modo a determinar a amplitude de operação para cada fator, e suas interações com os demais fatores. O *output* será a amplitude de operação em que esse conjunto de fatores combinados em interação multidimensional produzirá um item em que a qualidade projetada será sempre alcançada.

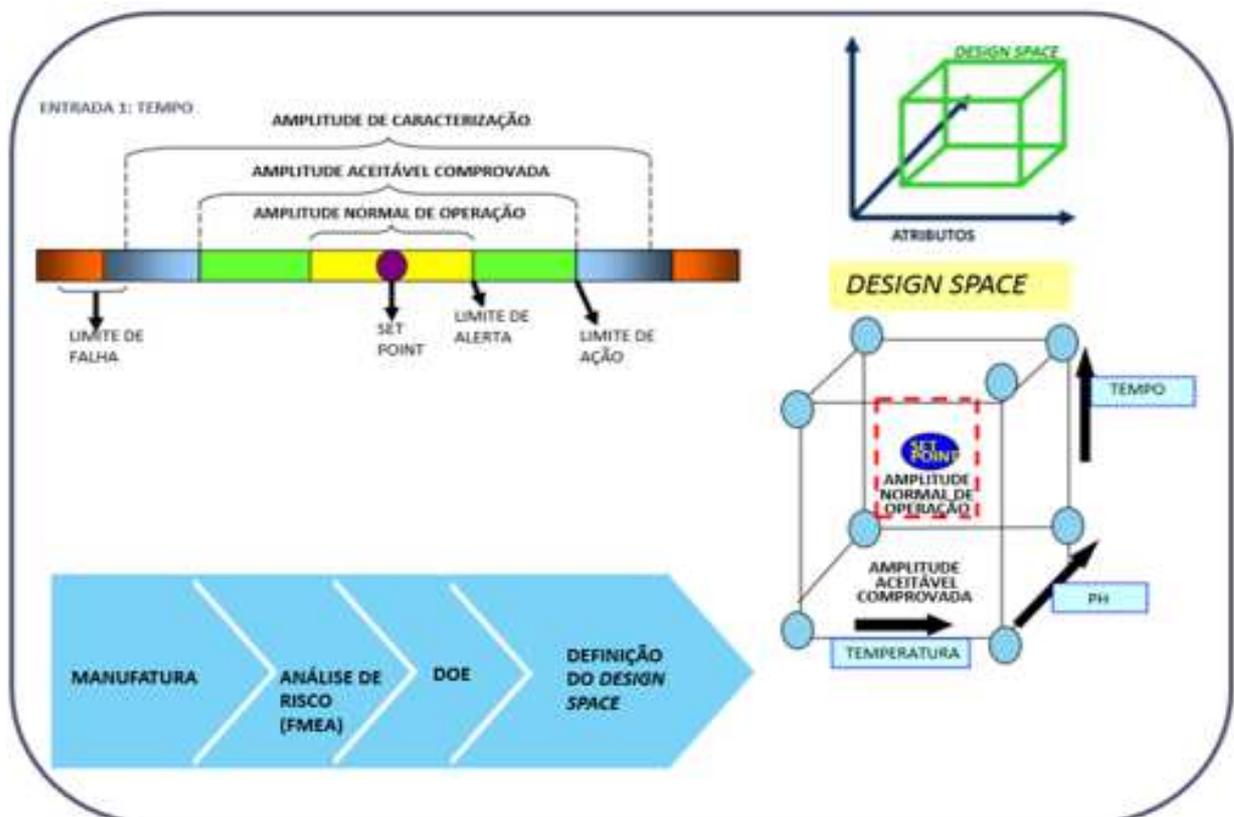


FIGURA 36: DEFINIÇÃO DO *DESIGN SPACE*
 FONTE: RATHORE & WINKLE, 2009

Segundo OHAGE, IVERSON, KRUMMEN, *et al.* (2016), a resultante do conhecimento dos parâmetros críticos e da experiência do processo podem se traduzir no estabelecimento de operações que estejam sempre dentro dos limites de alerta (FIGURA 37).

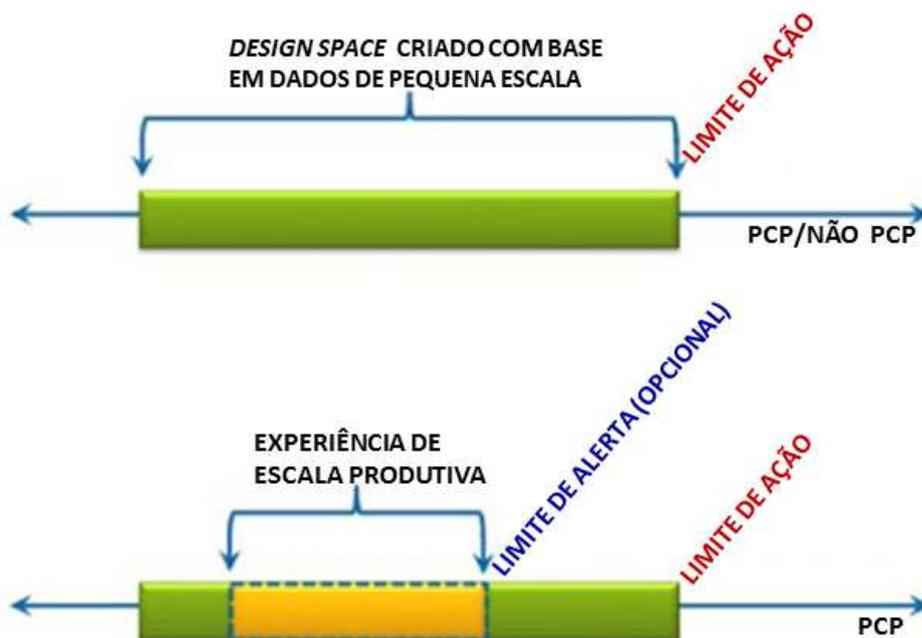


FIGURA 37: LIMITE DE ALERTA COMO RESULTANTE DA EXPERIÊNCIA NA ESCALA PRODUTIVA
FONTE: OHAGE, IVERSON, KRUMMEN, *et al.*, 2016.

4.2.9. GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE

A manufatura e uso de um produto, incluindo os seus componentes, implicam necessariamente certo grau de risco. Inúmeros problemas podem emergir em qualquer parte do ciclo de vida do produto, desde o início da manufatura propriamente dita, que compreende a aquisição de matéria-prima, englobando a fabricação, a armazenagem, as operações de transporte até o uso pelo consumidor final. No segmento farmacêutico, tal possibilidade é particularmente crítica, pois alguns eventos inesperados podem ocasionar impactos deletérios no desempenho do produto, comprometendo sua eficácia ou segurança. Assim sendo, desvios de qualidade do produto podem ocasionar, além de prejuízos financeiros ou desgastes de marca ou reputação da empresa, danos ao paciente, representando, conseqüentemente, um problema de saúde pública.

O risco para a qualidade é apenas um componente do risco global. É importante entender que a qualidade do produto deve ser mantida durante todo o ciclo de vida do produto, de modo a que as características que são relevantes para a qualidade do produto, bem como seu desempenho clínico, permaneçam consistentes com as que são utilizadas nos estudos clínicos.

O gerenciamento de riscos à qualidade (GRQ) pode desempenhar um inestimável papel como componente do sistema da qualidade na indústria farmacêutica, dado que oferece ferramentas para identificação e controle de potenciais problemas derivados do processo produtivo, ou mesmo prévios, oriundos da fase de desenvolvimento do produto. Trata-se de um processo sistemático para avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade de um medicamento ao longo de seu ciclo de vida, desde o desenvolvimento incipiente, perpassando sua comercialização, incluindo a descontinuidade do produto (ICH, 2005).

Na abordagem de riscos à qualidade, o manual do *ICH* é o Q9–, *Quality Risk Management*, cuja proposta é prover orientações sobre os princípios e algumas ferramentas de QRM aplicáveis a todo ciclo de vida do produto. A estimativa dos riscos para a qualidade deve basear-se no conhecimento científico e estar fundamentalmente ligada à proteção do paciente. As etapas contidas no GRQ são apresentadas na FIGURA 38, adaptada do modelo *ICH* Q9.

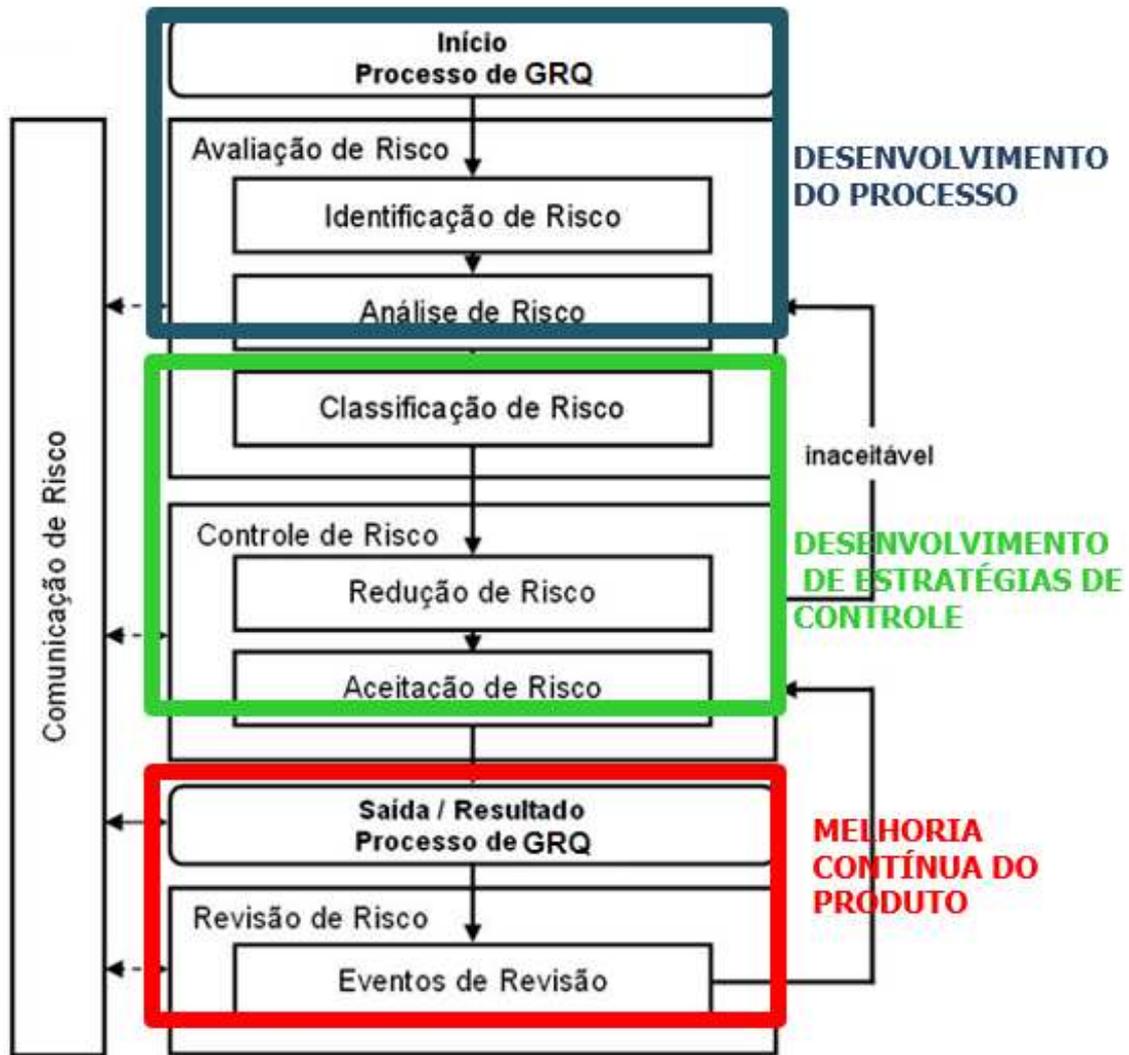


FIGURA 38: MODELO DE PROCESSO DE GERENCIAMENTO DE RISCOS À QUALIDADE
 FONTE: ICH Q9, 2005

A GRQ deve incluir processos sistemáticos concebidos para coordenar, facilitar e aprimorar a tomada de decisões baseada em ciência, no que se refere ao risco.

A definição dos critérios de risco deve ser estabelecida, visando avaliar sua significância. É conveniente que os critérios reflitam os valores, objetivos e recursos da organização. Alguns critérios podem ser impostos por, ou derivados de requisitos legais e regulatórios e outros requisitos que a organização subscreva. Devem também ser compatíveis com a política de gestão de riscos da organização, definidos no início de qualquer processo de gestão de riscos e analisados criticamente, em *loop* contínuo.

Dentre os fatores a serem considerados ao definir os critérios de risco, os seguintes aspectos deverão estar presentes, segundo a ABNT (2009):

- A natureza e os tipos de causas e de consequências que podem ocorrer e como elas serão medidas;

- Como a probabilidade será definida;
- A evolução no tempo da probabilidade e/ou consequência (s);
- Como o nível de risco deve ser determinado;
- Os pontos de vista das partes interessadas;
- O nível em que o risco se torna aceitável ou tolerável;
- Se convém que combinações de múltiplos riscos sejam levadas em consideração e, em caso afirmativo, e
- Como e quais combinações convém que sejam consideradas.

Uma vez que os critérios tenham sido estabelecidos, as possíveis etapas utilizadas para iniciar e estabelecer um plano de processo de gestão dos riscos de qualidade pode incluir (ICH, 2005).

- Definição do problema e/ou questão do risco, incluindo pressupostos pertinentes que identifiquem o potencial de risco;
- Coleta de informações e/ou dados de fundo sobre o potencial perigo, dano ou impacto na saúde humana relevante para a avaliação de riscos;
- Identificação de um líder e recursos necessários;
- Especificação de um cronograma, resultados tangíveis e um nível de tomada de decisões adequado para o processo de gestão dos riscos;

Ferramentas classicamente usadas em gestão da qualidade podem ser da mesma forma aplicáveis na estruturação dos dados no gerenciamento de risco, como por exemplo, fluxograma; lista de verificação; mapeamento de processo e diagrama de causa e efeito (diagrama de Ishikawa ou espinha de peixe). Tais instrumentos, utilizados isoladamente ou em conjunto, podem sistematizar inicialmente as informações, facilitando sua análise e comparação (ICH, 2005).

Com base no objetivo e no escopo da avaliação de risco, seleciona-se a ferramenta mais adequada para sua realização. Dentre as mais utilizadas na avaliação de risco, destacam-se na TABELA 19:

TABELA 19: FERRAMENTAS DA GESTÃO DE RISCOS E POTENCIAIS ÁREAS DE USO

FERRAMENTA	ÁREAS POTENCIAIS DE USO
FMEA – FAILURE MODE EFFECTS ANALYSIS	
<ul style="list-style-type: none"> • Pressupõe entendimento do processo do produto e, fornecendo uma avaliação de possíveis modos de falha de processos e seus prováveis efeitos sobre os resultados e/ou desempenho do produto; • Dado que modos de falha são estabelecidos, a redução de risco pode ser usada para eliminar, conter, reduzir ou controlar potenciais falhas; • Essa ferramenta decompõe processos complexos em passos de mais fácil gerenciamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Usada para priorizar os riscos e monitorar a eficácia das atividades de controle de riscos. • Pode ser aplicada aos equipamentos e instalações e pode ser usado para analisar a operação de fabrico e o seu efeito no produto ou processo.
FMECA – FAILURE MODE, EFFECTS AND CRITICALITY ANALYSIS	
<ul style="list-style-type: none"> • Equivale a um FMEA adicionado de uma investigação do grau de severidade das consequências, suas respectivas probabilidades de ocorrência, e a sua detectabilidade; • Pode identificar os locais onde ações preventivas adicionais seriam adequadas para minimizar os riscos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A saída de um FMECA é um “score” de risco relativo para cada modo de falha, que é utilizado para classificar os modos relacionados ao risco relativo.
FTA – FAULT TREE ANALYSIS	
<ul style="list-style-type: none"> • As falhas de funcionalidade de um produto ou processo podem ser evidenciadas na abordagem FTA • Esta ferramenta avalia sistema (ou subsistema) falhas uma de cada vez, mas pode combinar várias causas de fracasso, identificando as cadeias causais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser utilizada para estabelecer o caminho para a causa raiz da falha. Válida para investigar as queixas ou os desvios, a fim de compreender sua causa raiz e para garantir que as melhorias irão resolver completamente o problema e não conduzir a outros problemas
HACCP – HAZARD ANALYSIS AND CRITICAL CONTROL POINTS	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trata-se de uma abordagem estruturada que emprega técnicas e 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser utilizado para identificar e gerir os riscos associados a perigos

<p>princípios científicos para analisar, avaliar, prevenir e controlar os riscos, devido à concepção, desenvolvimento, produção e utilização dos produtos. É sistematizada em sete etapas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Realizar uma análise de riscos e identificar medidas preventivas para cada etapa do processo; 3. Determinar os pontos críticos de controle; 4. Estabelecer limites críticos; 5. Estabelecer um sistema para monitorar os pontos críticos de controle; 6. Estabelecer as ações corretivas a serem tomadas quando o monitoramento indicar que os pontos críticos de controle não estão em estado de controle; 7. Estabelecer sistema para verificar se o sistema HACCP é eficaz; 8. Estabelecer um sistema de manutenção de registros. 	<p>categorizados em três classes: físicos, químicos e biológicos;</p> <ul style="list-style-type: none"> • O instrumento é mais útil quando há um conhecimento abrangente sobre processo e produto para que seja possível embasar de forma adequada a identificação dos pontos críticos de controle.
HAZOP – HAZARD OPERABILITY ANALYSIS	
<ul style="list-style-type: none"> • É baseado em uma teoria que supõe que os riscos são causados por desvios do projeto ou das operações. • O brainstorming é uma técnica sistemática para identificar os perigos usando o chamado “guia de palavras” (não, mais, outros que não, parte da.) aplicadas a parâmetros relevantes (contaminação, temperatura) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicável aos processos produtivos, incluindo produção e formulação subcontratadas, fornecedores, equipamentos e instalações; • Tem sido utilizado principalmente na indústria farmacêutica para avaliar os riscos de segurança do processo.
PHA – PRELIMINARY HAZARD ANALYSIS	
<p>Ferramenta de análise, onde com base na experiência ou conhecimento prévio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser utilizado para o produto, processo e projeto das instalações.

<p>de um perigo ou falha. Visa prevenir situações ou eventos futuros que possam representar perigos, estimando a probabilidade de ocorrência para uma determinada atividade ou sistema. Consiste em:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na identificação das possibilidades que o evento de risco aconteça; • Na avaliação qualitativa do grau de possíveis lesões ou danos à saúde que possam resultar; • Em uma classificação relativa do perigo, usando uma combinação de gravidade e probabilidade de ocorrência; • Na identificação de eventuais medidas corretivas. 	<ul style="list-style-type: none"> • É mais comumente usado no início do desenvolvimento de um projeto, quando existe pouca informação sobre os detalhes do projeto ou os procedimentos operacionais.
---	--

FONTE: ICH (2005)

Dependendo do escopo podem ser utilizadas no GRQ ferramentas alternativas ou adaptadas, para atendimento da demanda.

A) PROCESSO DE AVALIAÇÃO DE RISCOS (ICH, 2005)

A1) Avaliação dos riscos

Diz respeito a identificar potenciais perigos, analisar e estimar os riscos associados à exposição a esses perigos. As avaliações dos riscos de qualidade iniciam por uma definição adequada da descrição do problema ou da questão do risco.

A2) Identificação do risco

É o emprego sistemático de informações para identificar perigos referentes à questão do risco ou exposição do problema. As informações podem incluir dados históricos, análise teórica, opiniões informadas e preocupações dos intervenientes.

A3) Análise do risco

É a estimativa do risco associada aos perigos identificados. É um processo qualitativo ou quantitativo de conexão da probabilidade de ocorrência e gravidade de danos. A ocorrência é definida em função de dados históricos, mas quando estes não

estão disponíveis, utiliza-se um valor estimado de probabilidade de ocorrência, com base no parecer de especialistas. Os valores arbitrados para ocorrência e severidade multiplicados geram o risco o nível de risco (NR).

Em algumas ferramentas de avaliação de riscos, a aptidão de detectar os desvios (detectabilidade) é mais um fato a ser considerado.

A classificação do risco compara o risco identificado e analisado com base em critérios de risco definidos.

A classificação de riscos é o processo de comparação dos valores de risco com os critérios de risco, a fim de determinar o nível do risco (alto, médio e baixo). Com base no nível estabelecido, é tomada a decisão de aceitar ou reduzir o risco.

B) PROCESSO DE CONTROLE DE RISCOS

Depois de realizadas as etapas de avaliação de riscos, executa-se a fase de controle de riscos que inclui a tomada de decisão de reduzir e/ou aceitar riscos. O objetivo deste controle é reduzir o risco para um nível aceitável. O esforço despendido no controle dos riscos deve ser proporcional à importância dos mesmos. Os responsáveis por decidir podem utilizar diferentes processos, incluindo análise benefício-custo, para entender o nível ideal do controle dos riscos.

B1) Redução dos riscos

Concerne a processos para atenuação e prevenção dos riscos de qualidade, quando estes excedem um nível especificado (aceitável). A redução consiste em diminuir o risco a um nível aceitável para a organização. Para tanto, são definidas ações que atuam na severidade ou na ocorrência do desvio. Ações que melhoram a detectabilidade dos riscos também devem ser consideradas. A implementação de medidas de redução dos riscos pode introduzir novos riscos no sistema ou aumentar a relevância de outros existentes. Por conseguinte, poderá ser adequado rever a avaliação dos riscos para identificar e avaliar eventuais alterações dos riscos após implementação de um processo de redução dos mesmos.

B2) Aceitação de riscos

Significa uma decisão formal de admissão dos riscos que se encontram dentro do nível tolerável. Para os riscos aceitos devem ser definidas recomendações a fim de promover a melhoria contínua dos processos. A aceitação dos riscos pode ser uma decisão formal de aceitar o risco residual, ou uma decisão passiva na qual os riscos residuais não são especificados. Para alguns tipos de danos, mesmo as melhores práticas de gestão dos riscos de qualidade podem não eliminar totalmente o risco.

Nestas circunstâncias, poderá ser acordado que foi aplicada uma estratégia adequada de gestão dos riscos de qualidade e que o risco de qualidade foi reduzido a um nível especificado (aceitável). Este nível aceitável (especificado) dependerá de inúmeros parâmetros e deve ser decidido caso a caso.

B3) Monitoramento de riscos

A gestão dos riscos deve ser parte integrante do processo de gestão de qualidade. Deve ser desenvolvido um mecanismo para analisar ou monitorizar eventos.

O proprietário do risco deve verificar periodicamente novas ocorrências dos riscos, identificados pela ferramenta utilizada na avaliação e emitida no Relatório de Avaliação de Riscos. O objetivo dessa verificação é a determinação de alterações dos riscos.

Caso a ação sugerida para mitigar o risco não tenha sido eficaz (caso não haja alteração) ou ocorra aumento da frequência, novas ações deverão ser definidas.

C) REVISÃO DE RISCOS

Os resultados do processo de gestão dos riscos devem ser analisados tendo em conta novos conhecimentos e experiência.

Depois de um processo de gestão de riscos de qualidade foi iniciado, o processo deve continuar a ser utilizado para eventos que podem afetar a qualidade original decisão de gestão de riscos, se estes eventos estão previstos (por exemplo, os resultados da avaliação do produto, inspeções, auditorias, controle de mudanças) ou não planejada (por exemplo, a principal causa de investigações de falhas, recordação). A frequência de qualquer revisão deve basear-se no nível de risco. Avaliação de risco pode incluir a reconsideração de decisões de aceitação de riscos

D) COMUNICAÇÃO DE RISCO

O compartilhamento da informação deve perpassar todo o processo, no GRQ entre os tomadores de decisão e demais partes envolvidas, e deve se dar em todos os estágios do processo. O nível de detalhamento da comunicação varia conforme o público-alvo, de modo a acompanhar as necessidades e expectativas dos envolvidos.

O resultado final, assim como cada etapa, deve ser apropriadamente documentado e comunicado. Na TABELA 20 são exemplificadas algumas das entradas e saídas que podem ser comunicadas em cada estágio do processo de GRQ.

TABELA 20: ENTRADAS E SAÍDAS DAS ETAPAS DO PROCESSO DE GRQ

ETAPA	ENTRADAS	SAÍDAS
Identificação de Risco	Fases do processo <i>Hard / soft data</i> Suposições Escopo	Perigos Riscos Mapa do processo Suposições
Análise de Risco	Escolha da ferramenta de análise Racional <i>Hard / soft data</i> Suposições Escopo	Pontuação de análise de risco Altos riscos que requerem ação imediata
Classificação de Risco	Nível tolerável de risco Racional Suposições	Riscos ranqueados / ponderados Decisões / suposições baseadas no ranqueamento
Redução / Aceitação de Risco	Recursos Processo para controle Capacidades Decisões Ações	Recursos Processo para controle Capacidades Decisões Ações Suposições / racional
Revisão de Risco	Novos perigos / riscos Novos dados Mudanças	Novos perigos / riscos Novas ações Mudanças

FONTE: BELART (2009)

4.2.10. PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTOS

O planejamento de experimentos pode ser entendido como um procedimento no qual alterações propositais são feitas nas variáveis de entrada de um processo ou sistema, de modo que se possam avaliar as possíveis alterações sofridas pela variável resposta, como também as razões dessas alterações (MONTGOMERY, 2009).

O planejamento de experimentos consiste em um experimento projetado, podendo ser um ensaio ou uma sequência de ensaios onde são aplicadas modificações

deliberadas ou estímulos nas variáveis de entrada (*inputs*) do processo ou sistema, de modo que seja possível observar e identificar seus efeitos nas respostas ou nas variáveis de saída (*outputs*). O processo ou sistema de transformação, representado na FIGURA 39 é sensível à ação combinada ou não de máquinas, métodos, pessoas e outros recursos que transformam o material de partida em produto acabado, com especificações estabelecidas.

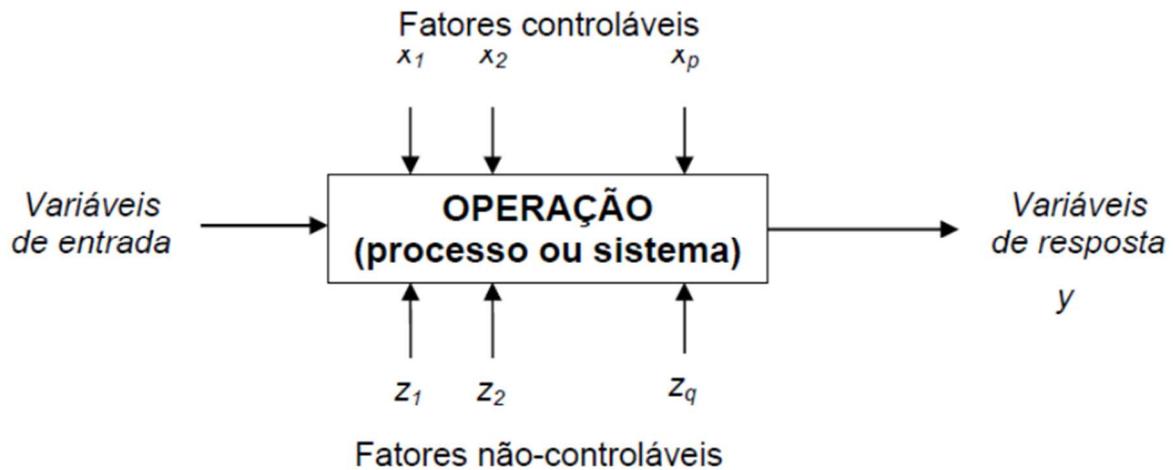


FIGURA 39: MODELO GENÉRICO DE UM PROCESSO OU SISTEMA
 FONTE: MONTGOMERY, 2009

Algumas das variáveis de processo (x_1 , x_2 , . . . , x_p) são controláveis, enquanto outras (z_1 , z_2 , . . . , z_q) são não são possíveis de controlar (também chamadas de ruídos). MONTGOMERY (2009) ressalta que os objetivos do experimento podem incluir:

- 1) Determinar quais são as variáveis críticas x para a variável de resposta y ;
- 2) Determinar os valores da variável crítica x para que a variável de resposta y se mantenha próxima ao valor nominal;
- 3) Determinar os valores da variável crítica x para que a variável de resposta y tenha mínima variabilidade;
- 4) Determinar os valores da variável crítica x para que os efeitos das variáveis incontroláveis z na variável de resposta y sejam minimizados.

5) Dessa forma, métodos de planejamento de experimentos podem ser utilizados tanto no desenvolvimento do processo ou no seu aprimoramento ou na solução de problemas do processo, para melhorar seu desempenho ou ainda para torná-lo robusto ou insensível às fontes externas de variabilidade. Um planejamento adequado permite a redução da variabilidade de resultados, de custos, de tempo dos processos, conformidade mais próxima da nominal e melhoria do rendimento.

CALADO & MONTGOMERY (2005) destacam que entre as aplicações do planejamento de experimentos podemos encontrar:

- 1) Avaliação e comparação de configurações básicas de projeto;
- 2) Avaliação de diferentes materiais;
- 3) Seleção de parâmetros de projeto;
- 4) Determinação de parâmetros de projeto que melhorem o desempenho de produtos.
- 5) Obtenção de produtos que sejam mais fáceis de fabricar, que sejam projetados, desenvolvidos e produzidos em menos tempo, que tenham melhor desempenho e confiabilidade que os produzidos pelos competidores.

O planejamento de experimento possui como principais benefícios, segundo UNTERLEIDER (2006) e BONDUELLE (2000):

- Redução do tempo de desenvolvimento do produto;
- Amparo na busca do melhor projeto de processo, assegurando a qualidade final do produto;
- Aumento da satisfação do consumidor com o produto;
- Redução do número de variáveis do produto e do processo;
- Suporte na descoberta de ajustes das variáveis de processo com maior influência na saída do processo;
- Redução de custos de desenvolvimento de produtos e processos;
- Diminuição da sensibilidade do produto e do processo com relação às variações de fabricação e às variações ambientais;
- Auxílio na determinação do ajuste do fator ótimo para a melhor performance do processo;
- Apoio no desenvolvimento de novos processos e tecnologias de fabricação;
- Melhoria da produtividade do processo, a confiabilidade do produto e a capacidade do processo.
- Diminuição do número de ensaios;
- Estudo de um número considerável de fatores;
- Detecção das interações entre os fatores;
- Detecção dos níveis ótimos
- Melhoria da precisão dos resultados;
- Otimização dos resultados.

As experiências devem ser realizadas sequencialmente. A primeira delas, chamada experimento exploratório ou de peneiramento “*screening*”, é usada para

determinar que variáveis são importantes (variáveis críticas). Os experimentos subsequentes são usados para definir os níveis das variáveis críticas identificadas anteriormente, que resultam em um melhor desempenho do processo (CALADO & MONTGOMERY, 2003).

Segundo CALADO & MONTGOMERY (2003), o planejamento permite obter um modelo matemático apropriado para descrever um certo fenômeno, usando o mínimo possível de experimentos. O planejamento experimental permite eficiência e economia no processo experimental e o uso de métodos estatísticos na análise dos dados resulta em objetividade científica nas conclusões.

MONTGOMERY (2009) estabelece as diretrizes para o planejamento de experimentos, resumidos em sete passos:

1. Reconhecimento e relato do problema – um *brainstorm*, envolvendo as partes envolvidas no processo a ser estudado (engenharia, qualidade, *marketing*, cliente, gestor, operação) pode contribuir para a definição do problema e sua solução;
2. Escolha dos fatores e níveis¹¹ – as variáveis de entrada correspondem aos fatores ou causas do processo, enquanto a variável resposta corresponde ao efeito desse processo. Os fatores podem ser divididos em níveis que correspondem às faixas de valores das variáveis de controle. Por exemplo, se o fator estudado for temperatura, os níveis podem ser 100°, 120° e 140°C, ou seja, três níveis de verificação;
3. Seleção da variável-resposta – certificar-se de que a variável resposta fornece informação útil sobre o processo em estudo;
4. Seleção do planejamento experimental – envolve considerar o tamanho da amostra, as sequências das corridas (aleatoriedade), o número de réplicas, as restrições dos experimentos e as possíveis interações que possam vir a ocorrer entre os fatores que estão sendo avaliados;
5. Realização do experimento – de vital importância que haja o monitoramento do processo pela equipe ou por um supervisor, para assegurar que não ocorram erros neste estágio, que acabariam por invalidar o experimento;

¹¹ Fatores ou Tratamentos: são as variáveis de controle ou entrada.
Níveis: correspondem às faixas de valores das variáveis de controle
Variável resposta: parâmetro de saída, resultante de uma variação nas variáveis de entrada.

6. Análise dos dados – uso da estatística desempenha um papel central na interpretação dos resultados, contribuindo para que as conclusões sejam objetivas, e não opiniões ou sentimentos. A análise dos resíduos e a verificação da validade do modelo são igualmente importantes;
7. Conclusões e recomendações – os dados avaliados podem subsidiar um plano de ação

Três princípios fundamentam um planejamento de experimentos: replicação, aleatoriedade e blocagem. A realização de experimentos com réplicas possibilita a obtenção do erro experimental (a estimativa desse erro é básica para avaliar se as diferenças encontradas nos dados apresentam significância estatística) e bem como a obtenção de uma estimativa mais precisa do fator em estudo (no caso da média ser usada para estimar o efeito de um fator no experimento).

A aleatoriedade tem o objetivo de eliminar tendências dos experimentos, garantindo a distribuição equânime de todos os fatores não considerados, distribuindo os erros no conjunto. A blocagem visa de aumentar a precisão de um experimento, por meio da comparação entre condições de interesse dentro de um mesmo bloco.

A blocagem é usada, por exemplo, quando uma determinada medida experimental é realizada por dois operadores distintos, possibilitando uma potencial heterogeneidade nos dados.

O planejamento de experimentos pode ser classificado pelo número de fatores experimentais a serem investigados, pela estrutura do delineamento (blocagem, aninhado, superfície de resposta), e pelo tipo de informação às quais o experimento se destina. A TABELA 21 apresenta os principais modelos de planejamento de experimentos relativos a esses critérios de classificação

TABELA 21: CLASSIFICAÇÃO DE PLANEJAMENTOS DE EXPERIMENTOS

COMPLETAMENTE ALEATÓRIO COM UM ÚNICO FATOR	
Tipo de aplicação	Aplicável quando somente um fator experimental está sendo estudado
Estrutura	Básica: um fator é pesquisado distribuindo-se aleatoriamente unidades experimentais para os tratamentos (níveis do fator). Blocagem: nenhuma.
Informações adicionais	Estimativa e comparação dos efeitos do tratamento; estimativa da variância.
FATORIAL	

Tipo de aplicação	Aplicável quando diversos fatores estão sendo estudados em dois ou mais níveis, e a interação dos fatores pode ser importante.
Estrutura	Básica: diversos fatores são pesquisados em vários níveis, realizando-se todas as combinações de fatores e níveis. Blocagem: nenhuma.
Informações adicionais	Estimativa e comparação dos efeitos de diversos fatores; estimativa dos possíveis efeitos de interação; estimativa de variância.
FATORIAL COM BLOCAGEM	
Tipo de aplicação	Aplicável quando o número de experimentos necessários para o fatorial é muito grande para ser executado em condições homogêneas.
Estrutura	Básica: conjunto completo de combinações de fatores e níveis, divididos em subgrupos de forma que as interações de ordem superior são igualadas a blocos. Cada subgrupo constitui um bloco, e todos os blocos são utilizados. Blocagem: os blocos são normalmente unidades de espaço ou tempo. As estimativas de determinadas interações são sacrificadas para que se possa obter a blocagem.
Informações adicionais	Idem ao fatorial, com exceção do fato de que as determinadas interações de ordem superior não podem ser estimadas.
FATORIAL FRACIONADO	
Tipo de aplicação	Aplicável quando há muitos fatores e níveis, sendo impraticável a utilização de todos os fatores
Estrutura	Básica: diversos fatores são pesquisados em diversos níveis, mas somente um subgrupo do fatorial completo é utilizado. Blocagem: às vezes possível.
Informações adicionais	Estimativa e comparação dos efeitos de diversos fatores; estimativa de determinados efeitos de interação (alguns não estimáveis); determinados delineamentos fatoriais fracionários pequenos podem não fornecer informações suficientes para a estimativa da variância.
ALEATÓRIO COM BLOCAGEM	
Tipo de aplicação	Aplicável quando um fator está sendo estruturado e o material ou meio experimental pode ser dividido em blocos ou em grupos homogêneos.
Estrutura	Básica: cada tratamento ou nível do fator é utilizado em cada bloco. Blocagem: normalmente relacionado somente a uma variável.
Informações adicionais	Estimativa e comparação dos efeitos dos tratamentos livres dos efeitos de blocagem; estimativa dos efeitos de blocagem; estimativa da variância.
INCOMPLETO BALANCEADO COM BLOCAGEM	
Tipo de aplicação	Aplicável quando todos os tratamentos não podem ser acomodados num mesmo bloco.

Estrutura	Básica: são feitas designações prescritas dos tratamentos para os blocos. Cada par de tratamento aparece no mínimo uma vez no experimento, mas cada lote contém somente um subgrupo de pares.
Informações adicionais	O mesmo que o delineamento com blocagem aleatória, onde todos os efeitos são estimados com igual precisão, e as médias ajustadas para os blocos.
INCOMPLETO PARCIALMENTE BALANCEADO COM BLOCAGEM	
Tipo de aplicação	Aplicável caso um bloco incompleto exige um número maior de blocos do que o praticável.
Estrutura	Básica: designações prescritas de tratamentos para os lotes
Informações adicionais	Idem ao delineamento aleatório com blocagem, mas os tratamentos não são estimados com a mesma precisão.
QUADRADO LATINO	
Tipo de aplicação	Aplicável quando um fator primário está sendo pesquisado e os resultados podem ser afetados por duas outras variáveis experimentais ou por duas fontes de não homogeneidade. Pressupõe-se a inexistência de interações.
Estrutura	Básica: dois agrupamentos cruzados de unidades experimentais são efetuados, correspondendo às colunas e linhas de um quadrado. Cada tratamento ocorre uma vez em cada linha e uma vez em cada coluna. O número de tratamentos deve ser igual ao número de linhas e ao número de colunas. Blocagem: com relação a duas outras variáveis no arranjo bidimensional.
Informações adicionais	Estimativa e comparação dos efeitos do tratamento, livre dos efeitos de duas variáveis blocadas; estimativa e comparação dos efeitos de duas variáveis blocadas; estimativa da variância.
QUADRADO DE YOUDEN	
Tipo de aplicação	Idem ao quadrado latino, mas não precisa ter o mesmo número de linhas, colunas e tratamentos.
Estrutura	Básica: cada tratamento ocorre uma vez em cada linha. O número de tratamentos deve ser igual ao número de colunas. Blocagem: com relação a outras variáveis num arranjo bidimensional.
Informações adicionais	As mesmas do quadrado latino.
ANINHADO	
Tipo de aplicação	Aplicável quando o objetivo é estudar a variabilidade relativa em vez do efeito médio das fontes de variação. Exemplo para a variância de testes numa mesma amostra e a variância em diferentes amostras.

Estrutura	Básica: fatores são estratos em alguma estrutura hierárquica; as unidades são testadas a partir de cada estrato.
Informações adicionais	Variação relativa em diversos estratos, componentes da variância.
SUPERFÍCIE DE RESPOSTA	
Tipo de aplicação	O objetivo é o fornecimento de mapas empíricos (diagramas de contorno) ilustrativos de como os fatores sob controle do experimento influenciam a resposta.
Estrutura	Os grupos de fatores são vistos como pontos definidores no espaço do fator (que pode ser multidimensional) nos quais a resposta será registrada.
Informações adicionais	Mapas que ilustrem a natureza da superfície de resposta.
DELINEAMENTO DE MISTURAS	
Tipo de aplicação	Idem aos delineamentos fatoriais.
Estrutura	Muitas matrizes únicas. Os grupos de fatores são limitados. Os níveis dos fatores frequentemente são percentagens que devem totalizar 100%. São possíveis outros elementos limitadores de níveis de fatores.
Informações adicionais	As mesmas do fatorial.

FONTE: UNTERLEIDER, 2006 E VERONA, 2004

O planejamento de experimentos, baseado nesses fundamentos estatísticos, é sem dúvida alguma, uma ferramenta possante para se alcançar condições otimizadas de um processo, desenvolvimento da formulação de produtos dentro das especificações estipuladas ou simplesmente para avaliar os efeitos ou impactos que os fatores têm nas respostas desejadas. O fundamento do planejamento de experimentos propõe ensaios onde fatores e parâmetros são alterados justamente com a finalidade de se observar seus efeitos nas variáveis de resposta, evitando surpresas na etapa da produção. E o conhecimento obtido na etapa do desenvolvimento, de todas as variáveis críticas e suas interações leva a um *ramp up*¹² mais suave e efetivo e a uma produção consistente e flexível.

O planejamento de experimentos encontra-se alinhado com a evolução das ciências farmacêuticas no âmbito industrial e a aplicação prática dos novos conceitos para o controle da produção farmacêutica e dos controles em processo, apoiando os principais aspectos empíricos da implementação do *QbD*.

¹² Termo utilizado para designar as etapas iniciais do processo de fabricação das primeiras unidades dos produtos a serem comercializados (SILLOS, BARBALHO, ROJIC, 2012).

4.2.11. ILUSTRAÇÃO: EMPREGO DO QBD EM DOIS ELEMENTOS CHAVE NO PROCESSO PRODUTIVO

A) MATÉRIA PRIMA

Material: Termo genérico usado para denotar matéria prima (material de partida, reagentes, solventes), auxiliares de processo, intermediários, ingredientes ativos e material de embalagem e rotulagem. (Fonte: <http://www.registrarcorp.com/FDA-guidance/FDA-definitions/drugs.jsp>).

A contribuição de matérias primas para a qualidade do produto, segurança e desempenho do processo é considerável. Por isso, é importante na concepção de processos e na seleção de matérias primas entender o seu propósito e adequação para o uso pretendido. As matérias primas são também uma importante fonte de variabilidade e devem ser tomadas medidas para minimizar qualquer impacto negativo decorrente de materiais e suas fontes (RATHORE, 2010a).

As matérias primas para uso na indústria farmacêutica, tanto princípios ativos quanto excipientes, devem estar em conformidade com a qualidade farmacêutica descrita nos compêndios oficiais. De acordo com as exigências da regulação farmacêutica, são requeridos testes de controle de qualidade para as matérias primas serem liberadas para uso no processo produtivo. Adicionalmente, a identificação do material deve ser realizada para os recipientes, de todos os lotes (ANVISA, 2010). Permite-se identificar somente uma parte dos volumes de matérias primas quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum item da matéria-prima tenha sido rotulado de forma imprecisa ou equivocada. Entretanto, mesmo quando a qualificação considere as dimensões e atributos estabelecidos, só é permitida a desobrigação da identificação de todos os recipientes de matérias primas caso as mesmas sejam adquiridas em transação direta com o fabricante, sem intermediários, ou em recipientes lacrados no provedor, desde que esse fabricante tenha dados que componham um histórico incontestável e que sejam realizadas auditorias com intervalos regulares no sistema da garantia da qualidade do fabricante. Via de regra, os provedores de matérias primas, mesmo quando qualificados quanto ao seu grau de conformidade com os requisitos de boas práticas, no âmbito das condições sob as quais as matérias primas são produzidas e controladas, atuam de maneira complementar como intermediários — importadores ou distribuidores — possibilitando, desta forma, que as matérias primas sejam inclusive apenas fracionadas pelos mesmos (AMORIM, KLIER, DE ANGELIS, 2013 & ANVISA, 2010).

Uma avaliação inicial dos materiais deve se estender para além da especificação do material e seu efeito direto sobre o processo de incluir uma série de questões adicionais, tais como conhecer os processos de fabricação do fornecedor, sistemas de qualidade e estratégia de *sourcing*. Gestão e qualificação de fornecedores fazem sentido, bem como avaliação de riscos para definir materiais críticos, chave e não chave e ações pertinentes para cada categoria, conforme a criticidade do fornecedor (capacidade técnica, transparência, saúde financeira), do material (segurança, manuseio) e seu impacto no processo (rendimento, perfil contaminante) (FIGURA 40).

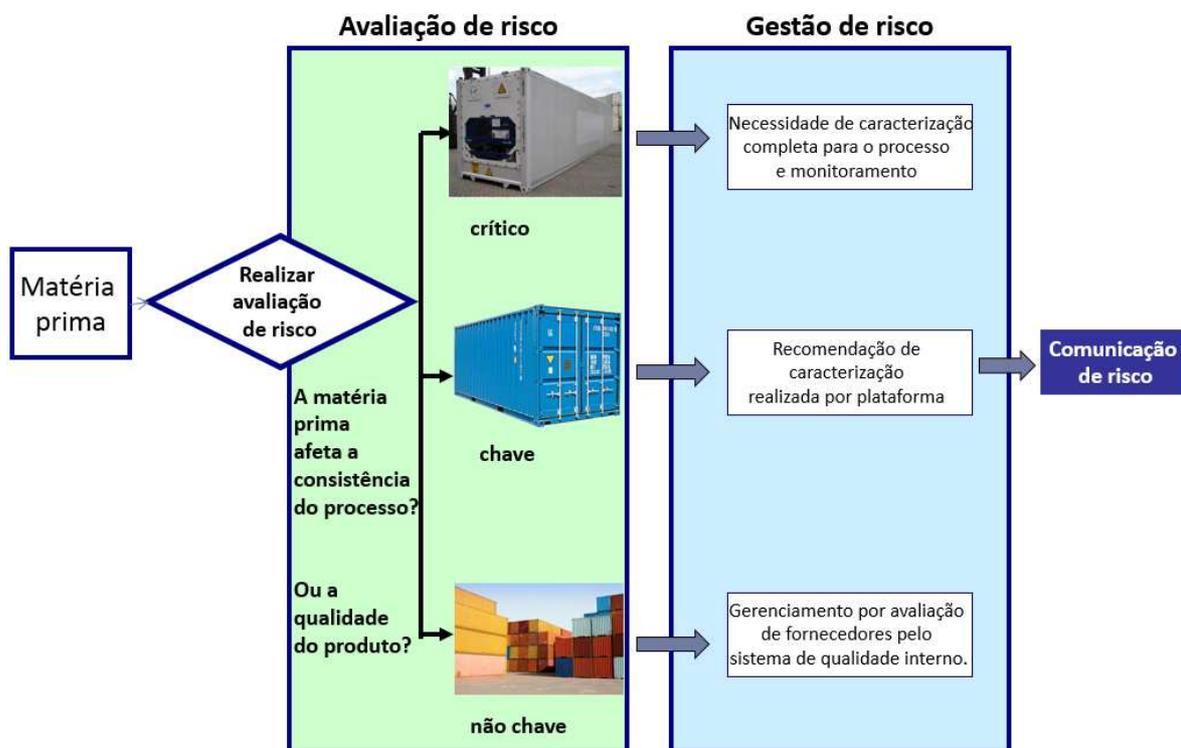


FIGURA 40: GESTÃO DE MATÉRIA PRIMA NO PARADIGMA QbD
FONTE: RATHORE, 2010a

Isto é particularmente verdade para produtos biofarmacêuticos, onde os processos são altamente complexos e uma vasta gama de materiais diferentes são utilizados, que podem afetar a qualidade. É necessário caracterizar e compreender como estas interações podem ocorrer, e se eles afetam o processo ou produto de forma contraproducente. (RATHORE, 2010a).

O estudo de AKSU, AYDOĞAN, KANIK *et al.* (2013) apresenta uma experimentação na abordagem *QbD*, que teve como objetivo mostrar que um dos fatores que afetam a estabilidade do produto, a mudança de matérias-primas de origem

na formulação, não afeta a estabilidade do produto quando realizada dentro do *design space*. O experimento consistiu em analisar uma matéria-prima adquirida a partir de três fontes diferentes. Os atributos críticos de qualidade (ACQs) como o tipo de lubrificante, resistência ao esmagamento, tempo de desintegração, dissolução em 30 min, impureza C e impureza D foram estabelecidos e os parâmetros críticos foram monitorados, com o uso da ferramenta de gestão de risco Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA). Os resultados foram otimizados com o emprego do *software* V.4 ANN, que confirmou que os resultados se apresentavam conforme o que havia sido estabelecido no *design space*. Após os testes dos estudos de estabilidade, todos os ACQs estavam de acordo com os limites de amplitude definidos e nenhuma alteração foi observada na qualidade do tablete. Tal achado pode significar menor dependência na relação com o fornecedor, acarretando em menos rigidez e maiores possibilidades de lograr negociações custo-efetivas com os provedores, além de minimizar o risco de não dar início à produção de um novo lote por falta de matéria prima.

B) ESPECIFICAÇÕES

A especificação é definida como uma lista de testes, referências em procedimentos analíticos e critérios de aceitação adequados que são limites numéricos ou faixas para os testes descritos. Ela estabelece o conjunto de critérios de uma nova substância medicamentosa para ser considerado aceitável para o uso pretendido. “A conformidade com as especificações” significa que a substância medicamentosa, quando testada de acordo com os procedimentos analíticos referidos, satisfaz os critérios de aceitação indicados. As especificações fazem parte de uma estratégia de controle, projetadas para garantir a qualidade e consistência do produto. São padrões de qualidade fundamentais, que são propostas e justificadas pelo fabricante e aprovados pelas autoridades regulatórias, como condições de aprovação (ICH, 1999).

Quando uma especificação é proposta pela primeira vez, uma justificativa deve ser apresentada para cada procedimento e cada critério de aceitação incluído. A justificativa deve referir-se a dados relevantes levantados durante o desenvolvimento, em estudos toxicológicos, clínicos, de estabilidade acelerados e de longo prazo, intervalos e faixas compendiais ou farmacopeicas, como apropriado. A amplitude de variabilidade, oriundas da produção e da própria análise devem ser consideradas. Abordagens diferentes das estabelecidas podem ser aplicáveis e aceitáveis, desde que embasadas por racional coerente.

Se o processo produtivo vai acontecer em mais de um site (diferentes locais de fabrico), todos os resultados dos estudos anteriormente descritos devem ser avaliados

em conjunto, a fim de definir se a especificação estabelecida é consistente com a proposição multi campi (ICH, 1999).

A ANVISA determina sobre mudança na especificação para insumos ativos e excipientes: “Não é permitido que a empresa altere ou exclua especificações de controle de qualidade que são obrigatórias, de acordo com o que consta na legislação vigente ou em farmacopeia, para o fármaco (métodos gerais e monografia) e para a embalagem, como por exemplo, as de soluções parenterais. ” (Fonte: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/medicamentos/!ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A_cgQ_2CbEdFADghJT0!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/inicio/medicamentos/publicacao+medicamentos/mudancas+relacionadas+a+atualizacao+de+especificacoes+e+metodos+analiticos+do+produto+acabado.)

O ideal é que os critérios de aceitação sejam definidos com a finalidade de satisfazer os requisitos que representam o desempenho do produto. Muitas vezes as especificações são definidas por que instituem o provável intervalo de valores aceitáveis para serem assumidos como dados na produção. Ao rever os critérios de aceitação definidos na etapa de desenvolvimento, as agências tendem a patrocinar os limites 3-sigma que são usados para gráficos de controle. Na prática, os limites definidos usando dados a partir de um pequeno número de lotes são quase sempre demasiado conservadores, com o risco de rejeição de lotes satisfatórios. Questões de comparabilidade para a definição de especificações de produtos onde apenas um número limitado de lotes está disponível para avaliação. São particularmente relevantes para os produtos produzidos em grandes biorreatores. Sob a tradicional abordagem *QbT*, a especificação de um produto é muitas vezes definida por meio da observação dos dados a partir de um pequeno número de lotes que se acredita aceitável e, em seguida essa definição se transforma em critérios de aceitação irrealistas para futuros lotes. Além disso, a especificação do medicamento deve ser clinicamente relevante e determinada pelo desempenho do produto (KENETT & KENETT, 2008).

Embora especificações sejam definidas para um medicamento tanto no âmbito do *QbT* e paradigmas *QbD*, os papéis desempenhados pelas especificações são completamente diferentes. Sob *QbT*, cada lote tem de ser testado contra a especificação para garantir a consistência de sua qualidade de fabricação, enquanto sob *QbD*, a especificação é exclusivamente para a confirmação da qualidade do produto e não para consistência de fabricação ou controle de processo.

A segurança de produtos terapêuticos biotecnológicos é de suma importância para o êxito da sua comercialização. As preocupações que têm sido frequentemente relatadas incluem a adulteração, variações na qualidade do produto durante o seu ciclo de vida, durante sua distribuição, as complexidades dos processos biotecnológicos, potência, estabilidade e impacto ambiental. As especificações do produto têm sido há muito tempo consideradas como uma salvaguarda no que diz respeito à segurança do produto. Elas foram definidas como “uma lista de testes, referentes aos procedimentos analíticos e critérios de aceitação adequados, que são limites numéricos, intervalos, ou outros critérios para os testes descritos” (RATHORE, 2010). Na manufatura tradicional, elas têm sido consideradas como a última barreira que um lote de fabricação deve superar antes de sua liberação para uso comercial. No entanto, no *QbD* elas são uma parte da estratégia global de controle que foi projetada para garantir a qualidade e consistência do produto (FIGURA 41).

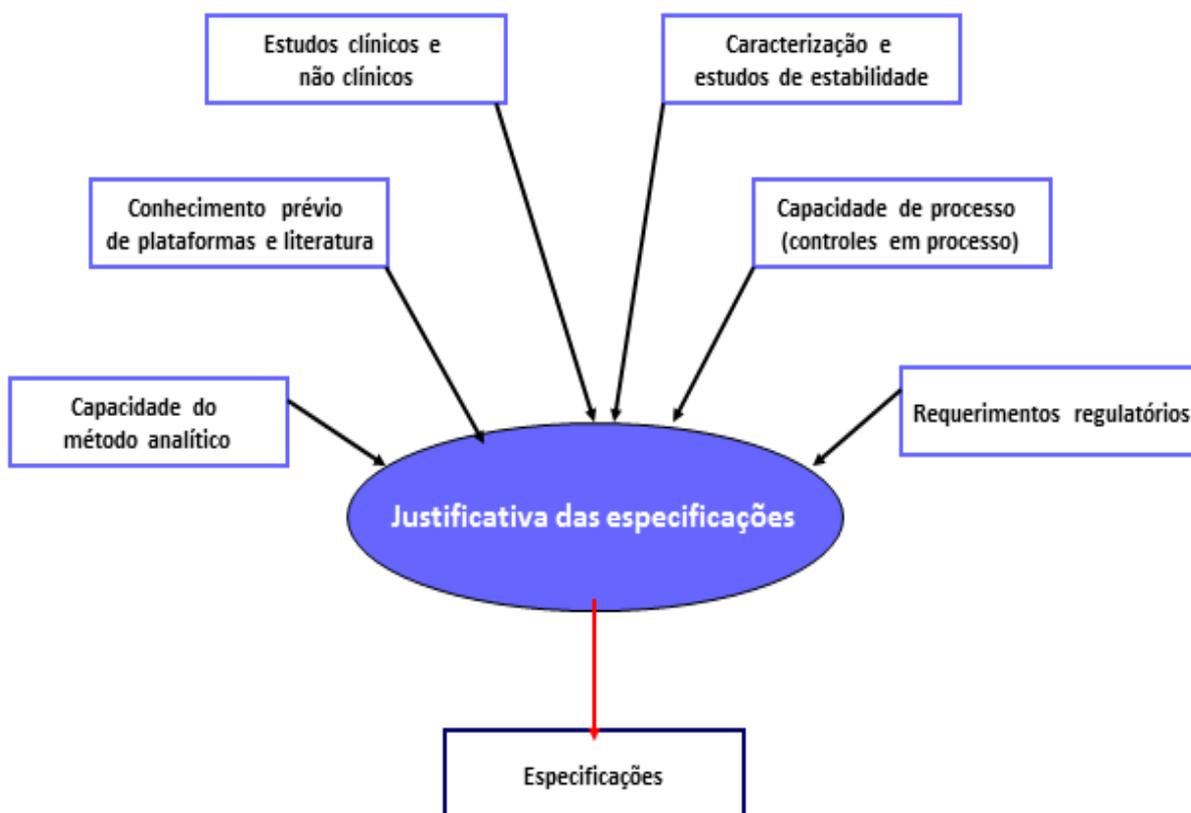


FIGURA 41: CONSTRUINDO ESPECIFICAÇÕES CONSISTENTES
FONTE: RATHORE & MHATRE, 2009; RATHORE, 2010

Um aprimorado entendimento do processo e produto são os princípios básicos de *QbD*. A definição de especificações à luz dessa abordagem que envolve mobilização da efetiva da compreensão não apenas de dados clínicos e não clínicos disponíveis, mas da real significância desses dados para serem usados na manufatura do produto e assegurar que se alcance o equilíbrio ideal entre a flexibilidade na produção e a segurança do produto (RATHORE, 2010).

Em função da grande importância de as especificações serem estabelecidas de forma a garantir a qualidade do produto e seu desempenho clínico, outra questão de igual magnitude é assegurar que os sistemas que avaliam se o produto está de acordo com o especificado, na rotina produtiva, estão de fato habilitados a fazê-los. Para tanto, os métodos analíticos serão discutidos a seguir.

4.2.12. QBD ANALÍTICO - AQbD

O desenvolvimento de um produto farmacêutico inclui como uma de suas etapas o desenvolvimento da metodologia analítica para verificação de sua qualidade, quando o produto for transferido para a fase de produção. Para garantir a qualidade dos medicamentos produzidos é essencial que os métodos analíticos desenvolvidos sejam seguros, visando à obtenção de resultados confiáveis para a sua avaliação, desde as matérias-primas, intermediários de produção aos produtos acabados. Resultados analíticos não confiáveis podem acarretar em liberação de produtos insatisfatórios.

O primeiro passo para a obtenção de resultados analíticos confiáveis está na validação do método analítico desenvolvido. Porém alterações em insumos, equipamentos, instrumentos ou composição do produto podem demandar a revalidação do método analítico. É de fundamental importância assegurar a confiabilidade do método analítico, certificando que os dados gerados indicam inequivocamente a qualidade do produto.

De acordo com PERAMAN, BHADRAYA, PADMANABHA (2015), o significativo número de relatórios sobre resultados analíticos fora de tendência (*out of trend / OOT*), fora de especificação (*out of specification / OOS*), fora de controle (*out-of-control / OOC*) e fora do controle estatístico (*out of statistical control / OOSC*), sugere que esses problemas, indicadores de intensa variabilidade de processos, são recorrentes na indústria farmacêutica. Resultados de controle de qualidade fora de especificação endereçam à duas origens: desvios na produção ou no próprio controle de qualidade, onde uma metodologia analítica precariamente desenvolvida ou validada poderia levar à resultados inconsistentes.

Essa instabilidade, segundo alguns pesquisadores poderia ser minimizada pela aplicação do *QbD* aos métodos analíticos (*AQbD – Analytical QbD*), de maneira análoga ao framework aplicado aos processos de desenvolvimento e manufatura. O *AQbD* contribui no desenvolvimento de um método analítico robusto e custo efetivo, fortalecendo o conceito de “análise correta no tempo certo”, que equivale a acabar com retestes, reamostragens, reagendamentos de liberação de resultados, que tem impacto na liberação dos produtos. No *AQbD*, de forma similar ao *QbD*, o método analítico é desenvolvido dentro de um *design space* analítico (*MODR method operable design region*), trazendo flexibilidade à mudanças e melhorias para o método, dentro da região de operação definida, substituindo a necessidade de revalidação de métodos analíticos, conforme TABELA 22:

TABELA 22: ABORDAGEM CONVENCIONAL VERSUS DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS QbD VERSUS AQbD

PARÂMETRO	TRADICIONAL	<i>QbD</i>	<i>AQbD</i>
ABORDAGEM	Baseado em abordagem empírica	Baseado em abordagem sistemática	Baseado em abordagem sistemática
QUALIDADE	Qualidade é assegurada testando produto final	Qualidade é construída no processo e produto por abordagem científica e projeto	Robustez e reprodutibilidade do método construídas no estágio de desenvolvimento do método
SUBMISSÃO <i>FDA</i>	Incluindo apenas dados para submissão	Submissão baseada em conhecimento do produto e compreensão do processo	Submissão baseada em conhecimento do produto e assegurada pelo perfil analítico alvo
ESPECIFICAÇÃO	Especificações baseadas histórico do lote	Especificações baseadas nos requisitos de desempenho do produto	Baseada no desempenho do método para o perfil alvo analítico
PROCESSOS	Processo é congelado e desencoraja mudanças	Processo flexível. <i>Design space</i> permite melhoria contínua	Método flexível. <i>Design space</i> analítico permite melhoria contínua
ALVO DE RESPOSTA	Foca em reprodutibilidade, ignorando a variabilidade	Robustez oriunda do entendimento e controle da variabilidade	Foco na robustez e custo efetividade do método

VANTAGEM	Limitado e simples	Tecnologia Analítica do Processo (avaliação em tempo real substitui a necessidade de testes no produto final)	Substitui a necessidade de revalidação, minimizando <i>OOT</i> e <i>OOS</i>
----------	--------------------	---	---

FONTE: PERAMAN, BHADRAYA, PADMANABHA (2015)

O tempo de atravessamento dos processos produtivos deve considerar o lead time dos procedimentos analíticos. Quanto menos robusto for o desenvolvimento deste procedimento, maior a probabilidade de resultados discrepantes, necessidade de retestes e investigações de desvios de qualidade. O *AQdB* preconiza o aumento compreensão do fundamento dos procedimentos analíticos e da capacidade do processo. A FIGURA 42 ilustra as etapas da implementação do *AQdB*.

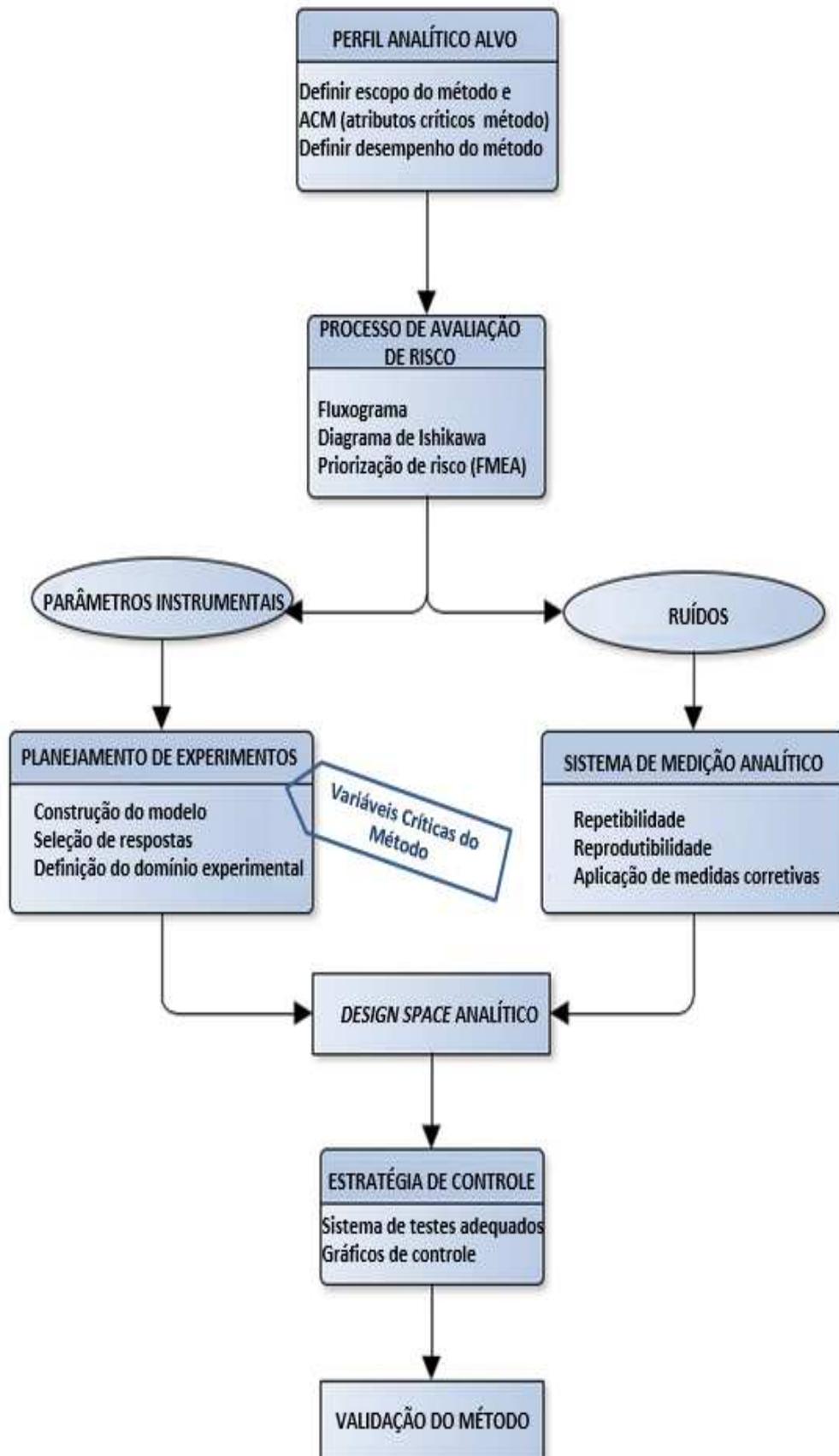


FIGURA 42: FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DA IMPLEMENTAÇÃO AqdB
 FONTE: ADAPTADO DE ROZET, LEBRUN, DEBRUS *et al.* (2013); BHUTANI, KURMI, SINGH *et al.* (2014)

Dado que o uso de enfoque baseado em ciência resulta em fortalecimento do ciclo produtivo e analítico farmacêutico, MALLU, NANDURI, NAIR *et al.* (2015) ilustram um esquema comparativo aplicado aos estágios do ciclo de vida, conforme FIGURA 43.

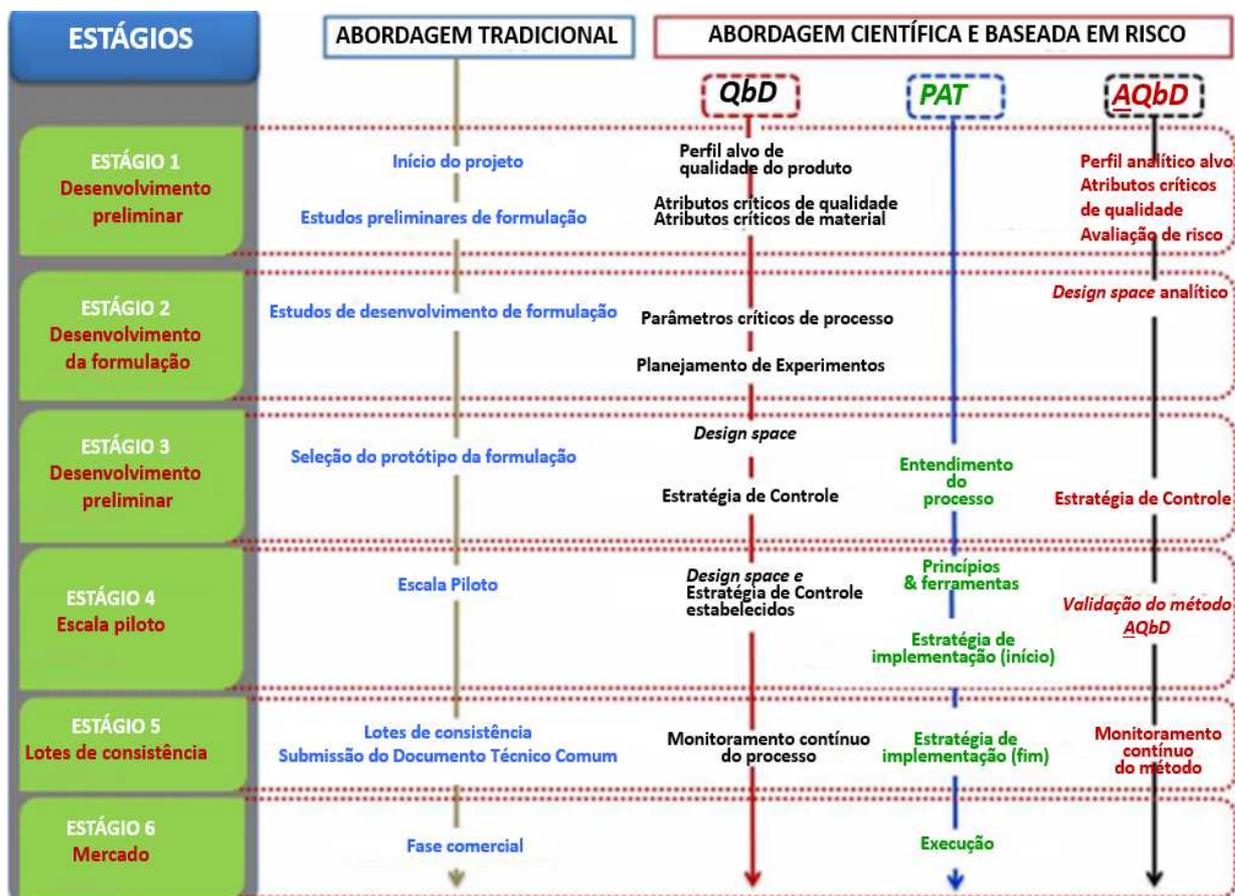


FIGURA 43: CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACÊUTICO: ABORDAGEM TRADICIONAL VERSUS BASEADA EM RISCO

FONTE: MALLU, NANDURI, NAIR *et al.* 2015

Visto que o *QbD* deriva em conhecimento expressivo sobre variáveis críticas na produção farmacêutica, como a matéria prima, parâmetros de processo, metodologia analítica, estabelecimento de especificações adequadas, experimentos cientificamente projetados, é de se esperar que esse repositório de informação contribua para a estabilidade do produto ao longo do seu ciclo de vida. MAGGIO, VIGNADUZZO, KAUFMAN (2013) lembram que desde que a estabilidade dos produtos depende das propriedades da droga, do projeto da formulação, do sistema de vedação do recipiente e do processo de manufatura, o emprego da abordagem *QbD* deveria ser estimulado para obter melhor entendimento do efeito desses fatores na estabilidade do produto,

visando assegurá-la até (e além) o prazo de validade. A implementação do *QbD* nesse contexto requer um conjunto de informações sobre o produto durante seu desenvolvimento, verificação de alterações no processo e na formulação dentro do *design space* relacionadas à estabilidade, e avaliação de potenciais riscos na estabilidade do produto no armazenamento e durante seu ciclo de vida, com base nos atributos críticos de qualidade determinados pelo *QbD*. Com essa finalidade, o *QbD* poderia contribuir para o estabelecimento de estudos de estabilidade adequados, consistentes ao monitoramento da qualidade do produto durante o tempo de prateleira, e alinhados com a expectativa dos pacientes e dos órgãos regulatórios.

APLICAÇÃO DE *QbD* AO CICLO PRODUTIVO DO MEDICAMENTO GENÉRICO

Para concluir o capítulo de revisão bibliográfica, buscou-se a apresentação dos diversos empregos do *QbD* na indústria farmacêutica. SANGSHETTI, DESHPANDE, AROTE *et al.* (2014) fizeram uma revisão e uma síntese das várias publicações dos diversos segmentos da indústria farmacêutica onde o *QbD* vem sendo aplicado: medicamentos genéricos, estéreis, tabletes, sólidos orais, formulação em gel, biofármacos, anticorpo monoclonal, métodos analíticos, estudos de estabilidade, avaliação de desempenho clínico, genética, nanofármaco, etc.

A aplicação de *QbD* ao ciclo produtivo do medicamento genérico foi o exemplo escolhido neste trabalho, dada sua relevância comercial e de saúde pública e como seu desenvolvimento parte de um produto comercial já existente, parte-se do pressuposto que se trata de um simples copiar a receita do bolo. A literatura consultada revela que mesmo nesse segmento, a emprego do *QbD* pode disponibilizar aos pacientes medicamentos seguros, em menor tempo, sem incorrer em custos adicionais.

O medicamento genérico tem um importante papel na ampliação do acesso de pacientes a medicamentos com efeitos terapêuticos equivalentes aos medicamentos de marca, com custo significativamente mais baixos, uma vez que não precisam de investimento em pesquisa para seu desenvolvimento e nem de publicidade para a marca, já que não tem nome comercial.

Ao longo dos últimos anos, os medicamentos genéricos aumentaram em volume e *market share*. Esses produtos, com preço significativamente mais baratos que seus homólogos de marca, acabam tendo a sua adoção encorajada e promovida pelas instituições governamentais de assistência de saúde que estão lidando com os aumentos de custos e envelhecimento da população. Atualmente, nos EUA, os

medicamentos genéricos representam 88% de todas as prescrições e segundo o mais recente relatório da *IMS Health*, os genéricos podem ser responsáveis por 91% -92% do volume de prescrições em 2020. Conforme a FIGURA 44 da *IMS Health*, a partir de 2013-2018 os medicamentos genéricos deverão ser responsáveis por 52% do crescimento global do mercado farmacêutica, em comparação com 35% para os medicamentos de marca. No geral, as vendas de medicamentos genéricos deverão aumentar de U\$ 267 bilhões em 2013 para U\$ 442 bilhões em 2017, uma taxa de crescimento anual de 10,6%. (Fonte: <http://www.nasdaq.com/article/generic-drugs-revolutionary-change-in-the-global-pharmaceutical-industry-cm576603#ixzz4E1AbbrCM>).



FONTE : *IMS Health*

FIGURA 44: VENDAS DE MEDICAMENTOS EM U\$ BILHÃO 2013-20

Um medicamento genérico é uma alternativa de baixo custo à um medicamento de marca cuja patente expirou. A Resolução Anvisa - RDC nº 135, de 12/08/2003, define o medicamento genérico conforme o seguinte: "medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB¹³ ou, na sua ausência, pela DCI¹⁴".

¹³ Denominação Comum Brasileira (DCB): "denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária". Fonte: Anvisa: RDC nº 135, de 12/08/2003.

¹⁴ Denominação Comum Internacional (DCI): "denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde". Fonte: Anvisa: RDC nº 135, de 12/08/2003.

No Brasil, o reconhecimento de que o emprego das denominações genéricas instituiu um dos mecanismos de regulação de preços dos medicamentos induziu, em 1993, à adoção dos medicamentos genéricos como política do setor de saúde e de economia do governo brasileiro (ARAÚJO, ALBUQUERQUE, KATO, *et al.*, 2010).

A qualidade do produto genérico é baseada em dois critérios: equivalência (ter o mesmo ingrediente ativo, atividade, pureza, dosagem, forma farmacêutica, qualidade, desempenho, utilização prevista, via de administração como a do medicamento de marca de referência) e bioequivalência (remete à ausência de diferença estatisticamente significativa na taxa de biodisponibilidade, sendo o padrão para comprovação da intercambialidade das formulações, conforme preconizado na legislação sanitária). Estando presentes os dois critérios, nestas condições, a droga é considerada como sendo um equivalente terapêutico (RAW, LIONBERG, YU, 2011).

Apesar de ser um segmento considerado pouco inovador, a produção de genéricos vem se esforçando para a melhoria de seu processo. EZIOKWU (2013) declara que os produtores de genéricos também aderiram ao “fazer certo da primeira vez, e a qualquer tempo”, porque querem reduzir custo, minimizar o tempo para aprovação lançamento e prover fornecimento ininterrupto de medicamentos de qualidade e acessíveis a todos os pacientes.

Ocorre que os projetos dos medicamentos encaram um aumento em sua complexidade, e, dessa forma, a abordagem para assegurar equivalência terapêutica teve de evoluir para assegurar medicamentos genéricos de qualidade. O *QbD* foi considerado essa resposta, ao introduzir o conceito de perfil alvo de qualidade do produto (PAQP), onde RAW, LIONBERG, YU (2011) apresentam, neste contexto o conceito de “equivalência farmacêutica *por design*”, contrapondo o conceito anterior “equivalência farmacêutica por teste”. Invocando os elementos chave do *QbD* na avaliação de produtos complexos com liberação modificada, os autores providenciam uma oportunidade de aprimorar a abordagem regulatória corrente utilizada para estabelecer a equivalência terapêutica do produto genérico. Eles atingiram esse objetivo complementando o paradigma tradicional, onde a equivalência do produto genérico é baseada principalmente em conclusões dos estudos “bioequivalência por testes”, entendido um enfoque limitado, avançando para um que modelo que considera se o medicamento genérico foi desenvolvido para ser um equivalente ao medicamento de referência, baseado na qualidade adequada resultante da “equivalência farmacêutica pelo design”.

VARU & KHANNA (2010) também entendem que o desenvolvimento do medicamento genérico pelo enfoque *QbD* acarreta em benefícios ao sistema produtivo, como a possibilidade de disponibilizar ao mercado genéricos de alto patamar de qualidade. Eles oferecem uma visão geral do fluxo produtivo do genérico, pela abordagem tradicional (Figura 45) e pelo enfoque *QbD* (Figura 46), onde também se constitui um *design space*, que acarreta em maior flexibilidade para eventuais ajustes pós-aprovação regulatória.

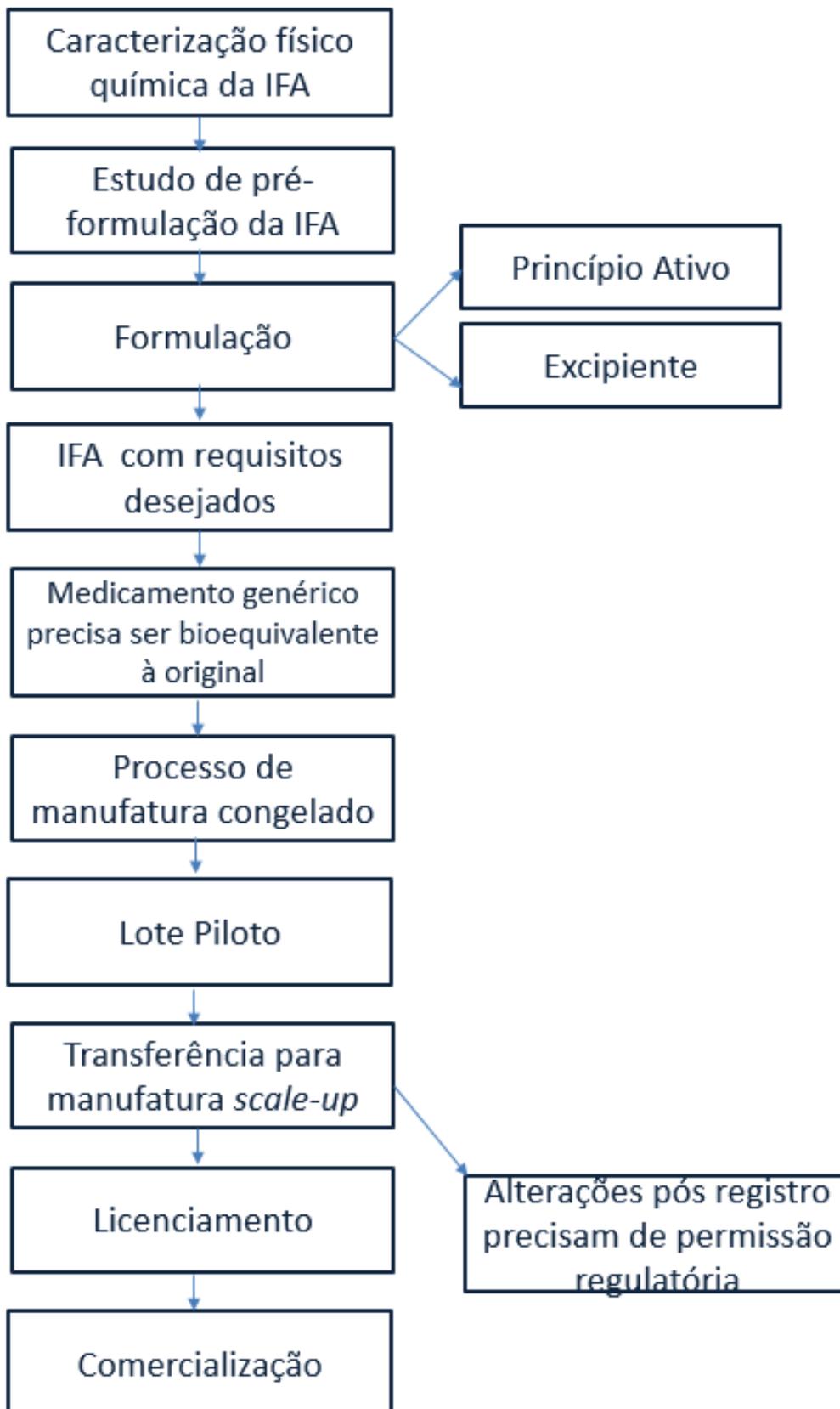


FIGURA 45: ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTO GENÉRICO, SOB ENFOQUE TRADICIONAL
 FONTE: VARU & KHANNA (2010)

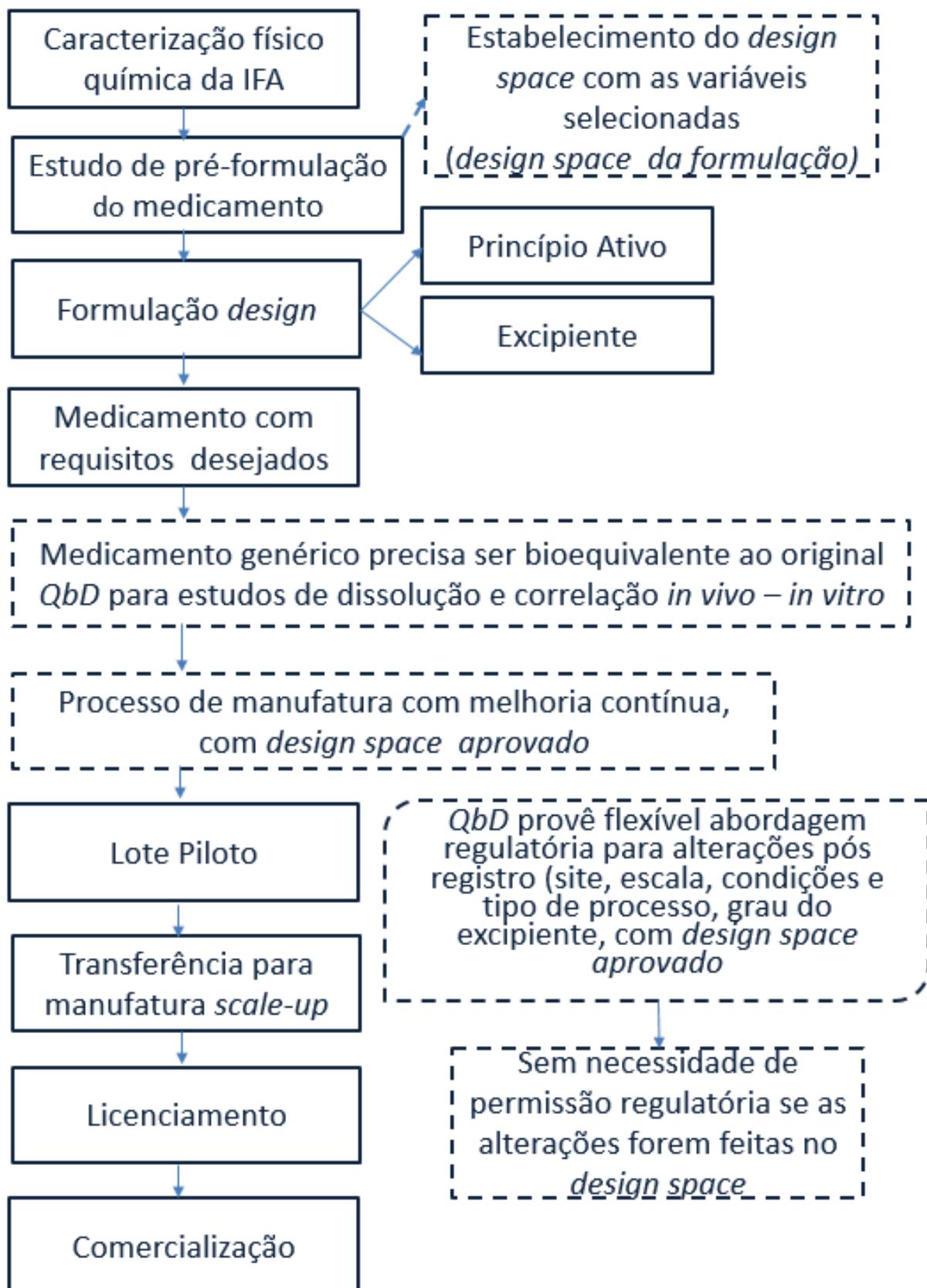


FIGURA 46: ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTO GENÉRICO, SOB ENFOQUE QbD

FONTE: VARU & KHANNA (2010)

FAGUNDES (2012) relata o caso da incorporação do medicamento genérico Efavirenz 600 mg (comprimidos revestidos), cujo medicamento de referência é o Stocrin®, fabricado pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Coube ao Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos /FIOCRUZ), mais uma vez, responder à este desafio e atender a demanda do Ministério da Saúde para o tratamento de *doenças negligenciadas*, endemias focais e outros agravos à saúde, como suporte ao programa brasileiro de prevenção e combate à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, pela incorporação de vários medicamentos antirretrovirais utilizados pelo Programa Nacional de Prevenção, Controle e Tratamento de *doenças Sexualmente Transmissíveis e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida* (PN-DST/AIDS).

Para o início da internalização da tecnologia produtiva do Efavirenz, dificuldades adicionais foram detectadas: conhecimentos relevantes sobre o insumo ativo, como especificações de tamanho de partícula, dados sobre dificuldades de formulações, aspectos de correlação de parâmetros físico-químicos com impacto em processabilidade, estabilidade e biodisponibilidade, estavam indisponíveis, pelo fato do medicamento de referência ainda se encontrar sob patente internacional. Em relação aos aspectos analíticos, o panorama não era muito distinto. Da mesma forma que na formulação, a metodologia analítica ainda não estava descrita em compêndios oficiais, como as Farmacopeias Americana (USP), Européia (EP), Britânica (BP) e Brasileira (FB). Nesse estudo, foi realizado um mapeamento para avaliação se os princípios do *QbD* e *PAT* agregariam um ganho tecnológico e de qualidade, bem como um incremento na celeridade na etapa de internalização. FAGUNDES (2012) conclui que a aplicação da abordagem *QbD* aos produtos existentes implica em muito menos incerteza para a indústria e que parte dos desafios encontrados poderiam ser mitigados frente ao uso de ferramentas mais apropriadas, adequadas à filosofia *QbD*, em que os dados são analisados de maneira racional. Além disso, a possibilidade de exclusão de algumas etapas de controle de qualidade em função do conhecimento pleno do processo de fabricação poderiam reduzir os tempos de atravessamento, garantindo agilidade na disponibilização do produto ao mercado.

4.3. CONSIDERAÇÕES SOBRE OS RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

Uma vez definido o recorte do estudo, delimitado o problema de pesquisa e enunciado os objetivos a serem atingidos, a revisão de literatura é naturalmente o passo

seguinte, onde são levantadas as informações necessárias visando responder de forma consistente o problema formulado. A partir desse mapeamento do referencial relativo à questão central, legitima-se ou não a pertinência da pesquisa.

Confirmando-se o pressuposto inicial, o tema central pesquisado começa por ampliar suas fronteiras: por que se deseja saber mais, a quem interessa, existe normativo relacionado, trará vantagens, incorrerá em riscos?

A revisão da literatura empreendida teve por objetivo apoiar a conjectura deste estudo. Dessa forma, algumas suposições inicialmente postuladas foram confirmadas pela bibliografia compulsada.

Ao longo das últimas décadas, o mercado internacional impulsionado principalmente por mudanças econômicas e tecnológicas, se interconectou globalmente por meio de diversos arranjos relacionais. Nessa conjuntura, o problema formulado nesse trabalho diz respeito à indústria farmacêutica, reconfigurada como um aglomerado de parcerias contratuais, sua inserção no aparato regulatório setorial e a identificação de uma questão do conhecimento ainda incipiente: se a qualidade, um *driver* central de operações do processo produtivo farmacêutico, poderia estar sendo afetada pelo cenário vigente e a ilação de uma ferramenta com potencial de reconduzir a qualidade ao seu protagonismo nas operações.

A indústria farmacêutica encontra-se organizada sob diversos arranjos relacionais, geograficamente dispersa, globalmente articulada. Nas diversas cooperações comerciais arquitetadas, o processo produtivo é compartilhado pela empresa mãe e subsidiárias, ou duas ou mais organizações distintas, no mesmo país ou em países/ continentes distintos. As múltiplas parcerias derivadas possíveis (transferências de tecnologia, parcerias tecnológicas, contratação de serviços, desenvolvimento conjunto, etc), com diferentes localizações geográficas (*inshore insource*, *inshore outsource*, *offshore insource*, *offshore outsource*) incorrem em maiores riscos à qualidade. As etapas de um processo do ciclo de vida farmacêutico podem ser produzidas em diferentes organizações, mas a assimetria de informações entre os agentes inibe a reprodução e melhoria das práticas. A fragilidade das relações contratuais explicita problemas de agência e impacta os custos de transação. A qualidade é premissa fundamental da indústria farmacêutica, e na perspectiva regulatória, é compulsória, porém o mercado global ainda lida com a falta de harmonização das agências regulatórias, o que, de certa maneira, regionaliza as exigências de conformidade. Na perspectiva financeira, a qualidade é um investimento de retorno garantido e apesar disso, a má qualidade ainda é praticada, seus custos

ainda não são totalmente conhecidos e os desperdícios ocorrem rotineiramente, lesando uma sociedade cada vez mais consciente da escassez de seus recursos.

Nesse mercado integrado pela globalização, os medicamentos devem poder ser produzidos e consumidos em diferentes localidades, desde que a regulação garanta que as operações produtivas sejam integralmente equivalentes e origem produtos de qualidade análoga. Os procedimentos e documentos exigidos na solicitação de um registro de autorização de comercialização de um determinado medicamento podem diferir de uma agência regulatória para outra, deixando implícita a falta de uniformização das solicitações.

Essas questões estão no radar da regulação do setor. A agência regulatória norte-americana, *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. O *FDA* admite que muitos produtos são provenientes de países com pouca capacidade de fornecer a supervisão regulatória necessária para garantir a segurança dos produtos exportados, o que gera riscos sanitários à qualidade dos produtos, além de possibilitar a contrafação. Neste sentido, a agência vem também estabelecendo escritórios em diversos países (*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 (*BELART, DIAS, SILVA et al.*, 2014).

Como uma reação inicial com potencial de minimizar os riscos advindos do panorama vigente, o *QbD* apresenta-se como uma ferramenta onde o conhecimento é cientificamente embasado e compartilhado, os riscos são mapeados e partilhados e a otimização de processos e produtos são encorajados, expandindo os componentes da capacidade tecnológica. Esses atributos vêm ao encontro da expectativa de fortalecimento das relações comerciais regulatórias do *global sourcing*, e na teoria, ensejam maior transparência e confiabilidade às transações contratuais advindas dos processos produtivos farmacêuticos entre parceiros neste mercado.

Uma constatação também derivada do estudo empreendido adverte que a conformidade regulatória, de caráter obrigatório, tem um custo financeiro e um custo operacional, implicando a redução da efetividade devido à complexidade de barreiras ao fluxo dos processos. Processos bem planejados e desenhados, conforme o preconizado pelo *QbD*, induzem diferentes áreas a trabalhar em sinergia, criando corpo de conhecimento, vislumbrando processos efetivos, de alto rendimento e baixo risco, aderentes ao arcabouço normativo.

A literatura compulsada ratifica a indústria farmacêutica como uma das mais poderosas e influentes, que defende seus interesses econômicos com agressiva interferência na produção do conhecimento médico, financiando pesquisas e produção científica alinhada com sua estratégia de negócios (MIGUELOTE & CAMARGO JR., 2010). A produção farmacêutica é um processo longo, dispendioso, o risco tecnológico de falhas ao longo de toda a cadeia é alto, tornando o processo de desenvolvimento de novos produtos permeado de muita incerteza. O candidato à nova droga tem na transferência de tecnologia um desafio adicional, já que um escalonamento bem-sucedido demanda tempo e compreensão de parâmetros críticos. Como o prazo de previsão de lançamento de novo produto é uma enorme pressão, e o tempo limitado, o registro sanitário passa a ser um alvo a ser atingido a qualquer preço. Processos de baixa consistência e enorme variabilidade se estabelecem e não garantem a estabilidade dos itens produzidos. Quando esse processo intrincado envolve duas ou mais empresas e ambientes regulatórios, pode-se prever um incremento na complexidade.

O encaminhamento empírico desse estudo teve como proposta endereçar a um conjunto de *experts* da indústria farmacêutica questões onde deveriam considerar o impacto do *QbD* em diferentes aspectos apontados pela pesquisadora, a partir de proposições desenvolvidas com base na literatura revisada.

Uma vez definido o problema prático, o mapeamento inicial da literatura empreendido ratifica e suporta a questão teórica da pesquisa. A busca no acervo literário foi orientada pelo tema central *QbD* e sua amplitude reafirma seu diálogo com os outros três quadros conceituais compulsados, que também incorporam conceitos subjacentes.

A partilha do conhecimento, os aspectos regulatórios, os riscos à qualidade e os custos da qualidade são constituintes da rotina manufatureira na indústria farmacêutica. Com o incremento da complexidade decorrente do *global sourcing*, pode-se presumir um impacto positivo da adoção do *QbD*?

O próximo capítulo relata a metodologia empregada neste trabalho.

5. MÉTODO DE PESQUISA

Este capítulo tem como propósito delinear a trajetória da pesquisa, detalhando o método de trabalho e as questões metodológicas assumidas e adotadas. Para tanto, foi delimitado o campo de interesse, foi elaborada uma narrativa minuciosa do encadeamento do processo de desenvolvimento do método, elaborado um instrumento para a coleta de dados e definido um modelo para sua análise.

A figura 47 organiza e sintetiza o processo metodológico da pesquisa, a partir da seguinte estrutura:

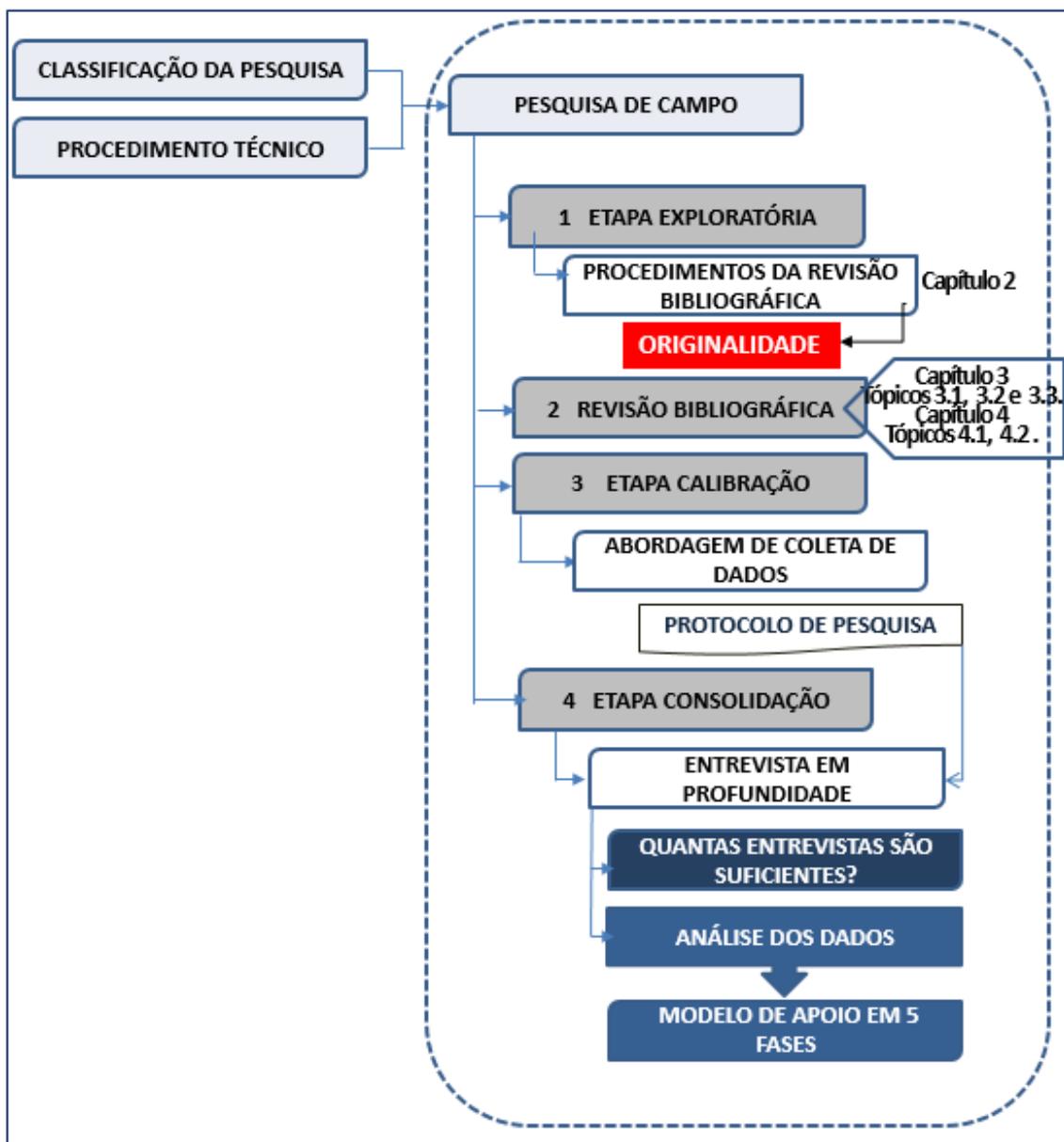


FIGURA 47: ARCABOUÇO METODOLÓGICO
ELABORAÇÃO PRÓPRIA

5.1. CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

O conhecimento científico é fruto da articulação entre uma teoria e a realidade empírica; o método é o vetor para se estabelecer esta articulação. O método tem então uma função estruturante, pavimentando o “caminho do pensamento” (MINAYO & SANCHES, 1993). O bom método será sempre aquele capaz de conduzir o pesquisador a alcançar as respostas para suas questões, a desenvolver seu tema, explicá-lo ou compreendê-lo, dependendo de sua proposta (adequação do método ao problema de pesquisa) (MINAYO & MINAYO-GÓMEZ, 2003). O método adequado ao propósito apoia o autor a defender suas ideias e elucidar suas questões para os leitores.

A estratégia metodológica a ser adotada deve ser compatível com a fronteira do conhecimento que se deseja expandir e como se pretende fazê-lo. O método científico é o coletivo de atividades sistemáticas e racionais que devem ser utilizadas no processo de produção do conhecimento científico. Alinhando o que se deseja fazer com o como fazê-lo, o método se caracteriza como o conjunto dos múltiplos passos ou etapas que devem ser executados para a realização da pesquisa. Esses passos são os procedimentos técnicos. Os objetivos de pesquisa definem o tipo de método a ser empregado. Os procedimentos técnicos adequados conformam o método, direcionando a pesquisa para um desfecho consistente.

Prévios à definição dos procedimentos técnicos a serem adotados, existem critérios relativos à natureza, abordagem e objetivos que devem ser estabelecidos. Segundo GIL (2010), a classificação das pesquisas em exploratórias, descritivas e explicativas é muito útil para o estabelecimento de seu marco teórico, ou seja, para possibilitar uma aproximação conceitual, definindo os objetivos do trabalho.

A tabela 23 sintetiza algumas alternativas:

TABELA 23: CLASSIFICAÇÕES DAS PESQUISAS

CRITÉRIO	CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
Quanto à natureza	Básica ou Fundamental	Avança na fronteira do conhecimento, ainda que sem previsão de aplicabilidade prática.
	Aplicada ou Tecnológica	Gera conhecimentos para aplicação prática e dirigidos à solução de problemas específicos.

Quanto à abordagem	Qualitativa	O ambiente natural é a fonte direta para coleta de dados
	Quantitativa	Significa traduzir em números opiniões e informações, tudo o que for quantificável para classificá-las e analisá-las, fazendo uso de recursos estatísticos.
	Mista	Composição das duas abordagens acima.
Quanto aos objetivos	Descritivas	Visam descrever as características de determinada população ou fenômeno ou o estabelecimento de relações entre variáveis.
	Exploratórias	Visam proporcionar maior familiaridade com o problema, tornando-o explícito ou construindo hipóteses sobre o mesmo.
	Explicativas	Visam identificar os fatores que determinam ou contribuem para a ocorrência dos fenômenos. Aprofunda o conhecimento da realidade porque explica a razão, o “porquê” das coisas.

FONTE: GIL (2010); LACERDA, SILVA, NAVARRO *et al.* (2007); LACERDA (2009); SILVA & MENEZES (2005)

5.2. PROCEDIMENTO TÉCNICO:

O procedimento adotado para a coleta de dados é o elemento mais importante para a identificação de um delineamento de pesquisa, meio pelo qual a investigação se materializa. (GIL, 2010). Os procedimentos técnicos possuem correlação com o tipo de abordagem da investigação em curso, que repercute nas técnicas de coleta de dados viabilizando a busca dos insumos necessários para as respostas propostas. A partir dessas decisões estão as técnicas para análise dos dados coletados, conforme TABELA 24.

TABELA 24: CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA QUANTO AOS PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

PROCEDIMENTO TÉCNICO	DESCRIÇÃO
PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	É desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. Embora em quase todos os estudos seja exigido algum tipo de trabalho dessa natureza, há pesquisas desenvolvidas exclusivamente a partir de fontes bibliográficas.
PESQUISA DOCUMENTAL	Difere da bibliográfica pois as fontes são muito mais diversificadas e dispersas. Há, de um lado, os documentos "de primeira mão", que não receberam nenhum tratamento analítico. Nesta categoria estão os documentos conservados em arquivos de órgãos públicos e instituições privadas, tais como associações científicas, igrejas, sindicatos, partidos políticos etc.
PESQUISA EXPERIMENTAL	Consiste em determinar um objeto de estudo, selecionar as variáveis que seriam capazes de influenciá-lo, definir as formas de controle e de observação dos efeitos que a variável produz no objeto.
PESQUISA <i>EX-POST FACTO</i>	O estudo foi realizado após a ocorrência de variações na variável dependente no curso natural dos acontecimentos, a partir de fatos do passado.
ESTUDO DE COORTE	Refere-se a um grupo de pessoas que têm alguma característica comum, constituindo uma amostra a ser acompanhada por certo período de tempo, para se observar e analisar o que acontece com elas. Assim como o estudo de caso-controle, é muito utilizado na pesquisa nas ciências da saúde, em especial em epidemiologia.
LEVANTAMENTO	Procede-se à solicitação de informações, por interrogação direta a um grupo significativo de pessoas acerca do problema estudado para, em seguida, mediante análise quantitativa, obterem-se as conclusões correspondentes aos dados coletados.
PESQUISA DE CAMPO	Focaliza uma comunidade, que não é necessariamente geográfica, já que pode ser uma comunidade de trabalho, de estudo, de lazer ou voltada para qualquer outra atividade humana. Basicamente, a pesquisa é desenvolvida por meio da observação direta das atividades do grupo estudado e de entrevistas com informantes para captar suas explicações e interpretações do que ocorre no grupo.
ESTUDO DE CASO	Consiste no estudo profundo e exaustivo de um ou poucos objetos, de maneira que permita seu amplo e detalhado conhecimento
PESQUISA-AÇÃO	Um tipo de pesquisa com base empírica que é concebida e realizada em estreita associação com uma ação ou com a resolução de um problema coletivo e no qual os pesquisadores

	e participantes representativos da situação ou do problema estão envolvidos de modo cooperativo ou participativo.
PESQUISA PARTICIPANTE	Também se caracteriza pela interação entre pesquisadores e membros das situações investigadas, envolve a distinção entre ciência popular e ciência dominante, e desta forma suscita muita simpatia entre os grupos religiosos voltados para a ação comunitária.

FONTE: GIL, 2010

A classificação do presente estudo quanto à natureza, baseado na tabela prévia, o define como de natureza aplicada porque pretende-se verificar se ao *QbD* pode ser atribuído um papel significativo na coordenação da cadeia farmacêutica. Sendo o *QbD* um *framework* sistemático onde se projeta a qualidade desejada e se conhece a repercussão de todas as variáveis críticas e suas interações no processo e produto, a literatura compulsada reitera que sua adoção torna a qualidade mais robusta e consistente. No atual panorama industrial farmacêutico desverticalizado, onde as etapas das operações produtivas ocorrem globalmente em diferentes *sites*, o *QbD* poderia atuar como um *driver* nas relações entre parceiros comerciais e destes com os órgãos regulatórios?

Essa discussão coloca em pauta o alavancamento da qualidade neste recorte industrial, podendo dinamizar as práticas produtivas e as relações comerciais e regulatórias simultaneamente e adicionalmente gerar conhecimento cadeia de suprimentos.

Em relação à abordagem, a indicação é que seja uma pesquisa qualitativa, onde a interpretação dos fenômenos e atribuição de significados são básicas no processo de pesquisa e o ambiente recortado é fonte direta para coleta de dados.

MATTOS (2011) ressalta que autores que enveredam sua abordagem metodológica pela pesquisa “qualitativa” normalmente sentem-se, ao apresentarem as limitações do trabalho, no dever de justificar e advertir o leitor que suas conclusões são restritas e que – quase “infelizmente” – não podem ser generalizadas, autoridade que lhes seria, ao contrário, conferida por métodos estatísticos de análise. Apesar de toda a competência do tratamento metodológico, as conclusões “não podem ir além”. Repetidas, em diferentes circunstâncias, como bordão, essas explicações e advertências soam como “escusas” – o autor como a reconhecer tratar-se o caso de uma espécie de estudo de “segunda linha”, perfeito no seu âmbito, mas trazendo certa deficiência congênita, por não ser multiplicável ou escalonável. Entretanto o autor salienta que nessa discussão metodológica, a pesquisa qualitativa tem como ponto de

apoio a lógica dedutiva, a rede de raciocínios por onde os conceitos se articulam, se apoiam e produzem evidências, sem desprezar a experiência. E que independentemente da escolha teórica ou ideológica do pesquisador, os dados (“qualitativos”, “quantitativos” ou de outras classificações menos comuns) são “coletados”, analisados, processados. A certeza vem deles.

De acordo com HAIR, BABIN, MONEY, *et al* (2005, pág. 84), a pesquisa exploratória é de grande valia quando não se sabe muito sobre o assunto e não se tem a intenção de testar hipóteses específicas de pesquisa. Os autores relatam que a Siemens, empresa de telecomunicações com sede na Alemanha, tem em seu plano de pesquisa exploratória programática o objetivo de descobrir correspondências potenciais entre necessidades e tecnologias com uma, duas ou três décadas de antecedência, possibilitando o desenvolvimento de produtos bem-sucedidos de maneira mais sistemática.

No que concerne aos objetivos do estudo, a pesquisa exploratória é pertinente, pois tem como finalidade proporcionar maior familiaridade com o problema, com vistas a torná-lo mais explícito ou a constituir proposições e se quer entender como e se o QbD pode trazer ganhos substanciais na coordenação da cadeia produtiva farmacêutica. Pode-se dizer que estas investigações têm como objetivo principal o refinamento de ideias ou a validação de intuições. Gil (2008 e 2010) lembra que seu planejamento é, portanto, bastante flexível, de modo que possibilite a consideração dos mais variados aspectos relativos ao fato estudado. E que na maioria dos casos, as pesquisas exploratórias envolvem:

- a) levantamento bibliográfico;
- b) entrevistas com pessoas que tiveram experiências práticas com o problema pesquisado.

5.2.1. PESQUISA DE CAMPO

O método a ser empregado nesse estudo será a pesquisa de campo que focaliza uma comunidade, não necessariamente geográfica, já que pode ser uma comunidade de trabalho, de estudo, de prática, de lazer ou voltada para qualquer outra atividade humana. Essencialmente, a pesquisa é desenvolvida por meio da observação direta das atividades do grupo estudado e de entrevistas com informantes para captar suas impressões (GIL, 2010). A pesquisa de campo é empregada com o objetivo de obter dados e/ou conhecimentos a respeito de um problema, para o qual se busca uma solução, ou de uma hipótese, que se queira comprovar, ou, além disso, descobrir novos

fenômenos ou as relações entre eles. Consiste na observação de fatos e fenômenos tal como ocorrem espontaneamente, na coleta de dados a eles referentes e no registro de variáveis que se presume relevantes, para analisá-los (MARCONI & LAKATOS, 2008 e 2010).

Um estudo de campo pode ser reconhecido como válido quando se mostrar capaz de levantar novas questões ou hipóteses a serem consideradas em estudos futuros, sendo necessário acrescentar algo ao já conhecido. Isso não quer dizer que deva obrigatoriamente resultar em um conjunto de proposições capazes de fornecer nova perspectiva teórica ao problema e sim avançar o campo de conhecimento proposto (GIL, 2010).

GIL (2010) ressalta que nesses estudos a formulação exata do projeto de pesquisa é deixada para um estágio avançado de seu processo. Como a pesquisa de campo procura muito mais o aprofundamento das questões propostas do que a distribuição das características da população segundo determinadas variáveis, seu planejamento apresenta muito maior flexibilidade, podendo ocorrer mesmo que seus objetivos sejam reformulados ao longo da pesquisa. A especificação dos objetivos, a seleção dos informantes e as estratégias para coleta de dados costumam ser definidas somente após exploração preliminar da situação. Portanto, os estudos de campo na maioria das vezes iniciam-se com plano bem geral, que leva em consideração muito mais os objetivos da pesquisa e as limitações do que propriamente a definição de procedimentos.

PROSPECÇÃO INICIAL

O início do estudo representa um período de investigação informal e relativamente livre, no qual o pesquisador procura obter, tanto quanto possível, entendimento dos fatores que exercem influência na situação que constitui o objeto de pesquisa (GIL, 2010).

SITUANDO O PONTO DE PARTIDA DA TRAJETÓRIA METODOLÓGICA

A etapa exploratória desse estudo delimita a indústria farmacêutica como objeto. As motivações da pesquisadora se justificam pela atuação nesse campo desde 1992, no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, uma unidade produtora de vacinas e outros imunobiológicos, pertencente à Fundação Oswaldo Cruz/ Fiocruz, que por sua vez é uma Fundação Pública vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil. Na trajetória e evolução de Bio-Manguinhos, as parcerias realizadas, com forte

dependência de acordos de transferência de tecnologia, foram a principal fonte de incorporação de novos produtos ao portfólio.

O segmento de atuação da pesquisadora foi o trabalho no controle de qualidade, inicialmente em atividades analíticas, e desde 2005, na gestão do departamento de controle de qualidade. O desenvolvimento acadêmico em paralelo às atividades profissionais geraram uma dissertação de mestrado e uma monografia de especialização em gestão industrial de imunobiológicos que tiveram como foco o controle, operações e gestão da qualidade, no recorte da indústria farmacêutica.

Em 2012, houve a oportunidade de ingresso no programa de doutorado em engenharia de produção. No sentido de aprofundar e dar continuidade às áreas de conhecimento e de atuação do pesquisador, um projeto acadêmico da área da qualidade farmacêutica seria uma boa alternativa.

A elaboração de um projeto de tese de doutorado implica, preferencialmente, no conhecimento prévio do problema abordado, suficiente para permitir, concisamente, uma explicitação preliminar (ainda que tentativa) de seu conteúdo propositivo. Nesse sentido, essa pesquisadora vem sendo uma observadora participante do setor, e desta forma, encaminhar esse estudo investigando a qualidade na área industrial farmacêutica é uma forma pertinente de prosseguir buscando contribuições para esse campo do conhecimento.

PDA ANNUAL MEETING

Adicionalmente ao doutorado, iniciado em 2012, por felicidade, houve a possibilidade de participar por três anos seguidos (2012, 2013, 2014) de um congresso de enorme relevância e repercussão na cadeia global farmacêutica, que atua na fronteira industrial/acadêmica, patrocinado pelo *Parenteral Drug Association (PDA)*. Essa associação é líder global de prover educação e informações científicas, tecnológicas, regulatórias para a comunidade farmacêutica. O *PDA* foi fundado em 1946 como uma organização sem fins lucrativos, *PDA* está comprometida em desenvolver e compartilhar informações técnicas e práticas, cientificamente robustas, além de recursos para o avanço da ciência e da regulamentação, por intermédio da *expertise* de seus quase 10.000 membros em todo o mundo (<https://www.pda.org/>).

Nesses congressos, o debate e as apresentações traziam para o *framework* acadêmico as discussões de rotina e de vanguarda no chão de fábrica: operações da manufatura, sistema da qualidade e seus riscos, métricas, harmonização, validação,

estabilidade, ciências e tecnologia farmacêuticas, ciências regulatórias, cadeia de suprimentos global, cadeia de frios, conformidade, *outsourcing*, mercados consolidados e mercados emergentes, falsificações, desabastecimento, entre outros. Em salão anexo aos cursos, plenárias e mesas redondas, os fornecedores de bens e serviços da cadeia faziam exposição de suas ofertas, em escala global: era possível contratar serviços regulatórios, pacotes de validação, empresas que ofereciam serviços de pesquisa, desenvolvimento e manufatura como as *Contract Manufacturing Organization (CMO)*, *Contract Research Organisations (CRO)*, *Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO)*. A TABELA 25 informa algumas das apresentações sobre CMO e QbD:

TABELA 25: ALGUMAS APRESENTAÇÕES DOS PDA ANNUAL MEETING 2012, 2013, 2014:

66th PDA ANNUAL MEETING 2012
TAKLE, GARRY B. (<i>VMSC-Bioanalytics Merck</i>) Approaches to ensuring analytical method robustness during vaccine product lifecycle. April 17, 2012.
MUNK, MORTEN (Vice President, Business Development CMC BIOLOGICS). Key elements in successful outsourcing. April 17, 2012.
RIBEIRO, SOFIA (<i>Head of Supplier Quality Management, Americas Region</i>) & MUTERE, AMELIA. (<i>Principal Technical Manager, GMP Compliance, Americas Region Genentech Inc</i>). Direct Materials and Contractor (CMO) Evaluation Audit, Approval and Monitoring. April 18, 2012.
67th PDA ANNUAL MEETING 2013
ALONSO-CAPLEN, FIRELLI. (<i>Ph.D. Senior Director Biotherapeutics & Vaccines Outsourcing</i>) Case Study: Vaccine Manufacturing Outsourcing. 16-Apr-2013.
CAMPA, CRISTIANA, <i>PhD.</i> Case Study: QbD Implementation for Vaccines. CMC-Vaccines Working Group. Apr-2013.
FINKBOHNER, JOHN. <i>Ph.D.</i> A-VAX: Applying Quality by Design to Vaccines April 16, 2013.
ELVINS, IAN (<i>Exec. VP Global Quality Lonza</i>). Outsourcing Contract Facilities Manufacturing. April 16, 2013.

68th PDA ANNUAL MEETING 2014

FITZPATRICK, BRIAN (*Program Manager, SiO2 Medical Products*). **Utilizing Quality by Design (QbD) Principles to Develop Plasma Coated Parenteral Containers.** April 7, 2014.

HORTON, WARREN (*Vice President, Quality and Regulatory Affairs*). **CMOs and Quality Agreements: Contract Manufacturing and Testing.** 07/04/2014.

COCKRILL, STEVEN L. (*Diretor, Corporate Quality Control*). **Defining the Future of Biopharmaceutical Testing Paradigms.** April 7, 2014.

GINSBURY, KAREN (*CEO, PCI Pharmaceutical Consulting Israel, Ltd.*). **Outsourced Operations.** April 7, 2014.

WOLFE, JULIANNE (*Manager, Biotechnology & Pharmaceutical Services, RJ Lee Group, Inc.*). **Control of Foreign Particulate Matter – Using Forensics in QbD.** April 8, 2014.

AFNAN, ALI, (*PhD, President, Step Change Pharma, Inc.*). **The PAT Concept: A Regulatory Perspective.** April 8, 2014.

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

A materialização dessas formas de parcerias contratuais, alternativas à transferência de tecnologia praticada por Bio-Manguinhos, apresentavam inúmeras formas de relacionamento comerciais adicionais entre as empresas e que a indústria vinha avançando no caminho da desverticalização.

5.2.2. ESTRUTURANDO O ESTUDO DE CAMPO

A pesquisa de campo em questão foi estruturada em três estágios sequenciais, onde a obtenção de respostas de cada fase elucidava e refinava o planejamento da próxima etapa.

Inicialmente, uma pesquisa integrada realizada para a disciplina do doutorado Tópicos Especiais em Estratégia de Operações, com outros dois colegas, extrapolou as fronteiras da sala de aula, constituindo-se no primeiro estágio desse estudo de campo. As fases preliminares do estudo – EXPLORATÓRIA e CALIBRAÇÃO – foram de fundamental relevância para o desenho da etapa de CONSOLIDAÇÃO. A partir dos

retornos obtidos, foi possível ratificar os pressupostos e legitimar a questão de pesquisa, alicerçando a formatação do protocolo de pesquisa e a técnica de coleta de dados empregados na etapa de consolidação.

Os respondentes da fase exploratória inserem-se no conjunto de agentes atuantes e experientes, desempenhando cargos de gestão na cadeia de suprimentos farmacêuticos. Os interlocutores das demais etapas são profissionais consagrados, de notória *expertise*, que adicionalmente participam das transações comerciais, como as transferências de tecnologia entre organizações, agregando conhecimento técnico científico aos relacionamentos e parcerizações vigentes no mercado global.

A TABELA 26 sintetiza a sucessão das etapas do trabalho, aderente ao prescrito por GIL (2010).

TABELA 26: SÍNTESE DOS ESTÁGIOS DO ESTUDO DE CAMPO

ETAPAS	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	POPULAÇÃO AMOSTRAL	LOCAL DE ATUAÇÃO	COLETA DE DADOS
EXPLORATÓRIA 2014	Corpo gerencial	n= 15	Instituto público farmacêutico brasileiro	Questionários estruturados e entrevistas abertas
CALIBRAÇÃO 2015	Diretor Tecnológico	n= 1	Centro de pesquisa e produção de Cuba	Entrevista aberta
CONSOLIDAÇÃO 2015/2016	Especialistas	n= 14	Setor produtivo, acadêmico e regulatório farmacêutico	Entrevistas em profundidade

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

ESTUDO DE CAMPO – ETAPA EXPLORATÓRIA

O panorama de relacionamentos transacionais múltiplos apresentado nos congressos *PDA* estimulava o interesse pela compreensão desse cenário na indústria brasileira.

Reagindo a esse interesse, a etapa exploratória teve por finalidade ampliar a compreensão sobre o setor farmacêutico em sua atual complexidade, em especial seu processo contemporâneo de desverticalização, buscando entender como gestores de uma indústria farmacêutica pública brasileira, percebiam esse movimento da indústria, suas potenciais motivações e ganhos advindos de tal dinâmica.

Identificou-se como de grande valia selecionar profissionais de uma instituição de grande porte, produtora e exportadora de produtos biotecnológicos, inserida no cenário produtivo público, membro integrante do Complexo Industrial da Saúde e das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo para compor a população amostral.

Foram aplicados questionários estruturados (APÊNDICE I) e entrevistas individuais abertas. Os cargos dos participantes inqueridos encontram-se listados na TABELA 27.

TABELA 27: POPULAÇÃO AMOSTRAL DOS RESPONDENTE

FUNÇÃO DOS GESTORES ENTREVISTADOS	TOTAL DE PARTICIPANTES =15
Diretor	n= 1
Vice-diretor de Produção	n= 1
Vice-diretor de P&D	n= 1
Gerente de Projeto de Transferência de Tecnologia	n= 2
Conselheiro	n= 1
Gerente de Novos Negócios	n= 1
Gerente de Engenharia Industrial	n= 1
Gerente de Produção	n= 2
Gerente de P&D	n= 3
Gerente de Projeto de Novo Site	n= 2

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Os resultados da pesquisa apontam que o processo de subcontratação de estágios do ciclo de vida do produto farmacêutico é reconhecido como importante pela maioria dos entrevistados, principalmente a terceirização de serviços na área de P&D e estudos pré-clínicos e clínicos, seguido pela área de produção e qualidade.

Esse primeiro achado garantia que trazer a discussão de desverticalização para o debate com agentes da indústria nacional fazia sentido. Com relação às motivações para induzem tal movimento, 100% dos entrevistados entendem que objetivos de desempenho como custo, velocidade e flexibilidade operacional são vantagens competitivas que as organizações perseguem quando optam pela desverticalização, tendo sido também considerados *drivers* a estratégia de longo prazo, a pontualidade de entrega, a incorporação de inovações e a qualidade.

Esse trabalho gerou um artigo: “Desverticalização na indústria farmacêutica: um estudo sobre as percepções dos gestores do setor” (BELART, DIAS, SILVA *et al*; 2014) publicado no XXXIV ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO/Engenharia de Produção, Infraestrutura e Desenvolvimento Sustentável: a Agenda Brasil+10 / Curitiba, PR/Brasil, 07 a 10 de outubro de 2014.

Um dos *insights* providos por essa etapa exploratória aborda as fronteiras do sistema de qualidade das empresas farmacêuticas, previamente restritas aos limites da firma, extrapolado apenas nas auditorias de qualificação de fornecedores, inicialmente regionais, subordinados ao normativo local.

No cenário globalizado, o sistema da qualidade precisa dar conta de, mais do que uma cadeia, uma rede complexa de fornecedores, prestadores de serviços e regulação sanitária, interagindo dispersos em qualquer parte do mundo. O risco sanitário era anteriormente controlado principalmente por meio de inspeções regulatórias nas empresas alocadas dentro das fronteiras geográficas do país. Com a dispersão da cadeia de suprimentos, não é mais viável estar em cada localidade onde uma matéria-prima é produzida ou onde uma etapa do ciclo de vida do medicamento é manufaturada.

A etapa exploratória do estudo de campo introduziu, ainda que de forma superficial, a questão da qualidade ao mercado farmacêutico globalizado, passível de investigação mais aprofundada. Vindo ao encontro da experiência profissional da pesquisadora, o interesse no campo de estudo voltava sua lente para a qualidade farmacêutica, questão central em processos e produtos do setor. As questões de qualidade são de enorme significância no universo farmacêutico. No cenário fragmentado, identificado no artigo, como a qualidade — que deve ser sempre um relevante direcionador e elemento da coordenação da cadeia — se estrutura?

A prática do ofício da pesquisadora, somada aos temas tratados nos Congressos do *PDA*, endereçaram ao framework do *QbD* como uma possível contribuição tecnológica para o tema. O contexto desse estudo, como visto, contempla a dispersão geográfica da cadeia produtiva farmacêutica e os arranjos colaborativos que se formaram para constituir esse mercado global, ainda mais vulnerável aos riscos à qualidade. A coordenação da cadeia de suprimentos pode ser fortalecida por intermédio de um artefato potente que contribua para o bom planejamento e materialização da qualidade na cadeia globalizada, atuando como um instrumento de coordenação da rede produtiva, para formatar as práticas do setor. Conforme a literatura, o *QbD* trata-se de uma abordagem que visa garantir a qualidade dos medicamentos, baseado no conhecimento científico, em gestão de risco, assegurando que todas as fontes de variabilidade que afetam um processo sejam identificadas e tratadas por medidas adequadas. Isso permite que o produto obtido sempre atenda às características definidas desde desenvolvimento, racionalizando custos, cumprindo prazos e alinhado com uma das máximas da gestão de qualidade: “fazer certo da primeira vez”.

Após a etapa exploratória proposta por GIL (2010), onde foram delimitados o objeto e o contexto da pesquisa, MARCONI & LAKATOS (2008 e 2010) orientam para a fase inicial da pesquisa de campo, a realização de uma pesquisa bibliográfica sobre o tema em questão, que irá localizar o conhecimento acadêmico vigente sobre o problema, que trabalhos já foram realizados a respeito e sua relevância (vide CAPÍTULO 3 TÓPICOS 1, 2 e 3, e CAPÍTULO 4 TÓPICOS 1 e 2).

ESTUDO DE CAMPO: ETAPA CALIBRAÇÃO

Após o mapeamento da literatura e o evento da qualificação doutoral, em setembro de 2015, houve ocasião de avançar no percurso metodológico, promovendo uma interlocução junto a um especialista cubano com a finalidade de verificar a pertinência da questão de pesquisa e captar suas percepções acerca da proposta do estudo. Esse estágio do estudo de campo visa desenvolver os procedimentos de coleta, calibrar o vocabulário empregado, sendo muito útil como uma primeira impressão sobre a pertinência e relevância da questão de pesquisa no campo.

A etapa calibração foi realizada em 10/08/2015, com base na questão de pesquisa e seus objetivos e considerando o referencial teórico levantado na revisão bibliográfica, um *draft* de um plano orientado de pesquisa dirigiu essa entrevista preliminar com o Diretor Tecnológico de um centro de pesquisa e produção de Cuba, que atua no desenvolvimento, produção e comercialização de produtos biológicos a partir de métodos da biotecnologia moderna, e que realiza processos de transferência de tecnologia para outras empresas, ou dentro da própria empresa através do estabelecimento de subsidiárias ou entre a área de P&D e a área produtiva. O Diretor tem inúmeras publicações na área de imunologia celular e bioengenharia, e 25 anos de experiência nesta empresa, que exporta seus produtos para mais de quarenta países. A comercialização do produto é feita por outra empresa, uma sociedade anônima (S.A.), que atua estabelecendo parcerias com empresas locais nos países de interesse que cuidam da importação e da distribuição do produto. Quando o mercado no país para onde se pretende exportar é muito grande, a estratégia muda e passa a ser estabelecer uma empresa produtiva com um sócio local (público ou privado) e transferir a tecnologia.

O dossiê de registro de um novo produto é preparado pela área regulatória da empresa cubana, primeiramente para registro em Cuba. No caso de empresa mista fora de Cuba, também é uma equipe do centro de pesquisa e produção de Cuba, detentora do conhecimento sobre o produto que prepara a documentação para registro e este dossiê é analisado por uma equipe regulatória local, que conhece os requisitos da

agência regulatória do país onde se quer registrar e adequa a documentação para este fim.

O Diretor entendeu que não há harmonização internacional dos requisitos regulatórios, o que aumenta a complexidade da cadeia, atuando em nível global. Ele lembrou que o impacto da falta de harmonização tem mais repercussão em países emergentes, bem como em Cuba, uma vez que a dificuldade de registrar produtos em diversos países não é tão fortemente sentida pelas multinacionais de países europeus porque o dossiê de registro já aceito pela Agência Europeia de Medicamentos é, em geral, automaticamente aceito pelas outras agências regulatórias regionais.

Quando questionado sobre o potencial do *QbD* como instrumento de coordenação da cadeia farmacêutica desverticalizada, ele concordou, reconhecendo o *QbD* como um artefato técnico poderia apoiar a colaboração produtiva na cadeia de suprimentos e que o *QbD* poderia ser uma valiosa ferramenta para otimizar o desenvolvimento de produtos e a transferência de tecnologia, facilitando posteriormente o registro dos produtos e futuras alterações de registro, e que certamente teria um papel na coordenação da cadeia de suprimentos. No entanto, por se tratar de um artefato “novo”, ainda não pode assinalar casos que tenham sido desenvolvidos com essa abordagem. Observou que não faria sentido inserir projetos antigos na lógica de *QbD* já que impor custos aos projetos, mas salientou que vê como um ganho novos projetos de desenvolvimento tecnológico adotarem esse framework.

A etapa calibração, um teste com esse agente qualificado e experiente da cadeia de suprimentos farmacêutica, foi considerado produtivo, entendido como a validação da proposta da discussão do papel do *QbD* na cadeia de suprimentos em estudo.

A etapa calibração arrecadou elementos para subsidiar a fase seguinte, endereçando à definição do procedimento de coleta de dados.

DEFINIÇÃO DA ABORDAGEM DE COLETA DE DADOS

Uma variedade de técnicas de coleta de dados pode ser utilizada nas pesquisas de campo, como entrevista, observação participante, análise de conteúdo etc., para o estudo relativamente intensivo de um pequeno número de unidades, mas geralmente sem o emprego de técnicas probabilísticas de amostragem (MARCONI & LAKATOS, 2008 e 2010). A amostra é uma parcela convenientemente selecionada do universo (população); é um subconjunto do universo.

Com relação a tipologia da amostragem da pesquisa, podem ser classificados dois grandes grupos: amostragem probabilística e não-probabilística. Os do primeiro grupo apresentam fundamentação matemática ou estatística, enquanto os do segundo

grupo depende unicamente de critérios do pesquisador (GIL, 2008). Não sendo pertinente a escolha de uma amostra probabilística, fica a cargo do pesquisador a tentativa de buscar, por outras vias, uma amostra representativa. Uma das formas é a procura de um subgrupo que seja típico, em relação à população como um todo. Restringem-se as observações a ele e as conclusões obtidas são generalizadas para o total da população (MARCONI & LAKATOS, 2008 e 2010).

Nesse trabalho, a indicação da entrevista em profundidade como procedimento de coleta de dados se mostrou adequada. Segundo HAIR, BABIN, MONEY, *et al* (2005) uma entrevista ocorre quando o pesquisador “fala” diretamente com o respondente, fazendo perguntas e registrando as respostas. Uma entrevista em profundidade é uma sessão de discussão individual não-estruturada — aquela em que é facultado ao entrevistado decidir-se pela forma de construir a resposta — conduzida por um entrevistador e dirigida individualmente aos participantes, criteriosamente escolhidos por algum tipo de *expertise*. A parte estruturada da entrevista em profundidade consiste na preparação de um plano para orientar a entrevista. Para TEIXEIRA, ZAMBERLAN e RASIA (2009), a entrevista em profundidade pode durar de trinta minutos a mais de uma hora. Após formular a pergunta inicial, o entrevistador utiliza um formato não-estruturado. A resposta inicial do entrevistado vai calibrar a sequência da entrevista, o quanto o plano inicial será explorado, o emergir de contribuições esperadas e as imprevistas. Mesmo que o entrevistador procure seguir um roteiro, o conteúdo específico das perguntas e a ordem de sua formulação acabam sendo influenciados pelas respostas do entrevistado. Nesse formato de entrevista busca-se a intensidade nas respostas, e não a quantificação ou representação estatística das informações.

Nesse intercâmbio linguístico, é inaceitável ignorar a implicação da ocorrência e das circunstâncias criadas por um dos elementos dessa interação (o entrevistador) sobre a expressão da outra (o respondente). Segundo MATTOS (2005):

“Há sempre um significado de ação para além do significado temático da conversação. Os entrevistados emitem vários sinais enquanto assimilam as perguntas, articulam as respostas ou interferem nelas. É impreciso interpretar o que alguém “disse” sem se perguntar também o que, na ocasião, “deu a entender”, o que sinalizava para além do que dizia, enfim, o que também fazia ao responder tais e tais perguntas. Isso é o “sentido pragmático” da entrevista, que a técnica da análise de conteúdo ignora sistematicamente”.

MARCONI & LAKATOS (2010) relacionam aspectos vantajosos e limitações do emprego da entrevista como técnica de coleta de dados (TABELA 28).

TABELA 28: VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO EMPREGO DA ENTREVISTA COMO TÉCNICA DE COLETA DE DADOS

VANTAGENS	LIMITAÇÕES
Emprego indistinto com todos os segmentos da população: analfabetos ou alfabetizados.	Problema de expressão e comunicação de ambas as partes.
Amostragem menos restrita: o entrevistado não precisa saber ler ou escrever.	Incompreensão, por parte do respondente, do significado das perguntas, no contexto da pesquisa.
Assegurar a correta interpretação do que está sendo inquerido, esclarecer dúvidas.	Influência indevida do entrevistador sobre o respondente.
Registro de reações.	Indisposição do entrevistado em dar as informações necessárias
Emergir de dados significativos indisponíveis em bases de dados.	Retenção de alguns dados importantes, receio de se comprometer.
Obtenção de informações mais precisas, podendo ser comprovadas, em tempo real, as discordâncias.	Ocupa muito tempo e é difícil de ser realizada.

FONTE: MARCONI & LAKATOS (2010)

HAIR, BABIN, MONEY, *et al* (2005) comparam a entrevista em profundidade com o grupo de foco, uma vez que ambas as técnicas preparam um plano para guiar a entrevista, e também nos dois procedimentos de coleta as respostas dos entrevistados não são estruturadas. Os autores destacam que, em uma entrevista em profundidade, os participantes normalmente ficam mais à vontade para discutir assuntos potencialmente incômodos, além de permitir uma sondagem mais intensa que o grupo de foco. Nenhuma das duas técnicas são eficientes para testar hipóteses, e não são modalidades econômicas de pesquisa exploratória. A TABELA 29 apresenta uma comparação entre essas duas abordagens de coleta de dados, com relação à potenciais benefícios advindos de seu emprego.

TABELA 29: COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DE FOCO VERSUS ENTREVISTAS EM PROFUNDIDADE

BENEFÍCIOS DA PESQUISA EXPLORATÓRIA	GRUPOS DE FOCO	ENTREVISTA EM PROFUNDIDADE
Auxilia a formulação de hipóteses e de proposições da pesquisa	☺☺☺☺☺	☺☺☺☺☺
Identifica atributos relevantes	☺☺☺☺☺	☺☺☺☺

Identifica padrões de uso	☺☺☺☺	☺☺☺
Identifica principais fontes de dificuldades dos entrevistados	☺☺☺☺	☺☺☺☺☺
Identifica novas ideias	☺☺☺☺☺	☺☺☺
Discute questões delicadas	☹	☺☺☺☺☺
Identifica questões pessoais dos interlocutores	☹	☺☺☺

Obs: O número de carinhas alegres indica a eficiência da técnica na obtenção do benefício, onde cinco carinhas alegres significam altamente eficiente e menos carinhas alegres, proporcionalmente menos eficientes. A carinha triste indica a ineficiência da técnica no alcance do benefício.

FONTE: ADAPTADO DE HAIR, BABIN, MONEY, et al (2005).

QUANTAS ENTREVISTAS SÃO SUFICIENTES NA PESQUISA QUALITATIVA?

Outra questão que precisa ser elucidada é a indefectível pergunta: Quantas entrevistas são suficientes na pesquisa qualitativa? Embora a ideia de saturação e redundância sejam úteis no nível conceitual, ela fornece pouca orientação prática para estimar tamanhos de amostra na coleta de dados necessários para a realização de pesquisa qualitativa.

GUEST, BUNCE e JOHNSON (2006) esclarecem que apesar da literatura exigir que a saturação teórica seja um critério para justificar amostras de tamanho adequado em pesquisas qualitativas, a revisão dos autores mostra que essa mesma literatura faz um trabalho pobre em operacionalizar o conceito de saturação, uma vez que não há descrição de como a saturação possa ser determinada e não há orientações práticas para estimar tamanhos de amostra para entrevistas. Os autores avaliaram vinte e quatro livros de métodos de pesquisa e sete bases de dados, e ratificaram que muito pouco progresso foi feito a este respeito, exemplificando que Morse (1995)¹⁵ comenta sucintamente que "a saturação é a chave para um excelente trabalho qualitativo", mas, que ao mesmo tempo, observou: "não existem orientações publicadas ou testes de adequação para estimar o tamanho da amostra necessária para atingir a saturação". Os autores, usando os dados de um estudo que incluía análises de sessenta trabalhadoras em dois países do oeste africano, observaram que o ponto de saturação era atingido a partir da décima segunda entrevista, embora temas chave mais agregados evidenciassem a saturação nas seis primeiras entrevistas, achado consistente com os estudos fenomenológicos de Morse (1994)¹⁶ e os de Nielsen & Landauer (1993)¹⁷ em usabilidade tecnológica, onde criaram um modelo matemático baseado no resultado de seis diferentes projetos e demonstraram que seis participantes podem descobrir 80%

¹⁵ Morse, J. 1995. The significance of saturation. *Qualitative Health Research* 5:147–49.

¹⁶ Morse, J. 1994. Designing funded qualitative research. In *Handbook for qualitative research*, ed. N. Denzin and Y. Lincoln, 220–35. Thousand Oaks, CA: Sage.

¹⁷ Nielsen, J., and T. K. Landauer. 1993. A mathematical model of the finding of usability problems. *Proceedings of INTERCHI* 93:206–13.

dos maiores problemas com o sistema e que depois de cerca de doze participantes, este número de diagnóstico tende a ser estabilizado em torno dos 90%.

BAKER & EDWARDS (2012) realizaram uma pesquisa com 14 *experts* e 5 iniciantes em metodologia qualitativa, solicitando que respondessem “quantas entrevistas qualitativas são suficientes?” A resposta mais recorrente foi “depende”. Depende da natureza e da finalidade do estudo, se a análise se fundamenta na semelhança, ou diferença, ou singularidade, ou complexidade, ou para comparação ou instâncias, as questões práticas a considerar incluem recursos e tempo disponível. Tracey Jensen, uma das iniciantes entrevistadas identificou essa pergunta “quantas?” como a causa de ansiedade na sua tese de doutorado. Ela conseguiu fazer uma reflexão sobre os aspectos que ela valorizava nos trabalhos dos outros, como a qualidade, o cuidado e o tempo dedicado à análise, e não a quantidade. Jennifer Mason, uma das *experts* consultadas, indica algumas perguntas essenciais, que podem nortear a decisão de “quantas?”:

- Aonde você quer chegar?
- O que você tem responde à sua questão?
- Vai haver um número que chegue?
- Será que "mais" é sempre "melhor"?
- Ter mais ou menos entrevistas influencia a qualidade ou a força do seu pressuposto?
- Como vai sua decisão sustentar os tipos de proposições que você pode fazer?

Um terceiro respondente desta pesquisa, Ben Baumberg lembra, oportunamente, o mundo real: “Talvez a lição no campo de batalha entre o desejável e possível, é que o possível sempre ganha. Mas, felizmente, o possível às vezes acaba por ser mais desejável do que se pensava”.

Indo ao encontro da literatura acadêmica, essa pesquisa também percebeu a convergência de respostas a partir da décima segunda entrevista, onde não havia mais *insights* originais, as respostas confirmavam impressões já coletadas dos respondentes anteriores, de maneira exaustiva, indicando a saturação, e a possibilidade de encaminhamento para a fase de organização desses dados primários obtidos.

PLANO ORIENTADO DE PESQUISA

O percurso metodológico percorrido foi encaminhando às definições subsequentes. Com base na questão de pesquisa e seus objetivos, considerando o referencial teórico levantado na revisão bibliográfica, os achados da etapa exploratória e o feedback do teste, foi arquitetado um plano orientado ou protocolo de pesquisa. Essa proposição empírica, deverá dirigir a interlocutores qualificados um conjunto de questões, buscando alcançar como a qualidade está sendo entendida no cenário de operações compartilhadas, multi campi, e se o *QbD* poderia ser um instrumento na articulação das operações e coordenação da cadeia.

A população a ser pesquisada ou universo da pesquisa, é definida como o conjunto de indivíduos que partilham de, pelo menos, uma característica em comum. Entretanto, o pesquisador opera com recursos restritos (prazo limitado, dotação financeira exígua). Deste modo, são poucas as vezes em que pode desenvolver um trabalho com todos os elementos da população (N). Na maioria dos casos, o pesquisador estuda um pequeno grupo de indivíduos retirados da população. Este grupo é denominado de amostra (n). O perfil da amostragem desse estudo deve considerar atores da agência regulatória e da indústria farmacêutica pública e privada. Um grande desafio será a localização de profissionais da indústria com a visão global do mercado e sistêmica da qualidade, em aderência aos guias *ICH*. O perfil dos interlocutores estimado são agentes qualificados, com *expertise* renomada na área. O protocolo dessa pesquisa em campo explicita a intenção de possível ampliação do n, por meio da técnica metodológica *snowball* (Bola de Neve), também divulgada como *snowball sampling*. O método produz uma amostra de estudo por intermédio de referências feitas entre pessoas que compartilham ou sabem de outras pessoas que possuem algumas características que são de interesse de pesquisa (BIERNACK & WALDORF, 1981). Nessa técnica, uma forma de amostra não probabilística utilizada em pesquisas sociais, os primeiros participantes de um estudo indicam novos participantes que por sua vez indicam novos participantes e assim sucessivamente, expandindo o n inicialmente proposto até que nomes já indicados voltem a ser recomendados, conhecido como ponto de saturação (BALDIN & MUNHOZ, 2011).

O planejamento do protocolo de pesquisa projetou um conjunto de questões que se desejava explorar acerca do tema central. Apesar das entrevistas em profundidade não terem um caráter estruturado, buscou-se elaborar uma pauta que evitasse pausas ou silêncios improdutivos, onde o pesquisador voltasse a estimular o entrevistado a discorrer sobre o tema abordado e expressar suas opiniões sobre o tema em questão,

de maneira livre e flexível. Cabe ao pesquisador provocar, intuindo a melhor maneira de formatar a pergunta para alcançar a maior colaboração possível, de acordo com as características de cada entrevistado.

Conforme a literatura compulsada, diversos benefícios e vantagens no ciclo de vida do produto são decorrentes da adoção do *QbD*. O protocolo de pesquisa elaborado encontra-se no APÊNDICE II.

APLICAÇÃO DO PLANO ORIENTADO DE PESQUISA

As entrevistas em profundidade seguiram as etapas sumarizadas na FIGURA 48.



FIGURA 48: ETAPAS DA ENTREVISTA EM PROFUNDIDADE UTILIZADAS NO PRESENTE ESTUDO
FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Vale destacar que as etapas da entrevista em profundidade utilizadas como técnica de coleta de dados neste trabalho consumiram na prática muito mais tempo do que o inicialmente previsto. Identificar os respondentes, conseguir seus contatos, lograr sucesso em que retornassem as mensagens, agendar e reagendar a entrevista, estar a postos no local e horário adequados, e ter em mãos um enorme volume de áudio em diversos idiomas para ser transcrito não foram tarefa trivial.

5.2.3. RECRUTAMENTO DOS ESPECIALISTAS

Além dos especialistas dos comitês técnico científicos inicialmente mapeados, a expectativa de ampliar o valor amostral teve como estratégia adicional solicitar a colegas de Bio-Manguinhos a apresentação de colegas de outras empresas. As mensagens eletrônicas disparadas a fim de iniciar a comunicação foram ignoradas, sendo as tentativas de acesso não concretizadas. Os demais respondentes foram arregimentados pela intermediação de colegas e professores, cientes acerca do projeto, e essas entrevistas ocorreram no local de trabalho dos mesmos. As entrevistas foram presencialmente realizadas, com exceção de uma feita por telefone e gravada em viva voz e a com o agente da regulação, realizada por *Skype* e registrada por gravação. Houve um contato adicional com o respondente da ligação telefônica, pois o final do áudio não foi registrado e algumas questões foram retomadas e registradas por áudio do aplicativo "*WhatsApp*".

Um termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE III) foi redigido e aplicado na negociação sobre a participação do especialista em regulação e vigilância sanitária, que foi a mais demorada e burocrática, demandando autorização superior.

É possível considerar as entrevistas com especialistas da cadeia farmacêutica como diálogos simétricos, uma vez que todo o conjunto, entrevistador e entrevistados operam na área, e tem uma base de conhecimento uniforme sobre os padrões de operações do setor. Essa confluência de interesses tornou as entrevistas, de um modo geral, bastante sinceras, não tendo havido assuntos tabus ou intocáveis.

Uma das estratégias para cooptar a máxima cooperação possível foi esclarecer que o objetivo da pesquisa era coletar as impressões dos profissionais, suas percepções, e não o posicionamento da empresa. No caso do agente da regulação sanitária, a visão captada é a sua expressão pessoal, mas procurou-se por meio desse profissional trazer para o estudo a perspectiva da regulação frente ao debate promovido.

Tal esclarecimento acabava por estimular o diálogo, deixando o agente mais à vontade. Foi solicitado aos interlocutores o preenchimento de seus dados pessoais e

profissionais em um protocolo. As entrevistas eram sempre iniciadas apresentando o tema proposto e explicando o contexto, onde certificava-se ao final da explanação se o entrevistado tinha entendido a proposta. Uma vez assegurado o entendimento, tinha início a interlocução. Esses diálogos duraram de quarenta a noventa minutos, com duração média de sessenta e cinco minutos, perfazendo um total de aproximadamente quinze horas de gravação. A TABELA 30 apresenta o registro sumarizado das características profissionais dos entrevistados.

TABELA 30: CARACTERÍSTICAS DOS RESPONDENTES

DADOS SOBRE O ESPECIALISTAS
ESPECIALISTA 1
Formação graduação: Farmacêutico
Pós-graduação: -----X-----
Empresa: Multinacional europeia
Área de atuação: Qualidade em produção de vacinas
Cargo: Diretor de mercados emergentes e apoio aos sites
Tempo de experiência na atual empresa 14 anos
Experiência prévia (total): 22 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 2
Formação graduação: Químico
Pós-graduação: Ciências farmacêuticas
Empresa: Multinacional norte americana
Área de atuação: Pesquisa e desenvolvimento farmacêutico
Cargo: Diretor científico
Tempo de experiência na atual empresa: 13 anos
Experiência prévia (total): 15 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 3
Formação graduação: Engenharia Química
Pós-graduação: Mestrado em Ciências
Empresa: Instituto de Biotecnologia cubano
Área de atuação: Transferência de tecnologia
Cargo: Departamento de transferência de tecnologia
Tempo de experiência na atual empresa: 17 anos
Experiência prévia (total): 33 anos (desenvolvimento e escalonamento de processos produtivos)
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 4
Formação graduação: Ciências Farmacêuticas

Pós-graduação: Mestrado em Tecnologia e Controle de Medicamentos
Empresa: Centro de produção cubano
Área de atuação: Produção de vacinas
Cargo: Diretor Comercial
Tempo de experiência na atual empresa: 15 anos
Experiência prévia (total): 30 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 5
Formação graduação: <i>Marketing</i>
Pós-graduação: -----X-----
Empresa: Multinacional europeia/subsidiária brasileira
Área de atuação: Diretoria de Negócios da Unidade Biotecnológica
Cargo: Vice-Presidente
Tempo de experiência na atual empresa: 35 anos
Experiência prévia (total): 40 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 6
Formação graduação: Químico
Pós-graduação: Mestrado em Garantia da Qualidade e Assuntos Regulatórios Farmacêuticos e Negócios
Empresa: Multinacional norte americana
Área de atuação: Integração do Mercado de Suprimentos Externo – Qualidade, Américas
Cargo: Diretor
Tempo de experiência na atual empresa: 5 anos
Experiência prévia (total): 12 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 7
Formação graduação: Médico Veterinário
Pós-graduação: Doutorado em Filosofia, Microbiologia e Imunologia; Biologia Molecular e Virologia; Pós-doutorado em cultura de células de vacina Influenza, <i>MBA Executivo</i> .
Empresa: Multinacional europeia
Área de atuação: Transferência de produto e cadeia de suprimentos externa
Cargo: Diretor
Tempo de experiência na atual empresa: 7 anos
Experiência prévia (total): 16 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 8
Formação graduação: Farmacêutico
Pós-graduação: Qualidade
Empresa: Multinacional norte americana/subsidiária brasileira
Área de atuação: Qualidade

Cargo: Diretor de Qualidade Manufatura Externa
Tempo de experiência na atual empresa: 8 anos
Experiência prévia (total): 30 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 9
Formação graduação: Farmacêutico Industrial
Pós-graduação: -----X-----
Empresa: Multinacional norte americana/subsidiária brasileira
Área de atuação: Qualidade
Cargo: Gerente de Controle e Garantia da Qualidade
Tempo de experiência na atual empresa: 3 anos
Experiência prévia (total): 19 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 10
Formação graduação: Farmácia Industrial
Pós-graduação: Especialista em Direito Sanitário
Empresa: Instituição Pública Estadual
Área de atuação: Escritório de Transferência de Tecnologia
Cargo: Coordenador de Transferência de Tecnologia
Tempo de experiência na atual empresa: 2 anos em Transferência de Tecnologia e 7 anos em Garantia da Qualidade
Experiência prévia (total): 11 anos
Entrevista por telefone viva voz gravada e aplicativo <i>whatsapp</i>
ESPECIALISTA 11
Formação graduação: Químico
Pós-graduação: <i>PhD</i> em Química
Empresa: Consultoria norte americana
Área de atuação: Desenvolvimento de negócios, qualidade e planos de melhoria organizacional / culturais, processos de negócios e de reengenharia qualidade, redesenho organizacional, gestão da qualidade, validação, auditoria, métricas de qualidade, processo de treinamento, ferramentas de qualidade, design do sistema de qualidade, análise de riscos, análise de causa raiz, auditorias de conformidade e melhorias, projetos de planta para atender aos padrões de BPF, controle e garantia da qualidade.
Cargo: Presidente
Tempo de experiência na atual empresa: -
Experiência prévia (total): 50 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 12
Formação graduação: Farmácia industrial
Pós-graduação: Doutorado em Tecnologia
Empresa: Instituto Público de Produção de Fármacos

Área de atuação: Desenvolvimento Farmacêutico
Cargo: Tecnologista
Tempo de experiência na atual empresa: -
Experiência prévia (total): 11 anos
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 13
Formação graduação: Farmacêutico industrial
Pós-graduação: Doutor em ciências
Empresa: Universidade Pública
Área de atuação: Tecnologia Farmacêutica
Cargo: Professor titular
Tempo de experiência na atual empresa: 19 anos
Experiência prévia (total): -
Entrevista presencial
ESPECIALISTA 14
Formação graduação: Ciências Biológicas
Pós-graduação: Doutor em Ciências Biológicas
Empresa: Agência Nacional Vigilância Sanitária
Área de atuação: Regulação e Vigilância sanitária
Cargo: Especialista em regulação e vigilância sanitária
Tempo de experiência na atual empresa: 10 anos
Experiência prévia: Área acadêmica
Entrevista por <i>skype</i> , registrada por gravação

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

5.2.4. ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados coletados nesta pesquisa se orientou pelo modelo de referência descrito por MATTOS (2005 e 2010) sobre procedimentos de organização e análise de conjuntos de entrevistas, realizadas com o mesmo objetivo. A questão a ser enfrentada diz respeito a avançar genuinamente da fala de um entrevistado e, em seguida, de vários deles, para um significado interpretativo legítimo. Para tal, o MODELO DE APOIO EM 5 FASES, uma sequência de ações que prepara, suporta e ajusta a interpretação apresenta-se apropriado, conforme literalmente prescrito por MATTOS (2005 e 2010) na TABELA 31:

TABELA 31: MODELO DE APOIO EM CINCO FASES

FASE 1: RECUPERAÇÃO
<p>É preciso garantir recuperar, em sentido amplo, o momento da entrevista; transcrever o que foi gravado, depois de ouvir a fita atentamente, fazendo anotações preliminares, de memória, sobre significados que parecem emergir de alguns momentos especiais. Os textos das várias entrevistas, com todas as anotações, devem estar disponíveis para serem trabalhados juntamente com a gravação oral.</p>
FASE 2: ANÁLISE DO SIGNIFICADO PRAGMÁTICO DA CONVERSAÇÃO
<p>A análise básica do texto de entrevista é feita em duas “demãos” e uma revisão delas. A primeira “demão” de leitura e audiência do texto é dirigida a observar como se desenrolou o contexto pragmático do diálogo: o que foi acontecendo ao longo da entrevista? Como o assunto foi se desenvolvendo? Onde parecem ter ocorrido “pontos altos” e momentos de “ausência”? Que respostas “transbordaram” para outras, deixando-se advertência para, no passo seguinte, verificar a construção composta do significado.</p> <p>A segunda “demão” de leitura e audiência do texto é dirigida a observar cada pergunta-resposta, como a responder três perguntas básicas: qual o significado nuclear da resposta, quais os significados incidentes, quais as suposições implícitas a respeito do contexto.</p>
FASE 3: VALIDAÇÃO
<p>O significado nuclear da resposta a cada pergunta, tal como entendido pelo pesquisador, deve ser validado pelo próprio entrevistado em seu aspecto semântico.</p>
FASE 4: MONTAGEM DA CONSOLIDAÇÃO DAS FALAS
<p>A edição da consolidação das falas visa arquitetar a fase seguinte, de análise dos conjuntos, criando uma “matriz de consolidação”. A consolidação consiste na transcrição dos dados coletados, pelo menos os da análise dos significados nucleares das respostas para uma matriz de dupla entrada: em uma, os entrevistados, possivelmente aproximados por características de estratificação, em outra, as perguntas. Na interseção, as respostas, que são as unidades textuais básicas de análise. Deve-se usar folha de papel (ou tabela eletrônica) a maior possível, mas certamente as anotações referentes aos significados incidentes e as suposições implícitas a respeito do contexto terão, na célula adequada, apenas chamada para</p>

folha suplementar. Se possível, deve-se deixar ampla coluna à direita e embaixo da matriz para anotações, na fase seguinte.

FASE 5: ANÁLISE DE CONJUNTOS

Registram-se na coluna da extrema direita ou na inferior, conforme o caso, as observações conclusivas sobre conjuntos e subconjuntos. Em folhas complementares ficarão as observações conclusivas sobre os destaques individuais. A ligação entre observações conclusivas e fatos de linguagem (expressões), no entanto, em hipótese alguma pode ser perdida. Nessa fase, que é rica de argumentos e inspirações, já se pode iniciar as redações parciais do texto acadêmico, cuja elaboração, de forma sistemática, se seguirá à análise.

FONTE: MATTOS (2005, 2010)

APLICAÇÃO DO MÉTODO DE RECUPERAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A partir das orientações descritas por MATTOS (2005, 2010), foi encaminhado o tratamento dos dados primários coletados nas entrevistas. Consideram-se dois níveis de análise em que seria possível buscar evidências a partir do próprio uso da linguagem: a análise do significado semântico pragmático da conversação e a análise linguística do discurso, aqui não pressuposta.

Com a intenção de estimular a prática e a tentativa de captar e integrar a diversidade — e considerando que uma análise detalhada, por elementos textuais, limita fortemente o número de entrevistas — o primeiro nível de análise foi empreendido nessa consolidação dos dados dos respondentes, pois o que se deseja aqui é o entendimento dos significados de macro textos (“significado nuclear”), unidades maiores de resposta com seus desdobramentos em uma ou mais perguntas; dos significados incidentais relevantes, digressões e outros elementos mal contextualizados em cada resposta ou emergentes da relação de várias respostas.

Com esse fim, foram utilizadas as etapas do arcabouço metodológico proposto por MATTOS (2005, 2010):

Fase 1: Recuperação: Transcrição detalhada do áudio gravado, dados dos respondentes, alguma anotação ou memória particular.

A recuperação dos dados, realizada por meio da transcrição do áudio em texto foi integralmente exercida pela pesquisadora. Foi um processo demasiadamente moroso, consumiu um tempo muito além da mais pessimista previsão, e demandou especial atenção, onde as falas acabam por remeter ao momento da entrevista, onde uma

interjeição, uma pausa ou um som de sorriso adicionavam uma nova camada de significados ao contexto

Fase 2: Análise básica do texto feita em 2 “demãos”

- a) Primeira demão: Como se desenvolveu o assunto, pontos altos, momentos de ausência.
- b) Buscar o significado nuclear (macro textos), unidades maiores de resposta com seus desdobramentos, os significados incidentais relevantes — digressões, divagações e outros elementos mal contextualizados na fala e significados de contexto, pressupostos em cada resposta ou emergentes da relação de várias respostas.

Nessa fase, foi realizada uma leitura analítica do texto, e uma categorização agregada.

Fase 3: Validação de fatos verbais.

Considerando a importância dessa etapa e a dificuldade de acessar os respondentes novamente, empreendeu-se a validação dos significados das respostas e dirimiu-se dúvidas de idioma em tempo real.

Fase 4: Montagem da Matriz de Consolidação: consiste na transcrição dos dados coletados (análise dos significados nucleares) para uma matriz de dupla entrada: em uma os entrevistados e em outra as perguntas. Na interseção, as respostas, que são as unidades básicas de análise.

Fase 5: Análise do conjunto.

A partir da organização das perguntas e respostas e de sua categorização, a reconciliação dos dados foi feita de tal forma que pudesse orientar sua análise e interpretação, para subsidiar as conclusões do estudo. Interessante foi observar que algumas perguntas eram respondidas mais adiante, quando já se tinha mudado o assunto, necessitando voltar na matriz e abrir mais espaço para aquela questão que tinha ficado inconclusa.

As respostas que puderam ser aglutinadas em categorias semelhantes originaram blocos de afinidades, que foi a solução encontrada para a apresentação da discussão dos resultados.

Após as definições de cunho metodológico, o capítulo seguinte conduz à discussão dos resultados da etapa de consolidação do estudo de campo. As condições específicas das entrevistas, apresentando características profissionais do conjunto de *experts* respondentes e a análise e interpretação dos dados serão detalhadamente descritas no Capítulo 6.

6.RESULTADOS E DISCUSSÃO

A investigação do campo foi realizada em três etapas subsequentes – exploratória, calibração e consolidação - onde a etapa prévia orientava a fase seguinte, no sentido de refinar e ajustar o instrumento de coleta para o alcance dos objetivos anunciados. O quinto capítulo, de método, introduziu as fases exploratória e calibração, e discutiu seus achados, que endereçaram para a fase de consolidação. Nesse capítulo, são apresentados o encaminhamento da etapa consolidação, os resultados e sua discussão.

A fim de atingir os objetivos propostos, essa pesquisa voltou-se para agentes expressivos do campo onde o fenômeno é investigado um conjunto de questões. Os dados primários foram coletados entre novembro de 2015 e setembro de 2016, considerando uma *expertise* específica na área industrial, acadêmica ou regulatória farmacêutica. Ou seja, buscou-se por profissionais com *know how* técnico e visão de mercado. Essa seleção se deu inicialmente junto aos gerentes de projeto do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, que tinham em suas agendas comitês técnicos científicos — comissões onde há avaliação de projetos de cooperações comerciais presentes e futuros, com presença de agentes de empresas farmacêuticas parceiras. Esses comitês podem acontecer no Brasil ou no país sede da empresa parceira. Vindo ao encontro da restrição orçamentária oriunda da crise econômica vigente, com recursos financeiros para viagens e hospedagens indisponíveis, a estratégia de pesquisa incluiu mapear os comitês ocorridos em Bio-Manguinhos para ter acesso a potenciais entrevistados. Outro ponto a destacar é que as entrevistas foram uma agenda adicional ao cronograma inicial dos entrevistados, onde o pesquisador só teria uma oportunidade de acesso, e desta maneira, as dúvidas e imprecisões de compreensão, tanto de idioma como de entendimento foram dirimidos no momento da entrevista, com validação ocorrendo em tempo real.

A fim de garantir que a proposição da pesquisa tivesse sido bem capturada pelo quadro de respondentes selecionados, no início do estabelecimento da relação dialógica eram detalhadamente explicados o contexto e a inserção do artefato nessa conjuntura, e era checado o conteúdo apreendido pelo entrevistado, conforme o exemplo fornecido por um dos especialistas:

“Eu vou checar e ver se eu entendi bem a sua proposta, vou qualificar primeiro para ver se estamos em sintonia, nós estamos num mundo globalizado, não existe uma harmonização de expectativas regulatórias nem de qualidade das empresas,

porque cada empresa tem, por incrível que pareça, apesar de toda a regulação no ramo farmacêutico, que a gente já sabe que tem diferentes estágios de maturidade, com diferentes abordagens de qualidade. Eu vejo isso como maturidade, porque qualidade, não temos dúvida que é algo fundamental para o sucesso de qualquer empreendimento, inclusive o farmacêutico. Só que nem todas as empresas entendem isso em nível estratégico, em nível de negócios, então existe essa realidade. A segunda é que os reguladores também estão em níveis diferentes de maturidade, nível de recursos, e em nível até estratégico; os reguladores se preocupam muito em proteger os mercados, muitos reguladores seguem outros reguladores e poucos são os reguladores que são líderes, que são aqueles que têm mais experiência, e uma visão mais focada realmente no consumidor, no usuário, para determinar boas práticas regulatórias, então a gente vive em um mundo muito heterogêneo”.

Essa verificação indicava o entendimento do contexto contemporâneo e dos diversos atores participantes da cadeia farmacêutica, destacados no estudo. Na etapa seguinte, fazia-se necessário sobrepor o *Quality by Design* a esse contexto, e mais uma vez um interlocutor complementa:

“E o *Quality by Design*, achei essa pergunta muito apropriada, para o momento, porque eu com 30 anos de experiência em qualidade,.... quando você usa uma ferramenta do ICHQ8, você está usando uma plataforma de trabalho que ela por si só traz todos os elementos que podem influenciar todos os atores, que são parceiros de manufatura, consumidores, reguladores e fabricantes ,.... como uma ferramenta de comunicação clara, objetiva e tácita.”

Logo, a partir da certificação de que o respondente compreendia o cenário a ser discutido, iniciava-se a entrevista, provocando nos respondentes reflexões sobre questões localizadas em sub etapas do ciclo de vida do produto, no panorama vigente e no modelo *QbD*.

6.1. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os profissionais do elenco de respondentes são membros atuantes e em posições chave da área farmacêutica. Do montante relacionado, apenas dois entrevistados não localizaram de imediato a expressão “*Quality by Design*”,

demandando um maior detalhamento da ferramenta. Destaca-se que ambos atuam em cargos de alta gestão, com foco em mercado regional e global. Uma vez elucidados os questionamentos e nivelado o tema *QbD* versus o contexto da indústria farmacêutica desverticalizada, foi possível relacionar tópicos comuns no entendimento do rol investigado:

- A qualidade é pilar.
- Conformidade regulatória é compulsória.
- O mercado global é muito complexo.

Essas expressões foram comentadas por todos os interlocutores. A partir dessa convergência de declarações, a estratégia de investigação incluiu questionar como os respondentes percebiam o alcance do *QbD* sobre etapas do ciclo de vida do produto e na desverticalização da cadeia. A questão central a ser explorada dizia respeito ao *QbD* posicionado na intercessão do ciclo de vida do produto versus a desverticalização da cadeia.

Os dados primários tratados detectaram na fala dos entrevistados o que se vai denominar doravante como Padrão de Operações Vigente (POV): a descrição do processo produtivo contemporâneo, como acontece rotineiramente, de um modo geral, na indústria farmacêutica. O POV pode ser identificado pelo que a literatura chama de modelo tradicional ou conservador ou *QbT*, conforme o Capítulo 4.2.3, e pode acontecer no modelo verticalmente integrado ou no desverticalizado. A unanimidade dos respondentes acredita que o POV, no ambiente de parcerias comerciais, leva a um incremento da complexidade. Ou seja, um mecanismo que viabilizasse práticas compartilhadas de maior confiabilidade e qualidade poderia ser bem-vindo na indústria em discussão.

6.1.1. ETAPAS DO CICLO DE VIDA DO PRODUTO FARMACEUTICO AS IS

As macro etapas do ciclo de vida, o desenvolvimento, a transferência de tecnologia ou escalonamento, a produção comercial, de acordo com a literatura consultada, podem ser significativamente fortalecidas pelo *QbD*.

Um aspecto convergente entre os entrevistados refere-se ao processo de desenvolvimento *as is*, como hoje é praticado na maioria das organizações - o POV - segue o que a literatura chama de qualidade por inspeção, onde a definição da liberação de produtos é feita por meio de testes de controle de qualidade. No entendimento geral, e fazendo uso de expressões que foram de fato empregadas, a maneira pela qual os produtos eram desenvolvidos no passado e ainda hoje são, consiste em um tipo de

prova, onde se fabrica um lote, e submete-se o lote aos testes de controle de qualidade na expectativa de que esteja dentro das especificações. Se o lote cumprir com as especificações, é considerado aprovado, mas isso não significa o entendimento completo das variáveis e parâmetros envolvidos. Isso é o que a maioria das companhias fazem: “a qualidade por inspeção”. É senso comum entre os respondentes que esse sistema reativo não prediz o emprego de ações preventivas ou corretivas ao longo de um processo. Não conformidades em lotes que tenham repercussão nas especificações preconizadas levam ao retrabalho ou refugo. Para fins de registro, o dossiê submetido a Agência Regulatória deve conter dados de três lotes piloto.

A ANVISA (2009) determina que para fins de petições de registro, a empresa solicitante deverá produzir os lotes-piloto, pelo menos três lotes do medicamento com quantidade equivalente a 50.000 unidades farmacotécnicas ou 10% do lote industrial previsto ou a capacidade mínima do equipamento industrial, o que for maior. Nas solicitações cujo registro tenha sido deferido, os próprios lotes pilotos poderão ser disponibilizados para a utilização a critério do fabricante, após a concessão do registro, com a devida menção do prazo de validade do produto, contado a partir da sua data de efetiva fabricação.

No POV, o registro de novos produtos segue essa determinação da Anvisa. As produções iniciais, onde o *status* final do lote é definido pelos resultados dos testes de controle de qualidade, fazem parte de um sistema muito reativo. A aprovação do primeiro lote é aguardada com muita expectativa pela organização. “Se conseguirem produzir e liberar os três lotes, todos se sentem ainda melhor, e chamam isso de validado, sem realmente entenderem o processo” comentou um entrevistado.

O número três, referente aos três lotes, instiga a curiosidade: porque três lotes? Um dos cientistas responde:

“Quer a verdade? É a maneira como sempre foi feito. Pense na indústria, eu trabalho com moléculas grandes e pequenas, você tem que estabelecer as especificações por diferentes métodos e você precisa de um monte de dados, um monte de lotes, como eu disse. Quando eu falo de grandes moléculas, quero dizer que sabemos o quanto é caro produzir um lote. Alto custo. A agência fala, ok, nos dê três lotes e nós podemos checar os espectros para ver como eles se comportam e mais tarde, após três anos, vão ter mais dados, voltem para a gente para liberação. Essa é a razão, nunca é sobre dois lotes, são três lotes”.

Pelo depoimento do especialista, o número três não é apoiado por racional estatístico, e sim por uma composição dos custos de produção e da incerteza da aprovação, que incorrem em um montante mínimo, passível de avaliação. Esses três lotes são de fato considerados o marco inicial da comercialização de um novo produto. Para os respondentes, regionais e estrangeiros, esse é o caminho tradicional estabelecido para submeter o dossiê para fins de obtenção do registro sanitário por parte da autoridade regulatória.

Uma vez alcançado o registro sanitário, é dado o sinal verde para colocar o produto no mercado. Demandas são colocadas, programações para atendimento da demanda são planejadas, mas a precariedade do desenvolvimento e/ou escalonamento e/ou validação do processo produtivo se materializa em falhas. Não se consegue reproduzir o sucesso incidental dos três lotes iniciais, e apesar de todos os envolvidos neste processo produtivo estarem plenamente conscientes da falta de consistência da rota de obtenção dos três lotes, a organização, atônita, começa a investigar as causas dos desvios pontualmente, sem encarar “*the big picture*”.

Considera-se que essa forma de desenvolver produtos é o padrão de operações na indústria farmacêutica, aceito pelos órgãos regulatórios e entendido como um atalho para alcançar o mercado, mesmo sabendo que muitas vezes vai se retornar à bancada laboratorial para ajustes no processo, enquanto os lotes que conseguirem casualmente atingir condições de liberação são distribuídos ao mercado. Um dos respondentes lembrou uma das diretrizes estratégicas de sua companhia, ser “*first in the market*” e maximizar o retorno do investimento. Para ser o primeiro no mercado e gozar de todas as prerrogativas que tal pioneirismo enseja, todos os atalhos são percorridos. Dois ou três anos de exclusividade no mercado farmacêutico significam vultuosas cifras. Durante esse período de monopólio, ajusta-se o processo de produção, e quando o produto deixar de ser o único no comércio pode-se posicionar sua estratégia de mercado, atribuindo-se o título de autêntico, por ter sido o precursor, enquanto os concorrentes seriam tratados como meras cópias. Esse ajuste de processo normalmente significa o emprego de ações de correção e subordinação total aos parâmetros inflexíveis estabelecidos, perpetuando o desconhecimento de variáveis críticas e dilapidando oportunidades de fortalecer o aprendizado.

Foi lembrado que, no mundo real, não é razoável acreditar que três lotes possam de fato representar de maneira satisfatória todo o conhecimento, as variáveis críticas e a amplitude da variabilidade aceitável, o que torna mais questionável a indústria e a regulação aceitarem tal pacto tácito como suficiente para obtenção de um registro sanitário. Alternativamente, um dos especialistas alertou que os três lotes foram

idealizados como a formalização do processo de desenvolvimento, como o primeiro passo do *scale up*, não tendo sido idealizado para ser a forma como você conheceria e determinaria que seu produto estivesse pronto e apto para entrar em linha de fabricação. Discutiu-se se ele não considerava uma incoerência as agências regulatórias avaliarem a concessão do registro para o consumo dos pacientes, com base nesse entendimento. O respondente entendeu que realmente é inconsistente, mas justificou que é a mesma inconsistência que se tem ao aprovar uma planta produtiva em termos de boas práticas de fabricação onde não é fabricado nada, ou seja, é uma expectativa de capacidade de produção. Nessa lógica, esses três lotes são uma expectativa da possibilidade de adequação desse produto em linha de fabricação; nesse momento não é uma certeza. E o entrevistado prosseguiu, esclarecendo que também não é uma certeza que uma fábrica de produtos estéreis, classificada para o nível de operações em área limpa, onde procede-se uma simulação de produção asséptica, atenda à classificação projetada. Essa área teoricamente deveria estar atendendo às boas práticas de fabricação, mas segundo este interlocutor só uma reinspeção e as inspeções periódicas é que iriam determinar efetivamente se ela estaria adequada à classificação definida para a operação, sendo então uma expectativa, um indicativo.

Dito dessa maneira, entendendo como expectativa positiva a racionalidade por trás do “mito” dos três lotes, parece ser ainda mais questionável ter esse modelo como aceitável pela indústria e pela regulação.

Uma maneira mais elegante de explicar o tempo acelerado de um desenvolvimento, aderente ao praticado no POV e exposta pelo ângulo da Saúde Pública, foi recuperada por um dos especialistas: na área de produção de vacinas, significa um grande esforço dos elos da cadeia de não perder de vista a necessidade de populações carentes, de continentes dizimados por doenças infecto contagiosas. Nessa perspectiva, as agências regulatórias, insensíveis, esquecem o principal propósito da Saúde Pública de domesticar infecções, quando embargam um produto por “preciosismo” nas exigências. Para esse agente, há um *trade off* entre demandas imperiosas de Saúde Pública e rigor regulatório.

Um dos respondentes, que atua no segmento da biotecnologia recombinante, recuperou uma trajetória colaborativa, e recordou que nos anos 80, quando iniciaram a produção de uma nova classe de fármacos, tanto a indústria como a área regulatória tiveram que ter um aprendizado conjunto com relação às peculiaridades do sistema produtivo emergente e sua avaliação pelas autoridades regulatórias. Naquela época, os biofármacos começaram a ganhar escala, beneficiar um maior número de pacientes, e os acordos entre produtores e área regulatória previam cronogramas para adequações

no atendimento às boas práticas, que, se fossem impostos de maneira muito arbitrária, poderiam acarretar desabastecimento de mercado e desassistência a toda uma população que estava sendo favorecida por novas alternativas de tratamento. Mas o entrevistado reconhece que a área regulatória vem se aparelhando e aumentando a “barreira” regulatória: o que era aceito há trinta anos atrás não é mais tolerado.

Estas questões focavam a abordagem vigente, de fato praticada nas organizações e aceita pela regulação, que trazem muitas incertezas para todo o ciclo de vida do produto. Quando esse ciclo de vida é compartilhado por mais de uma empresa, a complexidade aumenta substancialmente. A prática da validação de três lotes *in-house*, em uma única empresa — conforme já revelado por um dos especialistas — é inconsistente: trata-se de uma expectativa de adequação. O que pensar sobre esse procedimento quando os processos são compartilhados entre organizações parceiras?

Dois dos interlocutores advertem que mesmo que se tenha um bom projeto de desenvolvimento, existe um problema com a transferência de conhecimento, um grande *gap* de conhecimento quando se dá a transferência interna do P&D para a produção, porque a ideia no ciclo de vida é o aprendizado constante, ir sempre conhecendo melhor o processo. Se não se tiver um método para transferir o conhecimento e o aprendizado de uma etapa para outra, isto se perde, o que é um problema para a indústria. Um dos entrevistados advertiu que “Muitas pessoas chamam isso de “gestão do conhecimento”, mas “gestão do conhecimento” é maior que isso”.

Quando o desenvolvimento e demais etapas do ciclo de vida são divididas com outras organizações, via transferência de tecnologia ou terceirização de serviços ou externalização de etapas via subsidiárias, a continuidade do processo produtivo deve acontecer seguindo definições estabelecidas no desenvolvimento, conforme todos os entrevistados. A questão é que, como visto, o desenvolvimento acontece sem investigar de forma exaustiva todas as possíveis variáveis com impacto no produto final. Não foram experimentados insumos de vários fornecedores; não houve um *screening* experimental multivariado, estudando todas as combinações possíveis de amplitude de valores para as variáveis de entrada nem suas potenciais interações, que garantisse a definição dos atributos críticos de qualidade e suas faixas de especificação cientificamente determinadas, qual o espaço de conhecimento e quais os limites de operação que assegurassem a conformidade dos produtos.

O compartilhar de um conhecimento técnico científico é descrito pelos respondentes como uma relação bem mais profunda do que o mero intercâmbio de um

dos elementos de uma empresa indo estagiar na outra, a fim de ensinar ou aprender algo que deverá ser trazido e capilarizado para outros atores.

Primeiramente, o grupo que faz a negociação com outras empresas (comitês) é multidisciplinar, mas constituído prioritariamente pela alta direção e pela área de prospecção de negócios. Essa negociação normalmente não inclui o corpo técnico que de fato vai atuar no desenvolvimento e transferência de conhecimento. Grandes empresas têm agentes dedicados aos aspectos técnicos dessas negociações, mas as demais companhias compartilham os técnicos da rotina fabril com esses eventos adicionais. Aspectos como saber científico e experiência prévia, fluência em idiomas, tempo disponível, clareza no objetivo proposto, têm impacto na transferência de conhecimento. Muitas das vezes existem *gaps*, informações não muito precisas, documentações parciais, procedimentos com versões obsoletas, resultados experimentais irreprodutíveis, validações irreais, situações de rotina não previstas nos contratos, negociações enrijecidas que não prognosticam alterações de insumos ou processos, que podem incorrer em penalidades contratuais. Dentre os entrevistados, comentou-se:

“Nós temos mesmo, às vezes, uma fábrica produzindo a IFA, outra fazendo o envase, às vezes o processo de embalagem é feito em outro país, pode ser feito no país cuja língua aparece nos rótulos; como controlar tudo isso? Muito difícil”.

Alterações pós registro? Nem pensar! Uma vez que se tenha toda a documentação, e se consegue a aprovação no registro, não é fácil fazer mudanças - acreditam os entrevistados: “que é o oposto do que as agências regulatórias nos falam, eles querem que nós façamos, mas eles não fazem isso ficar fácil. Algumas companhias apenas dizem que isso é muito difícil quando tem que fazer mudanças, tem muita burocracia, muita dificuldade de implementar mudanças, por conta da questão regulatória”.

6.1.2. POTENCIAL DO *QbD* NA CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA, SEGUNDO A PERCEPÇÃO DOS RESPONDENTES

Uma vez estabelecido o que se chamou de POV – os procedimentos *as is* da indústria – a discussão de resultados do trabalho de campo pôde avançar, investigando junto ao time de especialistas se eles viam que a adoção do *QbD* poderia trazer contribuições ao padrão de operações atual, e seu impacto na cadeia de suprimentos.

O *QbD* é uma abordagem técnica da qualidade. Mas a entrevista explora a extensão de seus efeitos em dimensões adicionais à dimensão qualidade.

Na tentativa de organizar a apresentação da análise das entrevistas, foram estabelecidos macro blocos temáticos, diferentes dimensões. Os blocos criados foram um esforço para melhor organizar o fecundo fluxo de informações coletadas, onde um assunto acaba por intuitivamente se conectar ou sobrepor a outro.

Esse conjunto foi inicialmente induzido pela agenda de partida, o plano orientado de pesquisa (APÊNDICE II), somado ao que foi pautado pelos respondentes, dos tópicos que eles acrescentaram à pauta prévia, considerado como uma contribuição oriunda do campo.

A fim de instaurar uma ordenação, foram estabelecidas dimensões agregadas, relacionadas aos tópicos debatidos, de forma a acomodar o material coletado, sua análise e discussão. Nota-se no texto que a fronteira entre os temas é flexível; a intenção aqui foi apenas ordenar, ainda que de modo não sistemático, a apresentação do reportado pelos entrevistados, preservando as diferenças inerentes entre eles, suas perspectivas. Ainda que se assumindo que a delimitação entre os blocos pode se mostrar um tanto difusa, a TABELA 32 complementou a intenção de melhor estruturar a narrativa, relacionando os tópicos debatidos às dimensões temáticas.

TABELA 32: BLOCOS PARA ORIENTAÇÃO DA APRESENTAÇÃO DA ANÁLISE DAS ENTREVISTAS

DIMENSÃO	RELACIONADO A	TÓPICOS DISCUTIDOS
TECNOLÓGICA	ASPECTOS TÉCNICOS E TECNOLÓGICOS DAS ETAPAS E SUB ETAPAS DO CICLO DE VIDA FARMACÊUTICO	<ul style="list-style-type: none"> • P&D; • PROJETO DE PROCESSOS PRODUTIVOS E ANALÍTICOS; • TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA; • ESTUDOS DE ESTABILIDADE.
ORGANIZACIONAL	ASPECTOS ORGANIZACIONAIS, PREDOMINANTEMENTE “ <i>IN HOUSE</i> ”	<ul style="list-style-type: none"> • SILOS FUNCIONAIS; • CULTURA ORGANIZACIONAL; • PROCESSOS INTEGRADOS.

CONTRATUAL	RELACIONAMENTO ENTRE DIFERENTES EMPRESAS	<ul style="list-style-type: none"> • <i>DESIGN SPACE</i>; • COMUNICAÇÃO; • ACORDOS CONTRATUAIS; • <i>CMOS</i>; • MERCADOS EMERGENTES; • FALSIFICAÇÕES & DESABASTECIMENTO.
ECONÔMICA	BOM NEGÓCIO	<ul style="list-style-type: none"> • INDICADORES DE EFICIÊNCIA; • ELEMENTOS CHAVE FACILITADORES E INIBIDORES.
REGULATÓRIA	ASPECTOS DE CUNHO NORMATIVO	<ul style="list-style-type: none"> • REGISTRO SANITÁRIO; • ALTERAÇÕES PÓS REGISTRO; • HARMONIZAÇÃO NORMATIVA GLOBAL

FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA

Com base na avaliação do conjunto dos especialistas, pretende-se responder a questão de tese: se o *QbD* pode causar impacto nas dimensões tecnológica, organizacional, contratual, financeira e regulatória da cadeia de suprimentos farmacêutica (FIGURA 49), teria ele um papel como mecanismo de coordenação dessa indústria?

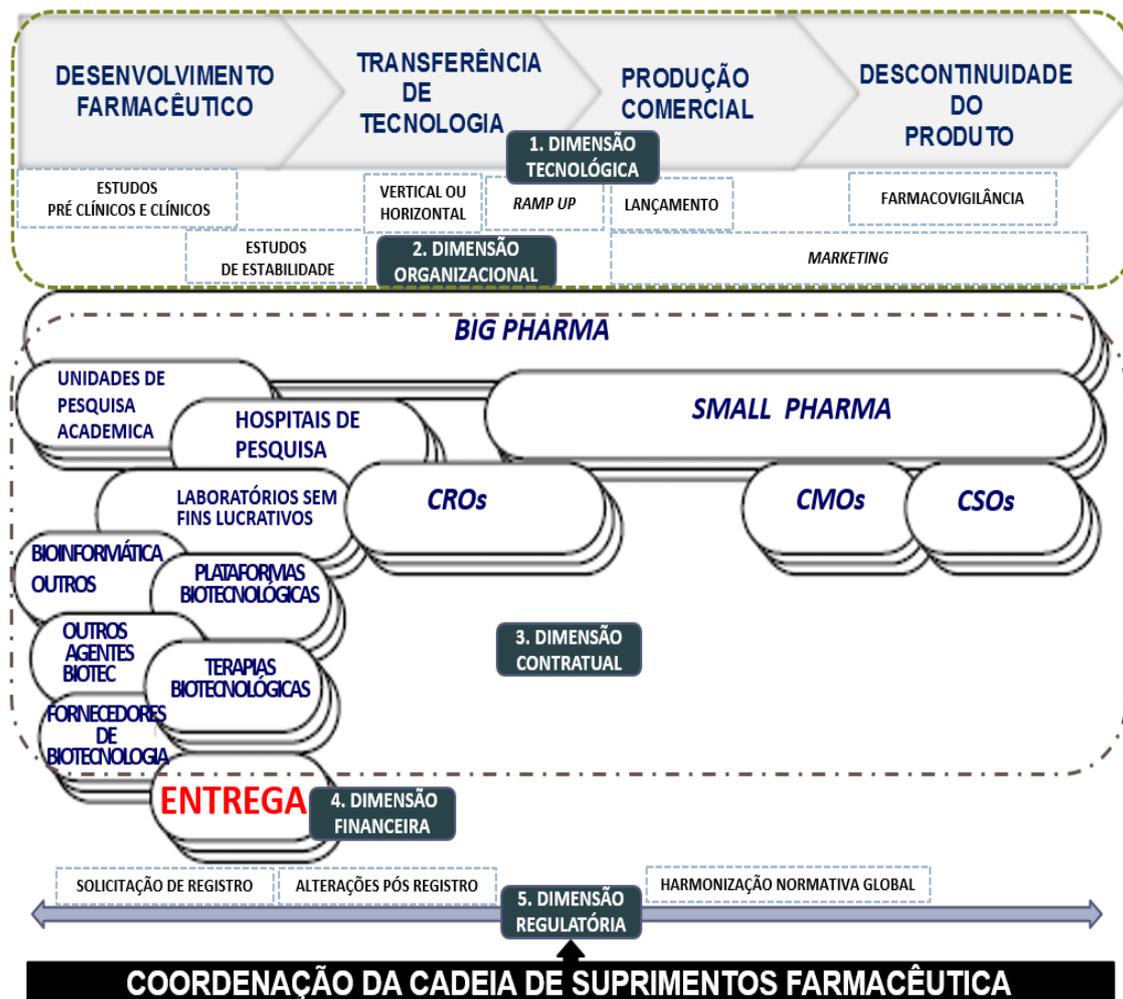


FIGURA 49: LOCALIZANDO AS DIMENSÕES DISCUTIDAS NESTE ESTUDO DE CAMPO, A PARTIR DA COMPOSIÇÃO DAS FIGURAS 4 E 17

1) DIMENSÃO TECNOLÓGICA

Nesse bloco inicial, foram projetadas as etapas que compõem o ciclo de vida do produto farmacêutico, como o desenvolvimento farmacêutico, formulação, produção, estudos de estabilidade, especulando qual o impacto esperado considerando o uso das ferramentas *QbD*. Objetiva-se explorar eventuais efeitos do emprego desse modelo no padrão de operações e técnicas percebidas pelos respondentes.

A opinião inicial de um interlocutor localizava o *QbD* entrando no desenvolvimento farmacêutico, independente se o desenvolvimento fosse “*in house*” ou em conjunto. Para ele, o *QbD* não é uma filosofia da parceria, é uma filosofia de desenvolvimento, entendendo que durante o desenvolvimento existe uma série de etapas a serem cumpridas. Essas etapas na grande maioria das vezes, são executadas com mínima variação de poucos parâmetros, analisando variáveis ínfimas ou muitas vezes, nem variando alguns parâmetros de processo que são pontos críticos, que

permanecerão desconhecidos, e não serão tratados com o rigor que deveriam, podendo acarretar problemas futuros, quando for alcançada a etapa produtiva. Então, as companhias percorrem atalhos para encurtar o desenvolvimento, e permanecerão inexplorados todo o conhecimento científico e prático que deveriam ser exauridos para a arquitetura de processos consistentes, flexíveis, confiáveis. Processos precários vão gerar produtos de igual precariedade e futuras alterações ou melhorias de processo podem ter influência desastrosa na qualidade do produto. Esse respondente vê o *QbD* entrando no desenvolvimento, tanto galênico quanto analítico, ou seja, tanto da formulação quanto analítico, independente da filosofia, se ele está sendo trabalhado internamente, na própria empresa ou com outras companhias, em parcerias colaborativas.

A fala do entrevistado está aderente ao quadro conceitual do *QbD*. Esse é o entendimento mais comumente associado ao *QbD*. Mas como explorado no Capítulo 4.2, a abordagem tem várias possibilidades adicionais a ela associadas: criação da linguagem técnica que homogeneíza a comunicação entre os agentes e as partes interessadas, novas perspectivas para os modelos tradicionais de auditoria, forte protagonismo na redução de perdas e desvios de qualidade, essas alternativas foram discutidas nas entrevistas.

A. P&D E PROJETO DE PROCESSOS

Na percepção de um *expert*, o grande trunfo do ciclo de vida *QbD* em relação ao POV é o fato de muitos departamentos de P&D hoje não projetarem bons processos de produção. O objetivo primordial do desenvolvimento é chegar com um novo produto no mercado. Mas demanda tempo fazer o planejamento de experimentos, demanda tempo aprender sobre as variáveis críticas, aprendizado especialmente em conjunto, o que realmente demanda tempo. E o pessoal do Desenvolvimento quer fazer a parte deles. Mas seu objetivo não é entregar um projeto de um bom processo de manufatura, é obter alguma coisa que funcione, o mais rápido possível. O Desenvolvimento tem interesse em avançar com seu produto, mesmo que “aos trancos e barrancos”, até o escalonamento, quando a Produção assume a responsabilidade. Essa passagem de bastão para a Produção – etapa de transferência de tecnologia, que pode ser interna ou entre companhias – tem um significado institucional de missão cumprida, etapa concluída. Na maioria das vezes, trata-se de um “presente de grego”. No momento em que a P&D obtém um produto, baseado em poucas experimentações e pouco conhecimento, premido por pressões de ser o primeiro do mercado ou por expectativas

institucionais irreais, sem ter o compromisso de entregar processos de produção e controle de qualidade eficientes, inicia-se uma fonte de futuros problemas.

Segundo esse especialista, essa é uma das razões pela qual se verificam as deficiências na manufatura farmacêutica. A produção, o controle e a garantia da qualidade “têm que se virar” para conseguir liberar o produto para o mercado. Processos que não funcionam bem não são de fato validáveis: “se você está tendo problemas, isso significa que tem alguma coisa que você não entende, é isso, variáveis que você realmente não entende, alguma coisa fora de controle”.

Entre as atribuições do Desenvolvimento deveria constar o desenho do produto e do processo. É responsabilidade do Desenvolvimento projetar processos de manufatura, reprodutíveis e consistentes. A consistência e robustez do processo deveriam ser indicadores de desempenho do departamento de Desenvolvimento. A capacidade do processo desenvolvido deveria ser um indicador de eficiência e eficácia da P&D.

E isso vale também para o desenvolvimento e adequações de metodologias analíticas. O *lead time* deve considerar o tempo do processamento produtivo, e incluir o processamento analítico. Metodologias de testes de controle de qualidade precárias tendem a demandar retestes, gerando OOs e investigação adicional, extrapolando os prazos de liberação previstos, e, o pior dos mundos, viabilizando a ocorrência de liberação de produtos não conforme ao mercado consumidor.

Essa questão está relacionada com o POV. Note-se que os entrevistados falam do P&D, da produção, denotando a cultura de silos organizacionais, sem indicar a operação por processos. Se a função da P&D é desenvolver, da produção é produzir, da qualidade é avaliar, quem é responsável pelo processo de prover o mercado com produtos seguros, eficazes, de qualidade?

A tarefa da P&D não termina quando desenvolve produtos questionáveis, para “bater sua meta”. Se a etapa seguinte não consegue replicar a operação, ou seja, a produção não consegue um escalonamento e um *ramp up* adequado, em conformidade com o normativo, esse produto deveria voltar para o Desenvolvimento, para que as equipes envolvidas, junto com a Engenharia, Qualidade e demais áreas pertinentes, para que revisassem as inconsistências e reprojetassem o processo.

Na etapa inicial da produção (*ramp up*), alguns respondentes identificam uma outra dificuldade. As companhias querem colocar o produto no mercado, e não reservam um prazo para corrigir os problemas iniciais detectados, não voltam com o produto para o Desenvolvimento: “eles não têm os recursos, não tem o tempo, e eles apenas, você

sabe, as companhias começam a ter uma grande quantidade de rejeição, de desperdício, mas eles não querem investir. Isso não é um bom negócio, seria mais barato corrigir; porque os gestores pensam dessa maneira? ”

Não se pode esquecer que os fluxos produtivos BPF podem exigir diferentes graus de classificação, com gradientes de pressão diferenciados, entrada e saída de pessoal e material dedicados e exclusivos, e, conforme a revisão da literatura, a conformidade regulatória tem um custo significativo (cf FIGURA 18, página 98). Quanto melhor forem projetados os processos, as instalações, os equipamentos, e a compatibilidade dos produtos a compartilhar a rota produtiva, menores as chances de falhas futuras. E que conforme a própria RDC 17 (ANVISA, 2010), o projeto e o desenvolvimento de medicamentos devem considerar as exigências de BPF, mais uma vez indicando que, na etapa de desenvolvimento, deveriam estar trabalhando em sinergia os pesquisadores e o pessoal da engenharia, validação, qualidade, produção, para estarem ajustando e adequando as rotas de obtenção à real estrutura produtiva em consonância com a BPF, e à expectativa de produtividade do mercado consumidor e da organização, buscando o ponto de equilíbrio do *trade off* na relação entre custos, riscos e grau de conformidade.

Logo, retomando a reflexão anteriormente relatada: quem é responsável pelo processo de prover o mercado com medicamentos seguros, eficazes, de qualidade? Todas as áreas funcionais devem se enxergar como responsáveis pelo provimento do mercado e atendimento do paciente, pela qualidade do que é oferecido a população, a qualidade é responsabilidade de todos.

No POV, o departamento de produção recebe a tarefa de estabelecer o ciclo produtivo, iniciado com a “validação” de três lotes, para a submissão do dossiê de registro sanitário. O departamento de Planejamento e Controle de Produção esquematiza a corrida dos lotes, segregando insumos, material de embalagem, equipamentos, utilidades, operadores para esse propósito. Não é incomum intercorrências ocasionarem desvios de qualidade, que fazem com que o planejamento inicial seja descumprido, incorrendo na prática cientificamente pouco esclarecida de sucessivas tentativas de erro e acerto, acarretando em gasto de insumos suplementares e tornando o equipamento indisponível para outras atividades.

O quadro teórico do *QbD* preconiza o projeto de processos e produtos, apoiado nos experimentos do *DoE*, incorporando base científica sólida ao projeto do processo produtivo.

B. ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os estudos de estabilidade são iniciados a partir da produção do lote de um novo produto, com a finalidade de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade. A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (ANVISA, 2005a). Quanto mais estável for o produto, menor variabilidade será encontrada em seus atributos de qualidade, ao longo de seu ciclo de vida, e melhor a estabilidade do produto durante o tempo de prateleira, sendo reduzida a possibilidade de variação indesejada durante o prazo de validade. Uma vez que o *QbD* contribui para obtenção de melhor entendimento das variáveis críticas dos produtos, como se poderia prever a estabilidade neste modelo?

Os estudos de estabilidade vêm se tornando um ponto de relevância em avaliações da consistência do ciclo de vida produto, sendo inclusive exigida sua apresentação como pré-requisito para registro, conforme a própria RDC 60 hoje coloca — como observado por um entrevistado.

Ele chama a atenção para a compatibilidade entre os ativos e entre estes e os excipientes, na hipótese de associações medicamentosas; todas essas informações também devem ser apresentadas para o registro. E lembrou que quanto mais a sério levarem a realização dos estudos de compatibilidade, quanto mais tentarem entender esses resultados, mais estável será o produto resultante. Ele acredita que certamente o *QbD* poderia apoiar e até antever que produtos de degradação que poderiam vir a ser gerados e ressalta que atualmente muitos encaram os estudos de estabilidade e compatibilidade como uma mera formalidade de registro. Segundo sua análise, o desejável seria ter todo o estudo racional sobre que combinações de excipientes, quais as relações e condições em que se colocaria essa mistura sob estresse, para se ter efetivamente o estudo de compatibilidade bem feito, para lograr sucesso em conseguir obter conhecimento, a compatibilidade é o primeiro passo para se entender a estabilidade do seu produto, independente se na Zona Climática IV ou II, como a maioria dos países europeus. O Brasil situa-se na Zona Climática IV (quente/úmida), sendo de suma importância monitorar efeitos prejudiciais causados pela alta temperatura e umidade em produtos farmacêuticos.

Esse entrevistado atesta que o desenvolvimento *QbD* traria mais elementos para melhor se conhecer e estabelecer as condições de armazenamento e estabilidade dos

produtos. Nesse quesito ocorreu um contraste de opiniões, pois um dos outros especialistas considera a Zona Climática brasileira tão crítica que ele acredita que o desenvolvimento *QbD* não seria capaz de propiciar nenhuma vantagem frente a essa adversidade climática.

Os demais respondentes convergiram ao discordar do especialista anterior: independente da zona climática, o *Quality by Design* vai proporcionar um estudo mais aprofundado, onde se varia determinados parâmetros do processo de fabricação quanto da formulação, e esses produtos vão ser segregados e acondicionados para avaliação da estabilidade.

Entre esses respondentes, um destaca que a estabilidade é um dos parâmetros pelos quais se avalia os atributos de qualidade, sendo um critério de suma importância onde se avalia esses atributos de qualidade submetidos a parâmetros como temperatura, que são variados. Presumindo que a qualidade é um dos pontos críticos que se tem no processo de registro, ele acredita que não adianta ter uma boa biodisponibilidade, não adianta ter uma boa produtividade, se a estabilidade for ruim, se o produto não suporta o tempo de prateleira previsto, se a validade estabelecida for irreal. Como parâmetro crítico, como critério crítico de qualidade, o respondente complementa que certamente o *QbD* vai poder contribuir para a estabilidade, por que essa abordagem vai viabilizar o conhecimento dos fatores e da interação entre eles, e em que faixa de amplitude eles poderiam influenciar a estabilidade, tanto positiva quanto deletariamente, qual o parâmetro que leva à degradação de um produto, à alteração de cor, odor, forma, dissolução e até da biodisponibilidade.

2) DIMENSÃO ORGANIZACIONAL

Nesse segmento, procurou-se concentrar os comentários relacionados a alguns aspectos organizacionais como os silos funcionais, a transferência de informação e a cultura empresarial.

A. ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO EM SILOS

Tais acontecimentos remetem a duas questões recorrentes nas organizações: o trabalho em equipe e a comunicação. Esses temas são recorrentemente relatados, mas ainda não foram devidamente enfrentados: a) pessoas trabalhando juntas, “fingindo que não trabalham em silos departamentais”, como apontou um respondente. E quem não

trabalha junto tem: b) problemas de comunicação, as informações são perdidas. Conforme o entrevistado, é por isso que uma das coisas que precisa ser enfatizada são os processos, porque todos os processos são trans-funcionais, onde as maiores fraquezas são a comunicação entre um departamento e o outro. Um departamento tem foco em tarefas mais específicas, mas quando vão transferir informação para o próximo setor, fica notória a existência de um grande *gap*, lembrando ainda que todos os processos importantes são *cross function*. Esse especialista lembra que as pessoas devem ser encorajadas a encarar os grandes processos. Ele explica que quando vai fazer uma auditoria, conversa com o *staff* e procura saber se eles entendem as interfaces, e procura conhecer como acontece a transferência de informação entre elas.

No referencial conceitual do *QbD*, o problema dos silos funcionais não é abordado diretamente, podendo a gestão por processos ser considerado uma proposição oriunda do campo. Outros respondentes também lembraram que o *QbD* demanda um processo multidisciplinar, onde não é possível ser bem-sucedido trabalhando em uma estrutura departamentalizada, em silos, e onde as equipes não se associam. Se o P&D assume valores que não os mesmos valores que pautam a área de Engenharia ou da área de Qualidade, se a avaliação de desempenho também não consegue enxergar e medir o trabalho integrado nas interfaces, dificilmente haverá uma boa implementação do *QbD*. Ou seja, o *QbD* tem o cerne de sua estrutura conceitual alinhada à gestão por processos, e sua adoção será claramente um habilitador importante para a promoção de processos transversais integrados.

A transferência de tarefas e informações necessárias à continuidade do processo em outras áreas, dado o formato departamental, desencoraja a identificação de oportunidades de melhoria, que geralmente se encontram nas interfaces funcionais. É nessa confluência, onde se dá a passagem do bastão para a outra equipe, que a *expertise* das áreas deve ser compartilhada, pois o que foi definido no desenvolvimento pode repercutir nas etapas subsequentes, ou até mesmo na biodisponibilidade clínica, conforme visto no caso do Ritonavir (página 137). Alguns respondentes entendem que a iniciativa de operar no modelo *QbD* não cabe em decisões individuais nem departamentais, sendo de mais amplo escopo, tendo como premissa a interdisciplinaridade. Nesse sentido, tal decisão deveria partir da Alta Direção.

B. CULTURA CORPORATIVA

Outro fator recorrentemente relatado foi o papel da cultura empresarial, entendida como o conjunto de habilidades e crenças estabelecidas por meio de normas,

valores, atitudes e expectativas compartilhados por todos os membros da organização, materializado pelas práticas empresariais. No que tange à cultura, deveria ser identificado o quanto o trabalho cooperativo e a operação em processos está estabelecida de fato, se a qualidade é um chavão imaterializado nas práticas, se há ou não mecanismos de responsabilização, e se a culpa é do pronome indefinido alguém. A cultura empresarial é normalmente citada como um entrave a propostas de algo novo, esclarece um dos respondentes. A cultura, no amplo significado atribuído a essa palavra, pode ser responsável por quase tudo. Em sua opinião, o grande desafio é decifrar do que se está falando quando se aborda a cultura organizacional, decompor em componentes individualizados e atacar cada unidade, e ressalta: problemas de qualidade recorrentes endereçam normalmente a causas raízes irreais, investigação ineficiente, responsabilização inexistente, e não à cultura. É preciso dar nome aos bois e não jogar tudo na conta da cultura.

Um entrevistado também cita a cultura corporativa como uma barreira à adoção do *QbD*: “na companhia, as pessoas têm 30 anos de trabalho lá, e se você pergunta pelo *QbD*, não vai sair. Por isso tem que ter uma nova cultura, novas pessoas e novas ideias”. Com relação ao *QbD*, apesar de acreditar que tem muito valor na produção e no controle de qualidade, ele acha que não é fácil aplicá-lo, pois requer um conhecimento raro e muito específico, “tem que ter *experts* e a companhia tem que ser capaz de implementá-lo, mas é difícil mudar para novas ideias, é a natureza humana. Se você pedir a alguém para mudar, vai haver uma resistência inicial, mas temos que dizer a essas pessoas que vai haver valor agregado, e no seu tempo, essas pessoas estarão alinhadas com você. Antes dessa ação, não”.

3) DIMENSÃO CONTRATUAL

Neste tópico procurou-se condensar as discussões dos relacionamentos entre as empresas. Para os entrevistados, a busca de capacidade adicional é compreendida como o principal *driver* relacionado à maior difusão da terceirização nas sub etapas do processamento final - formulação, envase, liofilização, embalagem e rotulagem, consideradas operações de menor intensidade tecnológica, em conformidade com os achados do estudo de SILVA (2016).

A. PANORAMA CONTEMPORÂNEO

Um dos pontos de verificação esclarecido com os entrevistados foi a definição do contexto fragmentado observado no Capítulo 3, Tópico 3.3. As relações produtivas compartilhadas entre as companhias é fato concreto, e podem ter arranjos de subcontratação ou parcerias tecnológicas, sendo percebido por todos os respondentes.

O *QbD*, independente do panorama verticalmente integrado ou desverticalizado, está indissociável da expressão “processos mais robustos”, o que leva, em um segundo momento, à anuência que “processos mais robustos” são tão, ou mais, desejáveis em ambientes mais complexos, de múltiplas parcerias.

As encomendas tecnológicas aos agentes especializados em atividades de inovação, nos estágios iniciais do desenvolvimento, com a finalidade de partilhar os riscos, são também reconhecidas como propícias ao *QbD* pelos interlocutores. Alguns entrevistados comentaram ter nas *start ups* e nas universidades norte americanas acordos com propósito de prospecção da inovação, mas ainda não conseguiram localizar o *QbD* nessas parcerias iniciais.

Com relação ao desenvolvimento conjunto, um dos entrevistados entende que o mapa conceitual do *Quality by Design* homogeneiza a comunicação frente a diferentes níveis de conhecimento e de tecnologia, porque ele traz em si claro quais são os requisitos, quais são as necessidades dos negócios e as do paciente. O *QbD* comporta uma mensagem clara, objetiva, técnica e fundamentada de comunicação; ele reduz os efeitos negativos, as incertezas das negociações, o custo de transação. Não há, a princípio, intenções que possam ficar ocultas, imposição de cláusulas contratuais de proteção, está tudo muito claro. Como exemplo, este especialista relata um dos pontos técnicos com o qual ele se depara hoje, a especificação recebida com um novo produto, na transferência de tecnologia interna e externa: faixas rígidas, sem um racional claro que sustente a definição:

“Uma coisa é você receber uma especificação de um produto que você não tem o histórico, questiona como chegou nessa especificação e não naquela, porque que ele está me pedindo uma restrição de condutividade na minha água purificada, no patamar de 0,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ e não de 0,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$? O *QbD* traz elementos para justificar isso, então eu acho que traz realmente uma facilidade de comunicação, reduz a incerteza e reduz a possibilidade erros, de quebra de expectativa, em um mundo globalizado.”

Esse especialista introduz nessa discussão a rigidez das faixas de especificações definidas no modelo tradicional. Qual a lógica estabelecida nessas definições? Como visto no referencial conceitual (Capítulo 4.2.11, Item B), quando não se estabelecem os limites de alerta e ação multidimensionais - onde são conhecidos a amplitude de operação para cada fator, e suas interações com os demais fatores – as especificações compendiais são mandatórias. No POV, muitas vezes não se conhece o impacto da insubordinação a tais definições, o que pode levar ao refugo desnecessário de um lote, dado que esse é o critério de aceitação estabelecido. Em contraste a esse limitante, o *QbD* tem como proposta desvendar essas caixas pretas quando preconiza o estabelecimento do *design space*, dentro do qual variações estarão justificadas *per se*, trazendo maior flexibilidade aos processos frente a eventuais mudanças.

Os pontos de congruência entre os entrevistados podem ser resumidos como:

- Quanto à ocorrência do fenômeno de arranjos relacionais múltiplos da cadeia de suprimentos farmacêutica, todos os entrevistados concordaram que de fato há uma tendência nas organizações da área em terceirizar ou transferir determinadas operações produtivas.
- A transferência de conhecimento ou etapas produtivas entre empresas é uma atividade crítica.
- Informações ambíguas dificultam o estabelecimento de processos transacionados.
- O *QbD* é reconhecido como um modelo conceitual potente, na estruturação racional e consistente da qualidade.

B. *DESIGN SPACE* NO REGISTRO SANITÁRIO

Apesar disso, foi lembrado por um dos *experts* que algumas preparações medicamentosas ou vacinais são conservadas por meio do processo físico de liofilização, operação unitária alocada no processamento final. De longo período de operação, exige equipamentos sofisticados e complexos.

Esse especialista discorreu sobre uma situação da prática, em que ele viu uma possível contribuição advinda da definição do *design space*, na abordagem *QbD*. Ele trabalha em uma indústria que produz a IFA, e nunca compartilha essa etapa, como forma de proteger seu ativo de conhecimento. A IFA é inegociável e considerada *core business*. Uma vez a IFA produzida, pode ser encaminhada para a fase de liofilização, em diferentes localidades contratadas, ou mesmo para subsidiárias de países emergentes.

Em parcerias produtivas (transferência de tecnologia ou terceirização de processamento final para aumento de capacidade), o processo produtivo total pode acontecer em um, dois ou três *sites* diferentes, não sendo incomum o aspecto dos produtos liofilizados resultantes diferirem, quando obtidos de processos “idênticos” em locais de fabrico diferentes. Mesmo em uma única planta com mais de um liofilizador, só é possível usar o equipamento no qual o processo foi validado, como afirmou um dos entrevistados: “é claro que os liofilizados não são exatamente iguais, existem pequenas diferenças ou grandes diferenças”. Tais diferenças tornam a avaliação regulatória mais reativa, no momento de permitir a inclusão de novas instalações (novo local de fabrico) em um produto já registrado.

Esse entrevistado entende ser necessário qualificar os atributos críticos de qualidade, demonstrar cientificamente a significância das diferenças dos aspectos dos líofilos, se tem ou não impacto na qualidade final do produto. Ele reconhece que definir um *design space* permitiria qualificar a falta de homogeneidade no aspecto dos líofilos, sem que isso significasse falta de qualidade.

Atualmente, se a planta produtiva tiver três liofilizadores, o ciclo de liofilização teria que ser validado por meio de três corridas em cada equipamento, ou seja três lotes no liofilizador 1, três lotes no liofilizador 2, três lotes no liofilizador 3. O estabelecimento do *design space* de liofilização viabilizaria alternativas dentro da empresa ou em outras empresas, como endereçar frascos envasados para mais de um liofilizador, permitindo escoar lotes anteriormente encaminhados apenas para um liofilizador – no qual o processo foi validado, e por isso gerava uma fila - para outros equipamentos, desde que se comprove o racional empregado. O entrevistado entende que o processo seria substancialmente otimizado, e que desta forma o diálogo com a autoridade regulatória permitiria o lançamento desse novo liofilizado, a colocação do produto no mercado em um espaço de tempo muito mais curto, colaborando para um registro mais célere, por meio de uma solicitação de aprovação acelerada. E também incidiria na redução do custo de desenvolvimento, “porque você vai fazer uma vez e você se afasta do sistema de validação de três lotes”.

C. PARTILHA DE INFORMAÇÕES

Outro respondente ressaltou que o uso do *DoE*, *per se*, explicita a metodologia empregada para a obtenção dos dados, pois registra e documenta o experimento, viabilizando a partilha do racional técnico empregado. Ele considera que essa

característica é de suma importância, especialmente em parcerias tecnológicas e comerciais, sendo preditivo ao evitar futuros conflitos de interesse.

Um dos especialistas, por ocasião da entrevista, fez uma apresentação institucional, onde localizava o sistema da qualidade da sua empresa dentro do organograma da organização, explicando que os produtos antigos de seu portfólio, denominado de “legado”, tem um processo de fabricação conservador, com grande variação. As intercorrências são monitoradas e tratadas pelo normativo BPF, praticado como um guarda-chuva da qualidade que envolve *compliance* e os tradicionais elementos do sistema da qualidade.

Com relação ao *QbD*, explicou que a área de tecnologia farmacêutica dessa subsidiária brasileira já utiliza seus conceitos, ainda de forma incipiente, e complementou que entende que esse é o caminho para obtenção de processos mais robustos, com menores variações, com definições de parâmetros críticos de processo e verificação contínua, cooperando para uma entrega mais rápida, dado que o processo está controlado, havendo redução da incidência de desvios de processo que dificultam a rotina de fabricação.

Um dos entrevistados, coordenador de transferência de produto e cadeia de suprimentos externa em sua empresa, relata que em todas as suas negociações de transferência de tecnologia com empresas parceiras o *QbD* nunca “veio para mesa”. Ele vê muito valor no uso do *QbD* na produção e no controle de qualidade, e acrescenta que essas duas disciplinas têm grande impacto no dossiê de submissão regulatória, mas não têm correlação direta entre *QbD* e o dossiê a ser entregue para as autoridades. Entretanto afirmou: “mas se se tem um processo robusto, se sabe seus parâmetros críticos, se sabe a variação do seu processo, os altos e baixos limites de sua variação, seu dossiê vai tranquilo (suave) para a aprovação”.

Imprecisões nos dados e nas informações, ocorrências consideradas usuais quando se vende ou transfere um pacote de conhecimento para outro site, seriam eliminadas uma vez que um processo fosse desenvolvido desde o início segundo os preceitos do *QbD*, acredita um respondente. Informações mais confiáveis são o pilar de boas transações entre os agentes.

Tendo esse quadro em mente, ou seja, de dificuldades de passagem de tarefas entre departamentos, como viabilizar essa transferência de informações, de maneira apropriada e rastreável, entre organizações distintas? Muitas situações emergem da prática, durante as operações interfirma. Os contratos comerciais firmados conseguem dar conta de todas as possíveis contingências? Qual o valor do *QbD* nessa situação?

Alguns dos respondentes esclarecem que, paralelamente aos acordos comerciais, são firmados também acordos de qualidade¹⁸, que visam definir em contratos as atividades pertinentes à área da qualidade: a agenda de treinamentos, auditorias bilaterais, documentação do sistema da qualidade, manuais e procedimentos. Mas foi lembrado que “contrato não garante nada, contrato é algo para saber quando dá errado e quem paga a conta, não garante sucesso. Aliás o contrato é muito mais para o insucesso do que para o sucesso”, denotando um caráter mais de proteção, no sentido que “se você não foi capaz de reproduzir a técnica transferida por nós, o problema está com você agora, nós fizemos o que foi estabelecido”. Conforme as teorias de custo de transação e da agência (item 3.2.1), de fato existem limitações nas garantias fornecidas pelos contratos, estando ainda a transação contratual vulnerável às chamadas cláusulas restritivas (cf pág. 93).

Um dos especialistas, atualmente desempenhando a função de coordenador do escritório de transferência de tecnologia da empresa em que trabalha, acrescenta que, nos acordos de que vem participando, não se altera o escalonamento das etapas do preparo de um *bulk, upstream, downstream*; a transferência de produtos biológicos segue conforme a orientação do cedente. Alterações de escala podem ter impactos que ainda não seriam bem compreendidos nem pelos cedentes da tecnologia, que nesse caso estariam desabilitados de dar uma assistência técnica efetiva. Ele acredita que, no modelo *QbD*, os possíveis impactos seriam conhecidos, trazendo mais flexibilidade e uma cooperação que instigaria o aprendizado conjunto nas mudanças de escala produtiva.

Em uma análise estritamente técnica, muitas vezes as transferências de tecnologia farmacêutica são feitas de forma muito superficial, onde o cedente não transfere para o receptor as informações técnicas no nível de detalhamento apropriado para sua replicação. Para um respondente, quando você estabelece o *QbD* como uma prerrogativa para esta transferência, é óbvio que o processo vai ficar mais robusto porque se exige um nível muito mais aprofundado de dados e informações de serem transmitidas neste contato. A empresa que está transferindo, querendo ou não, vai ser obrigada a abrir determinadas informações que talvez sem uma abordagem *QbD* ela não entregasse, omitindo alguns dados e conhecimentos.

¹⁸ *Guidance for Industry Contract Manufacturing Arrangements for Drugs: Quality Agreements*, May 2013, FDA

Acordos de qualidade não são acordos comerciais ou empresariais; eles não cobrem questões como termos e condições gerais de negócios, questões de confidencialidade, preços ou custos, prazos de entrega, ou limites de responsabilidade ou indenização. O FDA recomenda que os acordos de qualidade estejam em documentos separados de contratos comerciais e sejam tratados entre os representantes das áreas de qualidade das organizações envolvidas.

Um *expert*, que atua na área de produtos biológicos, ponderou que, principalmente nesse segmento, complexo e de alta variabilidade, sem a linearidade esperada da área farmoquímica, é preciso entender que um contrato, um papel, que pudesse dar conta de toda as variáveis envolvidas no compartilhamento de conhecimento, seria extremamente improvável. A reprodução do que foi contratado teria alta probabilidade de insucesso, porque uma mínima alteração, mesmo de um fornecedor de matéria prima, poderia acarretar diferenças apreciáveis na qualidade esperada.

Também foi comentada a questão dos aditivos contratuais, onde cláusulas inicialmente não cobertas (Esquecidas? Oportunismo?) seriam tratadas por um aditivo, que normalmente incorrem em significativos custos suplementares para quem paga, e uma receita adicional para quem recebe. Ocorrências como a alteração de versionamento de documentos sem comunicar ao parceiro (Esquecidas? Oportunismo?) deveriam ser passíveis de penalidades prevista em contrato.

O planejamento adequado de um processo produtivo deve abranger inclusive o projeto ou adequação de instalações físicas, e aí reside uma questão também comentada pelos entrevistados. A fase conceitual inicial de projetos de edificação admite alterações, sendo bastante flexível. O corpo técnico da fábrica é chamado a cooperar nessa etapa, muitas vezes com base apenas na sua experiência profissional cotidiana, sem conhecer melhores alternativas do mercado, por meio, por exemplo, de benchmarking. À medida que o projeto avança e entra em etapas mais executivas, mudanças nos requisitos definidos baseados em impressões ou “palpites” começam a demandar aditivos contratuais vultosos para alteração do projeto.

Como fato concreto lembrado pelos respondentes, a transferência de informação técnica entre companhias não significa apenas mera tradução de procedimentos. Os processos precisam ser adaptados para a nova realidade operacional, e aí, toda partilha de experiências prévias é válida. E tal medida vai bem além da cobertura contratual burocrática.

Aqui o *QbD* se destaca em sua dimensão de linguagem tecnológica compatível com qualquer idioma. A negociação de tecnologias sob o *QbD* significa que, nessa transação, a bagagem de conhecimento prévio deve ser acessada, os atributos de qualidade são conhecidos, seus fatores de interação também. Os parâmetros estão estabelecidos, os esforços serão direcionados para os que incorrem em riscos, a operação no *design space* traz a flexibilidade necessária ao processo. A informação técnica estará cientificamente embasada, documentada e disponível aos parceiros e à

regulação. A assimetria de informações é significativamente reduzida nessa abordagem, os agentes entendem o processo e suas instalações, e os critérios de operação; seria o tal “contrato técnico” citado por um entrevistado.

Quando o projeto foi inicialmente apresentado aos nossos entrevistados, e eles foram inqueridos sobre o *QbD* pela perspectiva das relações contratuais, a maioria dos respondentes não havia pensado no potencial dessa abordagem nos contratos celebrados entre as organizações farmacêuticas, mas, de um modo geral, concordaram que a ferramenta traz em seu cerne predicados técnicos que dirimiriam substancialmente imprecisões da partilha inadequada de informações provenientes de parcerias contratuais.

D. EXEMPLO DA LÓGICA PARA CONTRATAÇÃO DE CMO E PARCERIAS

Um dos entrevistados europeus apresentou o racional da tomada de decisão de terceirização na multinacional em que trabalha. A organização tem *expertise* em vacinas e gostaria de entrar no mundo dos diluentes, que não é seu *core business*. Vislumbra-se duas alternativas: investir em instalações para manufatura de diluentes e ele não vê nenhum valor agregado à sua *expertise*; ou ir para uma *CMO* preparar os diluentes para a empresa dele. Do ponto de vista das vacinas, é muito melhor ir para a *CMO*; a manufatura de diluentes será realizada 2 vezes ao ano, isso é o chamado “utilização de ativos”. Se não evidenciar que o seu ativo vai ser usado 12 meses/ano, deve-se pensar sobre a estratégia de investimentos, interna e externa, da companhia. A segunda razão é o custo: será custoso produzir diluente, pensar em custos fixos e custos variáveis adicionais, haverá custos de produção mais altos do que se recorresse a uma *CMO*.

Esses seriam os motivos para a contratação de *CMOs*: foco no *core business*, utilização de ativos e custos. Ele lembrou que nem iria comentar sobre a velocidade, porque se houver a decisão de construir instalações, deve ser considerado a adição de pelo menos um ano para validações.

Essa multinacional tem instalações dedicadas para produção de diluentes, mas mesmo assim recorre às *CMOs*, porque os elementos variáveis dos custos são mais baratos na *CMO*. Mesmo que a *CMO* seja na Europa, ou em qualquer outro lugar. Eles já têm várias *CMOs* selecionadas para esse tipo de trabalho, já sabem onde estão as *CMOs*: nos EUA, na Europa, e na Índia. Eles têm uma significativa rede de contatos, e vão até as *CMOs*, apresentam o projeto e a *CMO* faz uma proposta, apresentando o custo estimado para o atendimento da demanda colocada.

Havendo algum problema de qualidade, o respondente narra que a responsabilidade é da multinacional e que anteriormente era responsabilidade da CMO, mas que o FDA colocou em prática que, quando se trabalha com uma CMO e houver alguma questão de qualidade, o problema é do contratante.

Assim, além de avaliar o custo proposto pela CMO, o time da transferência de tecnologia e uma pessoa da garantia da qualidade vão auditar a CMO, com o objetivo de avaliar a parte técnica, que significa averiguar se a CMO usa isolador ou RABS¹⁹, fluxo laminar, qual a tecnologia de envase, qual a capacidade de armazenamento; ou seja, avalia-se a capacidade tecnológica, a *expertise* externa e a qualidade.

Trabalhando de 2 a 3 anos com uma CMO, após um tempo já se sabe qual CMO é a opção número 1, 2, 3, 4 para qual atividade: formulação, envase, embalagem. Essa multinacional trabalha com 2 ou 3 CMOs nas quais confia. Ele considera que, quanto mais conhecimento se compartilha com a CMO, melhor eles trabalham, mas que nunca contrataram uma CMO para produzir antígenos de vacinas, porque isso é *core business* da empresa. Não entregam o *know how* para produzir a IFA, os contratos são para operações de menor complexidade e baixo valor estratégico, como entrega ou rotulagem e embalagem e produtos de baixa margem de lucros.

Pensando na empresa farmacêutica como uma rede de ativos complementares, onde é possível o foco e maximização de recursos no *core business*, fazendo paralelamente a gestão de fornecedores de matéria prima, de IFA e de serviços de manufatura, a ideia de parcerização é sempre bem-vinda, pondera um dos interlocutores. Mas ele esclarece que postulantes a parcerias ou terceirização na grande maioria das vezes não se efetivam. Quando se começa a investigar esse candidato de modo mais profundo, é percebida a forma volátil com que lidam com a qualidade, com os sistemas de incentivo e consequência. Ou seja, não evidenciam o rigor mínimo para vir a ser um relacionamento comercial, lembrando que, apesar da corresponsabilidade prevista na RDC nº25 (ANVISA, 2007), é o nome da contratante que vai ser o chamariz no mercado. Esse é o grande risco.

Ele prosseguiu dizendo que muitas vezes tem que avaliar o financiamento desses projetos para serem desenvolvidos em conjunto, e lembra que recursos são sempre limitados, e não se coloca em produção algo que não consegue garantir a qualidade, a consistência. Pode haver um *trade-off* entre um bom projeto, com maior

¹⁹ RABS (Restricted Access Barrier Systems): pode ser uma alternativa viável aos isoladores, como maneira de reduzir as intervenções que possam ocorrer em área de processamento sala limpa, por meio do uso de uma barreira e fluxo de ar dinâmico.

Fonte: ISPE Definition: Restricted Access Barrier Systems (RABS) for Aseptic Processing.

impacto para a saúde pública com maus parceiros, que não garantem a entrega ou um projeto não tão bom, cuja a factibilidade é maior e o impacto na saúde pública vai ser menor, mas com parceiros confiáveis. O jogo é pesado, então se abandona o primeiro em detrimento do outro, segue com o segundo.

Ficou evidente a crença de que a seleção de parceiros passa pelo compartilhamento de valores porque se pode pedir qualidade para parceiro, que vai concordar, mas se a qualidade tem diferentes significados..... Cabe um alinhamento de conceitos. As boas parcerias são estabelecidas onde os valores são compartilhados, e o *QbD* é um bom modelo técnico a ser adotado para alinhar o rumo da parceria entre os agentes.

E. MERCADOS EMERGENTES

Novos atores vêm se firmando no mercado farmacêutico, sendo possível destacar a Índia e a China entre os provedores de serviços e produtos mais significativos.

Um dos especialistas comenta: “quando se olha para o mercado, como o mercado chinês, essas empresas estão entrando no mercado, muito, muito baratas, com custo 10 vezes menor que o da multinacional, mas não se pode dizer que eles colocam no mercado o mesmo produto, com a mesma qualidade ou padrões, se eles custam 10 vezes menos. Aí existe um *trade off*”. Este entrevistado acredita que deve ser facultado às pessoas e aos países aceitar isso ou não.

Esse comentário sobre a potencial precariedade do produto chinês de baixo custo merece uma reflexão, dado que esse mercado oriental é um entrante e um concorrente para o entrevistado. Tratar todo produto chinês de baixo custo como de baixa qualidade pode também indicar um conflito de interesse e um preconceito, devendo ser mais profundamente avaliado

Os materiais, neste mercado estendido, vêm de todas as partes do mundo. São muitos fornecedores para gerir, é muito difícil de visitar todos, auditá-los, para assegurar que tenham bons sistemas de qualidade, o que claramente muitos desses fornecedores não têm, o que significa que tem coisas que dão errado, incidindo em solicitação de mais amostras para mais testes de controle de qualidade no material de partida, conforme um dos entrevistados.

A questão dos novos *players*, fornecedores de matérias primas dos países asiáticos emergentes, tem impacto direto nos produtos, sendo esse um problema mais

contundente nas empresas públicas, pelo processo de compras subordinado à Lei 8666/93 - estabelece normas gerais sobre licitações e contratos administrativos pertinentes a obras, serviços, inclusive de publicidade, compras, alienações e locações no âmbito dos Poderes da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios – relatou um especialista nacional. Dentre os novos atores, existem empresas com ativos cujas rotas de obtenção são completamente desconhecidas e podem incorrer em riscos extremamente danosos para a qualidade dos produtos. Adicionalmente, este entrevistado esclareceu que o programa de qualificação de fornecedores de sua companhia monitora fusões e aquisições de fornecedores qualificados de reagentes e padrões, que acabam por comprar de empresas desqualificadas, que não foram aprovadas pelo seu programa de qualificação, e que sob a tutela dessa companhia qualificada, pode ser uma ameaça aos padrões de qualidade previamente definidos.

Esse especialista entende que essa rede global de fornecedores de bens e serviços teria muito a ganhar em eficiência e qualidade se convergisse para o paradigma *QbD*. Seria uma maneira de proceder a uma “seleção natural” de fornecedores, onde o pressuposto básico seria entregar um produto de qualidade conforme a especificação, mas não apenas isso, porque hoje pode estar conforme, e em seguida, pela falta de consistência produtiva, ter vários lotes rejeitados, deixando os clientes desabastecidos. O cliente que aguardava essa matéria prima tem que correr atrás de outro fornecedor, perdendo o poder de barganha dado o caráter emergencial da compra, que ocorrerá literalmente a qualquer preço. A falta de qualidade acaba por ter um poder propagador, gerando ações de contingência e abalando a cadeia de suprimentos.

O emprego do *QbD* por um fornecedor de matéria prima torna o provimento menos sujeito a incertezas, e como um dos objetivos do *QbD* é a redução dos testes de controle de qualidade no produto final, dependendo da relação estabelecida entre fornecedor e cliente, e das evidências disponibilizadas por meio de documentos e auditorias, poderia não ser mais necessário realizar testes de controle de qualidade nas matérias primas, suprimindo o *lead time* inicial de controle de qualidade. Tempo é dinheiro, e a linguagem financeira, conforme já dito por outros entrevistados, é o melhor argumento para subsidiar decisões da Alta Direção, esse poderia ser um bom caminho para implementação das melhores práticas na gestão de matérias primas.

F. DESABASTECIMENTO DO MERCADO E FALSIFICAÇÕES

Duas questões graves emergiram mais fortemente recentemente no mercado globalizado: o desabastecimento do mercado e falsificações de produtos. O *QbD* teria uma atribuição diante dessas questões?

Segundo um respondente, a falsificação acontece quando existem grupos querendo fazer cópias, que não se preocupam com qualidade e fazem produção de “fundo de garagem”. A única intenção dos falsificadores é que a mercadoria seja parecida com a original, e eles se utilizam da venda na internet, na maioria das vezes. A meta deles é o lucro a qualquer preço e muitas vezes se vê falsificações com menos ingrediente ativo, sem ingrediente ativo, não tem nada lá e todas essas alternativas são realmente perigosas. Mas os grupos que produzem medicamentos falsificados não se importam com rota de obtenção, produto, processo, talvez nem mesmo se preocupem com a polícia. A falsificação, pela sua própria ideologia, se constitui em não seguir regras.

Outro interlocutor comenta sobre o que observou no exterior, onde as empresas estão cada vez mais personalizando os materiais que elas estão utilizando nos processos, elas estão criando uma identidade própria, uma customização para um produto, justamente para se diferenciar dos demais que têm no mercado, então estão cada vez menos usando materiais de prateleiras, já estão atuando em personalização desde a etapa desenvolvimento do produto e, com isso, tentando diminuir o risco de falsificação no seu portfólio de produtos.

Pensando em terceirização, um dos cientistas entrevistados entende que se relacionar com parceiros que trabalhem no modelo *QbD* elimina o risco de estar transacionando com falsificadores.

Na questão do desabastecimento do mercado global, duas percepções emergem dos interlocutores desse estudo. Se houvesse uma epidemia, e os estoques regulares de produtos fossem insuficientes, e fosse necessário ampliar a capacidade, o *QbD* poderia apoiar a obtenção de uma aprovação regulatória mais rápida, mas claro que a regulação teria que estar ao par e passo, se não seria inútil, relatou um entrevistado. Houve também a percepção de que o *QbD* só teria um papel no desabastecimento do mercado se ele fosse um marco regulatório, a partir do qual só fornecedores com esse modelo estabelecido operariam. Neste caso, até a adequação de todas os fornecedores, poderia haver aumento da incerteza do abastecimento. Uma percepção adicional, conforme visto na parte conceitual, embargos de linha produtiva por questões de qualidade poderiam ser extintas sob a égide do *QbD*, evitando desabastecimento do mercado devido às interdições sanitárias.

4) DIMENSÃO ECONÔMICA

Com relação ao *QbD* ser um direcionador nos relacionamentos comerciais atualmente, distintas percepções emergiram:

- Apesar de um dos entrevistados asseverar que nas negociações de parcerias das quais ele participa nunca se falou de *QbD*, ele considerou que, principalmente no desenvolvimento de metodologias analíticas, onde pode-se trabalhar 4 ou 5 parâmetros de uma vez, é melhor, ao invés de tratar cada parâmetro isoladamente, imprimindo velocidade no desenvolvimento dos testes e reduzindo custo, claramente se tiver que selecionar um parceiro, o preferível seria alguém com essa tecnologia.
- “É tudo sobre confiabilidade, sem surpresas, saber o que esperar. Se ele opera em *QbD*, parte-se da premissa que o processo foi bem estabelecido e é bem conhecido”.
- “A meta é reduzir a variabilidade do processo, se o processo vem e vai ser feito, não tem questões, não tem rejeição, se o processo é bem conhecido, automaticamente tem menos desvios, o lead time é menor; o que leva tempo nos desvios são as investigações, leva tempo porque, já que não se conhece as questões, com precário aprendizado”. Para o respondente, esse seria o parceiro preferido. Mas ele observou que estabelecer um *design space* a partir da reprodução de um processo de um provedor de tecnologia, em casos de transferência, porque se deseja copiar a tecnologia e fazer o mesmo que o provedor, não é tão simples. Estabelecer um *design space* por você mesmo, sem o produtor inicial, provavelmente levará à perda de elementos chave, porque eles cometeram erros, aprenderam com eles e sabem como corrigi-los na prática. Então é difícil, porque não se tem de fato *expertise* em desenvolvimento, se copia a tecnologia.
- Outro entrevistado acredita que o *QbD* pode ser um *driver* nas decisões de parcerização, podendo ter o mesmo papel das validações no passado, quando elas eram um diferencial e não compulsórias.

A. VANTAGENS COMPETITIVAS

Outra questão investigada diz respeito a em quais vantagens competitivas o *QbD* poderia ter impacto positivo: qualidade, custo, flexibilidade, velocidade, confiabilidade.

Em todos, com certeza, sem dúvida nenhuma, qualquer procedimento que aumente a robustez do seu processo, vai determinar a redução de desperdícios, redução de custos, flexibilidade, ressaltou um entrevistado. Houve uma concordância

de percepções entre os respondentes: definitivamente o *QbD* pode impulsionar esses objetivos de desempenho, sendo que um entrevistado destacou o aspecto promissor do *QbD* e argumentou que existiria, no seu caso, como apresentar um relatório para a alta gestão entender que o artefato é um bom negócio: em função de um trabalho de desenvolvimento precário, determinados produtos demandaram ajustes na etapa produtiva que geraram tantas paradas de máquinas, tantos reprocessos, tantas reanálises, tantos recolhimentos, quantificar isso em termos financeiros, abordando o valor do prejuízo para empresa de tantos mil/ milhões de reais, e expondo os dados numéricos, onde o valor seria muito maior do que o estimado para fazer um desenvolvimento um pouco mais robusto. Claramente, os problemas advindos de um desenvolvimento precário são muito maiores no longo prazo do que um desenvolvimento planejado e cientificamente embasado.

Outro ponto ressaltado foi que o principal foco e intenção da indústria é ter um processo *right the first time*, um processo que tem a previsibilidade de quando se inicia e quando conclui com base em *lead times* pré-definidos e de preferência sem intercorrências. Quando se tem um processo robusto, com menos intercorrências, menor variabilidade, é possível, por exemplo, reduzir os *lead times* relacionados ao processo. Podem ocorrer desvios por outras fontes mais relacionados ao processo, mas há uma tendência de aumentar o seu *right the first time*, cumprir a entrega prevista e reduzir o *workload* com mão-de-obra na tratativa de desvios de processos, análise adicional ou porque gerou um OOS, gasto de reagentes, gasto de mão de obra, tudo isso é custo. Quanto mais *right the first time*, mais se reduz o custo, se melhora a flexibilidade; processos robustos promovem uma maior confiabilidade, melhorando o indicador pontual de entrega. Nesse sentido o *QbD* pode interferir positivamente em diferentes dimensões.

A única possibilidade de avançar para o modelo *QbD* seria por meio da explicitação da vantagem econômica que pode advir da sua adoção, segundo alguns entrevistados. Se a expectativa de qualidade de alguma forma conflita com o que “estamos dispostos a pagar”, em outras palavras, se há um *trade off* entre investimento X retorno, se a expectativa de retorno não fecha, “esquece o resto, é indefensável”, como disse um entrevistado.

O “falso sentimento” de que fica mais caro investir em planejamento, em desenvolvimento, em projeto, do que controlar, foi citado por um especialista. Ele relata que muito poucas empresas realmente têm como capturar e calcular o custo de não ter planejado, porque na verdade só conhecem o custo de executar; o custo de não executar está muito disperso, é muito difícil, o desconhecido “custo da não qualidade”.

“Se as empresas tivessem noção da não qualidade, do custo da não qualidade, iam achar barato fazer o *QbD*. Não está se falando da área de qualidade, o custo da qualidade engloba o todo. O *QbD* é prevenção, mas as empresas não gostam dos custos da prevenção, e arriscam não gastar tempo e dinheiro em prevenção porque preferem acreditar que vai dar tudo certo. Mas só que depois entram em processos corretivos por todo o ciclo de vida do produto, dispendendo tempo e recursos, em um *looping* de qualidade questionável” ressalta um interlocutor.

B. ELEMENTOS CHAVE FACILITADORES E INIBIDORES

Avançando na entrevista, foi indagado aos respondentes que fatores poderiam facilitar a incorporação do *QbD* pela cadeia de suprimentos farmacêutica? E quais fatores seriam inibidores?

Alguns deles acreditam que já existem algumas iniciativas em curso, esclarecendo que a RDC 60²⁰ coloca a necessidade de padronizar, de entender, e monitorar o processo de desenvolvimento e registrar isso no dossiê, que vai para o processo sanitário: “já é um começo, e é uma cultura a ser desenvolvida, se não é uma iniciativa regulatória, tem que ser uma iniciativa que vai vir das grandes Indústrias”.

O alinhamento de conceitos entre reguladores e regulados é visto como pressuposto básico. E a capacitação é entendida como a única maneira de materializar o *QbD* na cadeia de suprimentos, considerando todos os atores envolvidos.

O *QbD* tem que ser entendido como uma quebra de paradigma dentro da cadeia farmacêutica e ele não tem que ser vendido só para área técnica, tem que ser vendido para área administrativa também, para a gestão da empresa, é importante que os gerentes, diretores, coordenadores, tenham a visão clara do que o *QbD* pode significar para instituição como um todo e que também não é um trabalho que vai ser feito por um setor, tem que entender que toda a instituição será modificada em função dessa mudança de filosofia, é uma filosofia de trabalho que envolve todas as áreas da empresa, desde o setor de compras, que vai estar agora cada vez mais restritivo com relação ao tipo de insumo que pode ser comprado, até o final, até a linha de produção final, comenta um especialista. Ele relata:

²⁰ **RDC Nº 60, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014** - Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

“Então a garantia da qualidade tem que estar muito preparada, a garantia da qualidade é o cérebro da empresa, porque, é ali que rege todo sistema da qualidade e eles tem que ser treinados nisso, eles não são o técnico que vai para linha definir qual o parâmetro que vai ser modificado, mas eles têm que saber avaliar isso.”

Para esse especialista, o controle da qualidade, dentro de um sistema de *QbD*, é totalmente reestruturado. Ele considera de fundamental relevância fazer um trabalho também de capacitação dos operadores do controle da qualidade, e lembra que já leu alguns trabalhos de *QbD*, inclusive defendendo que é possível fazer contratações de profissionais no mercado, que sejam superespecializados, mas não se deve perder de vista trabalhar seu próprio corpo técnico e capacitar nessa nova filosofia porque eles já tem o conhecimento tácito, dado que é o corpo técnico que já conhece o funcionamento e as atividades, e sempre valorizar o conhecimento prévio. O aprendizado trazido por novas ferramentas aprimora as operações, e os técnicos, acostumados ao retrabalho, deverão aderir sem resistências ao arsenal que melhora a qualidade do seu trabalho.

Considerando como importante o conhecimento prévio, a compra de um pacote *QbD*, ou seja, a contratação de terceiros para fins de implantação de *QbD*, sem considerar o envolvimento dos operadores das áreas pertinentes foi entendida como a desconsideração dos fundamentos caros ao *QbD*.

Foi investigado junto aos interlocutores sobre os elementos que poderiam atuar como potenciais inibidores da adesão da indústria ao modelo *QbD*, e foram citados como exemplo os relacionados pelo *FDA*, como a saber: desalinhamento interno, baixa credibilidade na viabilidade de sua implantação, dificuldade de obtenção e gestão de dados significativos, bem como a exata compreensão das implicações dos atributos críticos de qualidade, alinhamento com terceiros, falta de orientação das agências regulatórias sobre o assunto, diferentes níveis de compreensão e aceitação pela regulação, desalinhamento dos órgãos regulatórios internacionais.

De um modo geral, os entrevistados concordaram com os elementos relacionados pelo *FDA*, sendo que a grande interrogação é o quanto as agências estão realmente habilitadas a avaliar um dossiê de um processo de manufatura desenvolvido no modelo *QbD* e se realmente essa submissão seria mais rapidamente entendida e aceita. Um entrevistado resumiu essa questão:

“Sim, eles não sabem o que solicitar, mas eles entendem, da perspectiva conceitual, mas eles não sabem como regular, eles

preconizam o que não adotam, eles estão desejando a avaliação de risco, eles estão querendo liberar um produto para um paciente sabendo que há um limitado número de lotes, dados disponíveis, confiando apenas no *design space*, então isso é uma pergunta e não há garantia para o processo de submissão, é difícil, mas eu não acho que seja a única coisa. Como eu falei antes, as companhias têm uma droga e também sentem a falta de orientação da regulação, eles vão preferir a abordagem conservadora, mais fácil, os 3 lotes, vamos fazer o que é esperado, o que é aceitável, para obter a aprovação, vamos pensar em *QbD* mais tarde, essa é a abordagem das empresas”.

O *EMA* e *FDA*²¹ têm publicações relatando programas piloto de submissão de solicitação de registro e de alterações pós registro bem-sucedidos. Parece haver grande estímulo e encorajamento a desafiar as empresas a seguir esse caminho. Entre os entrevistados, um relata que o *FDA* e o *EMA* organizaram um *workshop* específico, em *Quality by Design*, onde estavam presentes vários atores da indústria e autoridades da regulação, em sessão privada, discutindo propostas. O discurso dos entrevistados, mesmo os de empresas norte-americanas e europeias, não demonstrou confiança de que solicitações de registro no modelo *QbD* serão entendidas e aprovadas de maneira célere. Ao contrário, como eles têm dúvida na real capacidade das agências de entender além do quadro conceitual, acham mais garantido terem uma abordagem mais conservadora e garantir a submissão de dossiês baseados em 3 lotes, seguindo o caminho tradicional.

O que fica claro, pela similitude de opiniões da maioria dos entrevistados, é que enquanto não houver uma manifestação clara, uma diretriz assertiva por parte da regulação que submissões de registro via *QbD* serão bem aceitas e entendidas pelos avaliadores, talvez até priorizadas em relação às demais, os entrevistados acham que a indústria não vai assumir um papel proativo na questão.

Em consenso majoritário, os especialistas comentam que a indústria tem que ter absoluta clareza da real expectativa das agências quanto à uma submissão de registro *QbD* e vão além: regulados têm que se assegurar que falam do mesmo *QbD* que os reguladores, não havendo espaço para subjetividade. Há que haver um nivelamento conceitual, todos com o mesmo entendimento do *QbD*, uma grande pactuação e comprometimento.

²¹ *EMA-FDA pilot program for parallel assessment of Quality by Design applications /16 March 2011*

Um dos respondentes declara que seria de grande valia conhecer os parâmetros críticos de processo e demais aprendizados advindos da adoção do *QbD*, mas apesar de ele ser da área da qualidade, ele afirma que é preciso ser realista, entendendo que a indústria tem que ver uma contrapartida, um retorno vantajoso para aderir ao modelo, pois vai haver mais trabalho em algum lugar, ou durante a pesquisa ou após lançamento, para gerar esses dados, isso leva mais tempo. Para esse especialista, o maior retorno seria a redução da variabilidade do processo, a fim de nunca rejeitar um lote, não ter questões de produção nem questões de processo, porque o processo seria robusto. Tudo isso levaria à melhoria da manufatura, mas também repercutiria na obtenção de um registro mais rápido, sugerindo que seria nessa etapa que poderia ser recuperado o tempo adicional demandado para o desenvolvimento pelo *QbD*, um registro rápido e fácil traz mais rápidos benefícios, lembrando que o gol é sempre ser o primeiro do mercado. Se não houver essa contrapartida, esse estímulo, ele acredita que a difusão do *QbD* só aconteceria por imposição regulatória.

5) DIMENSÃO REGULATÓRIA

A indústria farmacêutica está subordinada às questões normativas setoriais. As agências monitoram, regulam, auditam, embargam, demandando o cumprimento das boas práticas de fabricação. Investigou-se junto aos respondentes qual seria influência do emprego do *QbD* nas relações entre regulados e reguladores, com expectativa de uma comunicação mais eficaz entre os agentes? Os pontos destacados das entrevistas estão relacionados a seguir.

A. REGISTRO SANITÁRIO E ALTERAÇÕES PÓS REGISTRO

Os entrevistados concordaram que *QbD* desempenharia um papel importante na etapa de registro sanitário. Ao longo desse processo há intensa geração de conhecimento, em particular na etapa dos estudos de estabilidade. O *QbD*, além da técnica e da experimentação, gera documentação, evidências, “tudo é muito documentado, tudo é muito referenciado, de uma maneira rastreável, e isso faz com que o conhecimento seja melhor compartilhado pelos parceiros da cadeia”. Também do ponto de vista do regulador – que é uma parte relacionada independente e que deve ser independente – isso é pertinente e relevante.

Um dos *experts* complementou sua reflexão: “então como é que se obteve os dados de estabilidade, como é que se chegou à conclusão que os parâmetros ABC são

críticos e, portanto, os parâmetros DEF do processo estão relacionados?” Para ele a flexibilidade trazida pelo *QbD*, apoia não só situações de um evento inesperado, mas até o planejamento da melhoria contínua do produto, porque o produto amadurece e pode ser melhorado. Todo produto tem uma variabilidade natural, o range (amplitude) de variação é determinado no *design space*, onde se pode defender o que estava previsto, e até os pontos fora da curva, os *outliers* pouco prováveis de acontecer, mas não impossíveis. Mas como os estudos de *screening* demonstraram a probabilidade de tais *outliers*, e se verificou sua insignificância estatística na interação com fatores críticos, sua ocorrência esporádica não condena um processo.

O *QbD* ajuda muito na resolução de problemas, na manutenção da *reliability* (confiabilidade) do seu processo. Significa o quanto se é capaz de produzir correto a primeira vez, mas também o quanto se é capaz de produzir consistentemente ao longo do tempo, não deixando faltar o produto para o cliente, porque trata-se da vida de pacientes. Um dos entrevistados conclui:

“Às vezes a única solução que o paciente tem é a sua, da sua empresa, ou às vezes não é nem a solução, é o único alívio que ele possa vir a ter, então a Indústria Farmacêutica tem a obrigação de desenvolver bem, para lançar bem, para manter a produção viável ao longo do tempo, inclusive para prover mais acesso, melhorando e reduzindo custos, principalmente para não deixar o consumidor desabastecido, como já aconteceu em vários casos públicos onde faltou produto para o paciente por falta de *reliability*.”

Mas e o *mindset* das agências está preparado para submissão de dossiês de registro *QbD*, indaga-se um especialista? Um dos respondentes esclareceu que os técnicos da Anvisa já tiveram alguns treinamentos relacionados ao *QbD*, eles têm um certo conhecimento da ferramenta, mas só houve até o momento da entrevista dois processos desenvolvidos pelas ferramentas *QbD* submetidos ao processo de registro, na área de biológicos, ficando difícil avaliar se teve um ganho. Com certeza, a análise foi mais dificultada, porque o especialista teve que entender todo o racional envolvido do *QbD* para fazer avaliação do dossiê. Por outro lado, o entrevistado acredita que, à medida que essa ferramenta for mais utilizada e que a agência tiver mais conhecimento, os processos de submissão tende a se tornar mais fáceis.

Os entrevistados também convergem no entendimento de que as alterações pós registro seriam facilitadas a partir de um *design space* estabelecido. Um dos grandes problemas hoje é ir para uma área de Produção, ter que variar determinado parâmetro

para ajustar a produtividade ou mesmo alguma qualidade em uma escala industrial, quando aquele parâmetro não foi avaliado durante o desenvolvimento, e aí, para fazer uma alteração pós-registro, dependendo do nível dessa alteração, ter-se que incorrer em um novo estudo de bioequivalência, por exemplo. No caso de medicamentos sintéticos, isso é desastroso, ressalta um dos entrevistados, que complementa que quando se faz o desenvolvimento *QbD*, o processo deve ficar mais longo e mais caro. Só que a médio e longo prazo, o produto fica muito mais robusto, a segurança do produto aumenta e a segurança do processo está muito mais definida nesses termos.

Um entrevistado contribuiu com a discussão, lembrando que nem sempre os atributos críticos de qualidade estão nas especificações; às vezes estão escondidos em algum outro lugar, e uma submissão de registro ou de alteração pós registro traria aos inspetores mais confiança para uma possível autorização. Se avaliarmos o caso do polimorfismo (páginas 137/138), que pode afetar a dissolução e a biodisponibilidade de formas farmacêuticas, tem-se um bom exemplo de um item crítico que não pode ser esquecido, com potencial de alterar uma especificação.

B. AUDITORIAS BPF & HARMONIZAÇÃO REGULATÓRIA

No que tange ao consenso de opiniões, o *QbD* foi majoritariamente entendido pelo conjunto de respondentes como uma ferramenta que viabiliza maior aderência aos requisitos de boas práticas.

As auditorias entre parceiros comerciais em países diferentes seguem um padrão ilustrado por um respondente: as agências dos parceiros comerciais externos auditam o parceiro brasileiro, que deve atender o BPF local (Anvisa) e o BPF do país para onde o produto está sendo exportado, assim como, por outro lado, para aquele produto importado pelo Brasil, essa empresa tem que atender o BPF local, do país, e o BPF Anvisa. Um pré-requisito para as parcerias é a certificação BPF local.

Sobre as auditorias regulatórias, há um consenso: não há harmonização regulatória, um dos especialistas foi taxativo:

“Nós não temos harmonização. Se nós mantivermos a Anvisa feliz, isso não significa que o *FDA* ficará feliz, que o pessoal regulatório da Europa ficará feliz, Japão, ou outros lugares. E isso é muito trabalho, se você produz produtos para o mercado global. Muitas questões regulatórias, que afetam a inovação. Esses são problemas comuns, que todo mundo fala sobre eles, mas ainda não somos capazes de resolvê-los”.

A fala do entrevistado trouxe vários elementos para ponderação. A harmonização de normas sanitárias deve ser entendida como a busca de consenso em um conjunto de padrões estabelecidos, considerando a existência de diferentes realidades. Apesar de todos terem como princípios mínimos as Boas Práticas de Fabricação - traduções do documento original da OMS, em sua grande maioria - o documento é descritivo, ficando a prescrição a cargo do usuário e do entendimento do regulador. Essa subjetividade incorre em diferentes reguladores tendo distintos níveis de aceitação. E mais, reguladores de uma mesma agência também podem divergir sobre uma mesma questão. Esse respondente enriqueceu a discussão, apresentando pontos para reflexão. As companhias deveriam operar acima deste limite mínimo estabelecido, porque não são boas práticas de negócio e porque nesse patamar, a conformidade fica subordinada ao entendimento do inspetor da vez. O *QbD* viabiliza a elevação do patamar de qualidade, projetando processos e produtos que repercutem na melhor gestão do ciclo de vida e dirimindo falhas e perdas, fatores lesivos aos bons negócios.

Existem diferentes expectativas de diferentes agências e não há uma abordagem uniforme do que seja aceitável, mercados, materiais, diferentes produtos globalmente, para todos os mercados e todas agências sanitárias são diferentes. As empresas estão tentando fazer lucros e tentando achar um caminho mais fácil, de “fazer todo mundo feliz”, ao invés do que seja certo para o produto ou para a qualidade, o que não deixa de ser um *trade off*. Mas a realidade é que a empresa precisa ser lucrativa, se tiver que fazer o mínimo, o caminho mais fácil para “fazer todo mundo feliz”, assim o fará, e esta pode não ser a melhor abordagem para obtenção de produtos confiáveis

Para outro entrevistado, a harmonização significaria as agências utilizarem as mesmas normas no mundo inteiro, uma agência reconhecer as normas da outra e utilizar a mesma norma de forma harmonizada, o que ele considera difícil, porque as agências estão em patamares muito diferentes, entendendo como inviável hoje o *FDA* aceitar o mesmo requisito que Anvisa aceita ou a Anvisa aceitar o mesmo requisito que hoje a Argentina aceita. Essa percepção está totalmente congruente com os demais respondentes. Mas ele, em particular, antevê a tendência à convergência regulatória, no sentido de tentar se pedir os mesmos requerimentos, os mesmos documentos para que a empresa não precise ter diferentes dossiês para cada agência que ela apresenta. Dessa forma se conseguiria apresentar o mesmo dossiê, o mesmo conjunto de dados para as diferentes agências, é o que mais se tem falado. Apesar de considerar essa alternativa viável, não acredita que vai acontecer no curto prazo. Ele ressalta que o ICH

Q12 está trabalhando intensamente nesse sentido, é um guia que ainda demora uns dois anos para sair, e a partir daí é que as agências vão começar a adotar, sempre as maiores primeiro.

Esse respondente complementou que a Anvisa tem acordo de cooperação com o *FDA*, com a agência do Canadá, com o *EMA*, que implica em troca de informação, na verdade, solicitação de informação pela área internacional da Anvisa, não se trata de reconhecimento. Por outro lado, das agências da América Latina, frequentemente a Anvisa recebe demandas, como consultas de dúvidas e solicitações de teleconferências e treinamentos.

B1) MODELO DE AUDITORIA *QbD*

Ainda relativo ao tema Auditorias, foram apresentados os esquemas ilustrados nas figuras 26 e 27, sobre o modelo tradicional de inspeção *FDA* e o modelo integrado, viabilizado pela abordagem *QbD*. Um dos agentes relatou que o modelo integrado é o modelo ideal e não só no âmbito do *QbD*, também o seria nos dossiês atuais, recebidos para avaliação. A possibilidade da inspeção BPF conjunta e compartilhada entre os agentes da inspeção e do registro resultaria em maior conhecimento do processo de manufatura. O *expert* respondente manifestou que alguns técnicos que analisam o registro nunca foram em uma indústria de medicamentos, ficando uma avaliação muito teórica. A partir do momento que se vai na indústria e o processo produtivo é visualizado, acompanhado, adiciona-se um olhar sob novo ângulo, diferente, para a leitura de um dossiê. Ler sobre um tanque de fermentação, sem ter uma noção do que seja, em que etapa aquele equipamento participa, em que fase isso acontece, qual a importância daquela etapa, como ela é controlada, tudo isso pode ser materializado quando se está numa inspeção de BPF, verificar na prática O que é que tem que ser controlado ali, porque que aquela etapa é crítica, traz uma visão nova e importante, com ganhos para a análise do dossiê de registro.

Diante desse depoimento, entendeu-se que o MODELO INTEGRADO DE INSPEÇÃO *FDA* (figura 26), exemplo oriundo da revisão de literatura, pode ser considerado um avanço em relação ao modelo tradicional, possibilitando maior troca e aprendizado entre os agentes da regulação, que pode derivar em um processo de registro mais rápido, o que é um bom resultado, inclusive pelo retorno financeiro. Mas conforme verificado na literatura, o novo modelo teria a adoção significativamente facilitada pela adoção do *QbD*

2. DIFUSÃO NO TECIDO E FUTURO COMO MARCO REGULATÓRIO

Mas estar no modelo *QbD* pressupõe o entendimento de todos? Os parceiros e a regulação estão sintonizados com a linguagem comum proposta pela literatura? Na verdade, não. Uma das questões a ser esclarecida no campo indagava se os respondentes consideravam que o *QbD* iria de fato se difundir no tecido industrial, e como se daria essa difusão.

Nesse quesito, as opiniões dos especialistas divergiram consideravelmente. Um deles acreditava que a difusão do *QbD* seria puxada pelo mercado consumidor, argumentando que, nos dias de hoje, não é mais válido ter um produto a qualquer preço, há necessidade de produtos de preço acessível, independente se o governo é quem compra e distribui, porque o governo tem capacidade limitada de compra, de orçamento, e também pode não conseguir mais pagar, quando então o paciente ficaria sem o medicamento. Nessa conjuntura, o mercado iria impor restrições que só poderiam ser resolvidas quando se é mais eficiente e com um bom projeto de produto, e o *QbD* seria a abordagem para atender a premência da sociedade, do usuário final.

Muitas companhias adotaram o *QbD* porque são boas práticas de negócio — afirmou um dos interlocutores — elas fazem porque é um bom negócio. Ele entende que essa é a maneira como as boas companhias pensam, e se elas não fizerem dessa forma, isso custará a elas um montante considerável de dinheiro. Para ele, a indústria tende a ser boa apenas quando a Anvisa ou o *FDA* dizem que devem fazê-lo, não sendo essa a melhor maneira de se fazer bons negócios, já que, em sua visão, a Anvisa ou o *FDA* nem sempre sabem a coisa certa a fazer. O especialista esclarece que as empresas, algumas vezes, ficam satisfeitas em fazer apenas o suficiente para manter a Anvisa feliz, mas para ele, apenas cumprir com a conformidade e atender a expectativa do auditor do momento não é o melhor enfoque:

“Se o time de inspetores estiver feliz, então deve estar ok. Mas pode ser que não esteja. Porque eles variam o time de inspetores e pode ser que o inspetor não saiba. Esse inspetor poderia dizer que está ok, o próximo poderia dizer que não está ok. Construir seus padrões baseados no pessoal do regulatório não é bom, estes padrões são geralmente baixos e variam. As companhias realmente deveriam pensar sobre o que são boas práticas de negócio”.

A difusão do modelo *QbD* promove uma abordagem além do mero *compliance*, atrelada não apenas às boas práticas de qualidade, mas também às boas práticas de negócios.

6.1.3. MELHORANDO A COORDENAÇÃO DA CADEIA: O PAPEL DO *QbD*

Entre os achados da pesquisa de campo, foi evidenciada a amplitude do *QbD*, com potencial efeito em diversas dimensões na indústria farmacêutica. As autoridades sanitárias querem produtos mais seguros e as companhias querem ser mais lucrativas, um *trade off* segundo alguns dos entrevistados. Uma das questões que se deseja esclarecer nesse estudo de campo é: seria o *QbD* um ponto de convergência entre essas duas necessidades, isto é o deslocamento da curva *de trade off*? Quais seriam as perspectivas de sua adoção, segundo os especialistas?

1. PERSPECTIVAS DE ADOÇÃO DO *QbD*

Se as empresas não estiverem suficientemente convencidas sobre os retornos financeiros do *QbD*, não irão adotá-lo já, declara um *experts*. A maioria das empresas, se não virem algo que traga economia financeira, não assumirão um discurso de excelência de processo. “Se não conseguirem ver valor, ver dinheiro, não vai acontecer”, relatou um respondente. Se ficar estabelecido que pelo *QbD* cria-se um atalho para a aprovação regulatória, ou se o tempo de P&D pode ser reduzido em 30%, pode ser. Fora isso, “*forget about*”.

Três especialistas acreditam que a indústria farmacêutica é movida a exigências, então normalmente a agência define aquilo como uma exigência e aí não se tem mais argumentos, é o “cumpra-se”. Se não for como exigência regulatória, um deles concorda que só o retorno financeiro faria as organizações migrarem para o modelo *QbD*, já que ele acredita que as companhias só entendem a via econômica, sendo por meio do apelo financeiro que se pode argumentar com o pessoal administrativo, por onde eles conseguem pensar.

Para esse entrevistado, o diálogo com a alta direção e os tomadores de decisão deve ocorrer do ponto de vista de cifras, esclarecendo o impacto que o *QbD* pode ter na vida útil desse produto, no seu ciclo de vida, pensando que esse produto vai ser desenvolvido e vai ser lançado e que para se amortizar o custo desse desenvolvimento, será necessário prever o produto no mercado durante x anos, vendendo não se sabe quantas mil unidades por mês, por dia. O respondente argumenta que quando se pensa

nesse pós registro, seja a partir do momento em que a Anvisa diz que o produto está aprovado e pode ser comercializado, até o dia em que ele for sair do mercado e for descontinuado porque não tem mais mercado, esse tempo pode durar por exemplo 5 anos, 8 anos, 10 anos, 20 anos, 30 anos. Dentro dessa perspectiva esse produto com problema, pode gerar quanto de prejuízo ao longo do tempo, por exemplo X anos? Ele prossegue que tem que ser levado para o pessoal do financeiro as informações técnicas como: esse produto ficou parado na linha tanto tempo, essa parada de linha dele gerou tantas horas de prejuízo, porque o meu técnico está parado, gerou tanto de reanálise. Com esse perfil de problemas associados ao produto em 1 ano, em 20 anos quanto será o prejuízo acarretado por um produto como este? O entrevistado acredita que todos elementos pertinentes devem ser apresentados ao pessoal que sabe trabalhar esses dados e fazer essas contas E pergunta se não faz muito mais sentido investir o dinheiro em um desenvolvimento no modelo *QbD*, onde não se espera problemas dessa natureza ou usar o dinheiro para refugos e reprocessos? “Simples assim”.

Um dos entrevistados acha que os Estados Unidos e Europa vão começar a utilizar o *QbD* antes do resto do mundo porque os guias do ICH estão na pauta internacional, são muito debatidos, e as empresas estão começando a perceber que vão acabar no final ganhando. Apesar de ter um investimento mais alto no início, eles vão ganhar porque vai se reduzir a perda. Mas no seu entendimento, a indústria nacional tem um caráter mais reativo, baseado no exemplo de uma série de questões que só são vistas nas inspeções sanitárias, e só aí então tomam uma ação de correção, portanto, para ele, uma ferramenta como o *QbD* só seria utilizada se fosse uma obrigação regulatória, se a Anvisa colocasse nas normas que é obrigatória a sua utilização.

2. REFLEXÕES E *TRADE OFF* NA QUALIDADE

Foi percebido na fala dos entrevistados, em determinadas ocasiões, alguns conflitos nos conceitos relativos à qualidade sob o ponto de vista comercial. Essa visão mais conservadora da qualidade como uma limitação à agilidade produtiva deve ser considerada, para expansão do emprego do *QbD* pela indústria farmacêutica.

Em certos momentos, ocorreu um contraste de opiniões, onde um respondente explanou que a qualidade deve estar no topo de tudo, para e afirmar: “eu prefiro que quaisquer empresas façam o que for possível para tornar a vacina disponível para a comunidade”. Foi questionado que essas duas afirmativas eram conflitantes e ele reafirmou: “Não há *trade off* na qualidade. Hoje você está no negócio, amanhã você tem um problema de qualidade, você está fora do negócio. Qualidade é número 1. Ninguém

pode tocar a qualidade. Ninguém. Esse é o primeiro ponto”. O segundo ponto é ser o primeiro a lançar o produto no mercado. Com ou sem *QbD*. Se se consegue chegar primeiro no mercado com *QbD*, ele entende que é o cenário perfeito. Ele afirma que tem que ter muita *expertise*, que tem que ser acessada e colocada em prática no desenvolvimento, as empresas têm que colocar muita coisa em prática. Esse entrevistado projeta 3 cenários, onde a primeira opção é a qualidade com o *QbD*, segundo cenário: qualidade sempre, mas prioridade de ser o primeiro no mercado sem o *QbD*, e em terceiro, para quando a firma entra em mercado já dominado, como seguidores estratégicos, o *QbD* entraria sozinho, sendo vendido como um diferencial, segundo sua abordagem pessoal.

Um entrevistado da alta direção de uma subsidiária brasileira que produz produtos biológicos relata que não se pode esquecer um elemento que tem sido presente em algumas decisões do *FDA* e do próprio *EMA*, é a premissa que parece estar sempre por trás das demandas de Saúde Pública; o que o regulador irá impor o fabricante vai ter de dar conta de atender. Após um período, o regulador retorna para auditar a empresa e avaliar se concede ou não o registro. É como se fosse esquecido que o fabricante ainda retém a escolha de continuar ou não. Ele pode simplesmente decidir sair do jogo, que é duro e estressa a organização, toda concentrada nesse projeto. Essa tensão se estabelece e cria uma série de fragilidades. Nesse relato, esse agente reforça que não se deve perder de vista que é possível desistir do negócio, é como se fosse esquecido que existe a opção de sair, como se não fosse uma opção presente. O *FDA* tem tido problemas sérios junto com o *EMA*, porque eles também não conseguem demonstrar aos produtores, em alguns casos, qual é o ganho real e o impacto da Saúde Pública daquela mudança exigida naquele tempo, com aquela amplitude. Ele lembra que, se não se consegue um ganho proporcional ao esforço, não vai haver aderência.

Esse respondente faz parte do corpo inaugural global da companhia, no segmento de vacinas, onde houve casos em que, do ponto de vista comercial, eles verificavam que valia a pena a companhia ficar nesse mercado, para um horizonte de duas décadas.

Mas quando levaram o projeto para o chão de fábrica, a fim de avaliar a factibilidade, o pessoal da operação avaliou o projeto como impossível, avaliaram que para correr esse risco, seria necessária troca de equipamentos, quase que uma nova linha. O entrevistado questiona: “De onde tirar investimentos? Para começar o jogo, de onde vai se tirar recursos já alocados? Da manutenção de linha? Da manutenção de equipamento?”

Ao final desse exercício conjunto com os operadores, e considerando a previsão de orçamento de um certo montante para lidar, tem que se definir se vão se comprometer com o projeto, onde se conseguir mais investimento, porque os acionistas querem a melhor combinação de investimento e retorno. O respondente concluiu: esse é um grande dilema. Ele prossegue:

“Esquemas como o *QbD*, se caírem de paraquedas, eu não consigo produzir vacina, e se você não tem ganho real, palpável, para quem vai usar o produto, ganho clínico, aí fica uma conversa desconectada da realidade: não se produz e não se usa a vacina”.

Esse especialista explicita em sua fala o receio de que um novo quadro conceitual como o *QbD* comece a ser imposto em curto espaço de tempo e em uma intensidade incompatível com a realidade da manufatura farmacêutica vigente, ou seja, como se de agora em diante só vale operações pelo *QbD*. Ele compreende a magnitude e o alcance do *QbD* na área farmacêutica, reconhece o ganho anunciado, mas entende que não pode ser uma imposição, “papo da galera da qualidade”. Ele inclusive acredita que em nome da soberania da qualidade, criaram-se paredes, sendo um dos elementos que precisa ser desconstruído um pouquinho. E ele emite opiniões contrastantes como: “nenhuma razão econômica pode se sobrepor à essência de uma decisão de qualidade, de validação ou não validação de alguma coisa” em oposição à: “mas isso não significa que a gente tenha que manter a tribo isolada, em alguns fóruns, devia estar todo mundo junto, entendendo do ponto de vista comercial; se essa discussão não for integrada, vai acabar em uma solução impositiva, onde você corre um grande risco de ter abandonos, no meio desse negócio; e aí no final, você não consegue tudo que poderia conseguir.”

Na fala desse entrevistado transparece uma ideia de decisões impositivas, com prazo de implantação estabelecido. E ele faz uma crítica onde a “tribo da qualidade”, apontada como “uma galera” que quer impor (pela soberania) requisitos sem tanto fundamento e desnecessários, que podem levar a produção a não ter como atender às demandas do mercado. E de novo foi dito que não há razão econômica para se sobrepor à decisão de qualidade, mas “a galera” tem que ser sensível ao jogo comercial.

Esse é um *trade off* recorrente: publicamente, as áreas funcionais das organizações farmacêuticas declaram apoio e acordo à primazia da qualidade do setor. Frases soltas como: “vale qualquer coisa para ser o primeiro do mercado”, “se não tiver um ganho em tempo ou dinheiro, esqueça” mostram que o mantra “qualidade em 1º

lugar, sem *trade off*” é uma declaração que carrega uma certa ambiguidade: a qualidade está sempre atestada como inquestionável e de total prioridade, mas viabiliza entrever um confronto ainda insolúvel com um modelo de qualidade onde os requisitos de boas práticas são compreendidos como entraves ao dinamismo produtivo.

Vale ressaltar que todos os entrevistados declararam a qualidade como sem *trade off*, inicialmente, declarações politicamente corretas. O peso da “equação econômica”, concorrendo com a qualidade, foi ficando mais presente ao longo das entrevistas.

Ficou evidente as diferentes abordagens com relação às questões de Saúde Pública, pela perspectiva das farmacêuticas públicas e das privadas. As produtoras públicas têm um forte comprometimento com as demandas do setor, operando em nichos negligenciados, tecnologicamente defasados e/ou de pequena margem. Já as multinacionais só entram neste negócio de produzir medicamentos ou vacinas para doenças negligenciadas, se tiverem ganho na escala ampliada. Esse balanço entre investimento *versus* retorno fecha baseado na escala de produção. As empresas multinacionais tentam acomodar as demandas de Saúde Pública com a previsão de orçamento. Se a conta não fecha, eles não entram no projeto. A fim de lograr a cooperação e partilha de recursos das multinacionais, a ampla dimensão da escala do setor público de vacinas, por exemplo, seria o ponto que atrairia o interesse para as parcerias público privadas.

Ao entender o *QbD* como um modelo que promove a produtividade por meio de um bom projeto, onde a qualidade também é concebida por meio de uma racionalidade técnica consistente, tem-se a percepção que ele pode enfim derrubar o mito da qualidade como um obstáculo ao fortalecimento da produtividade.

3. MECANISMO DE COORDENAÇÃO DA CADEIA DE SUPRIMENTOS FARMACÊUTICA

Finalizando a etapa empírica, e mediante toda a discussão de resultados já promovida, encaminhou-se a questão da tese e buscou-se junto ao conjunto de respondentes suas impressões sobre o potencial do *QbD* como um instrumento de coordenação da cadeia de suprimentos farmacêutica, ou seja, se o *QbD* pode ser evidenciado com o potencial de organizar a forma como distintas entidades produtivas articulam as operações de produção de bens e serviços, ao avançar a fronteira de produtividade, deslocando a curva de *trade off* custos *versus* qualidade, pela redução dos custos de coordenação e de transação.

Sendo o *QbD* um modelo conceitual, em que a fase de planejamento e projeto demanda tempo, multidisciplinaridade e especial dedicação, tendo como retorno processos *right the first time*, condizentes com a necessidade do uso criterioso de recursos, disseminando na organização o conhecimento tecnológico, que será compartilhado com parceiros e com a regulação, poderia o *QbD* ter esse papel?

Certamente — respondeu um dos especialistas — porque se o *QbD* pode ser entendido como uma nova filosofia, que tem que abarcar a instituição como um todo, não é só o desenvolvimento, nem a área da qualidade, nem só a produção, não é só o controle, é toda a cadeia, a empresa tem que trabalhar na filosofia do *QbD*, ele tem um papel imperativo na coordenação, porque ele passa a ser uma nova forma de lidar com toda a cadeia de produção, desde a área de suprimentos até a área de liberação de produtos, de destinação de produto, no abastecimento, distribuição, tudo isso está envolvido, absolutamente tudo.

Outro respondente acredita que sim, toda a cadeia quer que o *output* de seu processo sejam bons produtos, frutos de parceria ou não. Todavia ele ressalta que o foco no *design* é um conceito mais amplo, do que simplesmente usar ferramentas estatísticas, e para isso tinha que se entender o processo, os parâmetros críticos de processo, a mesma coisa para a matéria prima, não haveria mais matéria prima crítica depois disso. A ênfase é na compreensão, no entendimento, quanto mais se entende, melhores serão as formas de controle para resultados ainda melhores. Mas ele concorda que o planejamento de experimentos e a estatística são a pedra fundamental, embora o conceito de *design* não deva ficar restrito a isso, devendo ser ampliado a todos os processos da organização.

Pensando no *QbD* como uma forma de chancela, um dos *experts* entendeu que trabalhar com parceiros que utilizam essa metodologia traria toda discussão de desenvolvimento conjunto para a fase inicial, com claro foco nos primeiros estágios de gestão de processos e projetos, o que deve acarretar em um dossiê muito mais informativo do que o dossiê tradicional.

Outros respondentes também acreditam que o *QbD* é uma ferramenta importante nessa complexidade da cadeia produtiva, e que o modelo é composto dos atributos necessários para deixar o processo mais robusto, mas controlado, onde a empresa conseguiria passar informação de quais são os parâmetros críticos, como é que é feito o controle daquele processo, para que ele possa se reproduzir de uma forma mais fidedigna em qualquer outro local, organizando e integrando as unidades produtivas sob uma abordagem de maior efetividade.

Dado que o *QbD* foi reafirmado pelo elenco de especialistas entrevistados como uma abordagem técnico científica, que adensa o conhecimento desde os estágios iniciais do desenvolvimento tecnológico, onde o planejamento criterioso e a realização de experimentos multivariados consolidam a compreensão do processo, induzindo à informações e racionalidade simétricas, que viabilizam seu amplo compartilhamento entre os agentes, o *QbD* pode ser entendido como um mecanismo de coordenação da indústria farmacêutica em seu contexto contemporâneo, habilitado a ser o modelo em que as distintas empresas e parceiras produtoras se organizariam para o suprimento de bens e serviços.

6.2. SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DISCUTIDOS

Não é possível deixar de destacar o material resultante das entrevistas, como insumo para esta tese. Sendo o conjunto de respondentes membros experientes da cadeia farmacêutica, os *insights* e contribuições aconteceram muito além do inicialmente imaginado. A franqueza e a transparência das respostas permitiram tecer considerações importantes; a partir do momento em que os especialistas recrutados aceitaram participar do projeto, houve intensa cooperação nas informações concedidas.

O *QbD* foi descrito pela revisão de literatura como um modelo que cria um entendimento uníssono, que viabiliza permear as informações de modo equivalente entre os agentes, fortalecendo as relações colaborativas, em sinergia com a regulação global. Informações bem compartilhadas são determinantes para o sucesso de parcerias produtivas, onde a promoção do conhecimento tecnológico se traduz em transferências de tecnologia horizontais e verticais bem-sucedidas, com processos produtivos bem projetados para um desempenho superior.

A proposta deste estudo averiguou junto aos especialistas setoriais o potencial do *QbD* no cenário contemporâneo, investigando o impacto de sua adoção na cadeia de suprimentos farmacêutica.

1. POV

A pesquisa de campo recupera junto aos *experts* o padrão de operações vigente (POV), onde o desenvolvimento transcorre sob a pressão de criar um produto para ser o primeiro de sua classe no mercado. Nessa lógica, não há compromisso com processos produtivos e analíticos bem projetados. A validação dos lotes piloto inaugura o ciclo

produtivo, instável pela precariedade de sua concepção, inconsistente, sujeito a inúmeros desvios de qualidade. Esse panorama foi dissecado pelos especialistas, e várias críticas ao modelo estabelecido foram tecidas.

As agências regulatórias avaliam as solicitações de registro por meio da submissão do dossiê com os dados de produção de no mínimo três lotes piloto, sendo o lote piloto definido como um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo e reprodutivo de um lote de produção industrial (ANVISA, 2009), manufaturados em não menos que a capacidade mínima do equipamento industrial. Com a finalidade de recuperar o tempo de prateleira do produto que ficou aguardando a análise do dossiê, algumas empresas utilizam a estratégia de submeter os três lotes produzidos na plena capacidade do equipamento industrial, ou seja, em escala comercial, à apreciação regulatória. Se a solicitação for deferida, os lotes podem ser comercializados, pois é facultado à empresa disponibilizar os lotes ao mercado, condicionando o prazo de validade à data de fabricação. Vale destacar que os custos de produção e o tempo de espera para o lançamento do produto são forte motivadores para a comercialização desses lotes, ainda que não existam dados de consistência dessa nova produção, como são os casos de registro de novos produtos.

As entrevistas localizaram esse cenário como o padrão de operação na produção farmacêutica, é assim que se aplicam as solicitações de registro. Dessa forma, desenvolvimentos acelerados geram três lotes comerciais, sem o real conhecimento da variabilidade aceitável, nem os ranges de operação, desconhecendo se alterações de fornecedores de matéria prima podem influenciar a variável resposta ou se a desconsideração dos limites de especificação tem alguma repercussão clínica ou na estabilidade do produto.

Um ponto de destaque das entrevistas diz respeito ao descompromisso da área de desenvolvimento com o projeto do processo, que segundo o especialista entrevistado, é um item que contribui incisivamente para falhas e inconsistências repetidas ao longo do ciclo de vida, na etapa produtiva.

2. CATEGORIZAÇÃO DAS DIMENSÕES ANALISADAS

O *QbD* foi reconhecido como um vetor de desenvolvimento, com capacidade de possibilitar um salto qualitativo e criar um novo padrão de operações, com impacto positivo previsto em diversas dimensões, nas várias etapas do ciclo de vida do produto.

Tendo como ponto de partida os tópicos do plano orientado de pesquisa (APÊNDICE II), foram realizadas entrevistas em profundidade com atores da indústria, academia e regulação farmacêutica.

A análise e discussão de resultados apresentada foi categorizada por dimensões relevantes do ecossistema farmacêutico. Essas dimensões apresentam uma certa interdependência, dado que elas impactam e sofrem o impacto umas das outras.

2.1. DIMENSÃO TECNOLÓGICA

Evidenciou-se que os respondentes, de maneira geral, consideram que o *QbD* tem muito valor em aspectos tecnológicos das etapas de P&D e projeto de processos produtivos e analíticos, na transferência de tecnologia e estudos de estabilidade, reduzindo consideravelmente a variabilidade indesejável de processos e produtos.

No ciclo de vida do produto *QbD*, as especificações são definidas considerando o desempenho não clínico e clínico, a caracterização do produto, os limites de ação e de alerta do *design space* que trazem flexibilidade às faixas de valores compendiais, minimizando rejeições de lotes por não atendimento a critérios estabelecidos sem fundamento racional.

O quadro teórico do *QbD* se fundamenta no planejamento e projeto de processos e produtos, na determinação de parâmetros críticos, na transferência e partilha de conhecimento a cada etapa escalonada, na redução da curva de aprendizado dos riscos à qualidade. As fontes de variabilidade natural são detectadas e geridas, e as causas de variabilidade especiais, anômalas ao processo, aquelas que prejudicam a qualidade do produto, são identificadas e eliminadas, formando o corpo de conhecimento a ser repartido com as demais áreas da instituição ou com parceiros externos e agentes da regulação, formatando um linguajar acessível a todos os interessados.

Conforme um dos interlocutores, o *QbD* é um idioma tecnológico que nivela a comunicação dos elos da cadeia. É uma linguagem clara, e o que é mais importante, é uma linguagem baseada em ciência, em dados estatísticos, em experimentos, em desenho provado e comprovado, não há como contestar aquilo que é cientificamente organizado. Com base nessas características, ele avalia o *QbD* como um mecanismo de coordenação, cujas ferramentas propiciam conciliar os interesses por vezes conflitantes entre as partes interessadas, pois habilita uma etapa de desenvolvimento efetiva, que fortalece o ciclo de vida, ensejando maior transparência nas relações produtivas entre as organizações farmacêuticas

2.2 DIMENSÃO ORGANIZACIONAL

A derrubada dos limites intra organizacionais com a extrapolação dos *lôcus funcionais* dos silos de origem é a organização do trabalho mais indicada para a apropriada transferência de conhecimento que vai se acumulando ao longo do ciclo de vida do produto. A natureza cumulativa do conhecimento é minimizada quando os silos funcionais represam a informação, inibindo a redução da curva de aprendizado institucional.

E a cultura organizacional foi citada como uma possível barreira à adoção e difusão do *QbD* na cadeia de suprimentos, todavia é preciso identificar os reais elementos de resistência a serem combatidos em prol da melhoria do padrão de operações.

Sob o prisma organizacional, emergiu do campo a observação que o arcabouço conceitual do *QbD* propicia processos integrados, a derrubada de silos funcionais e a melhor partilha e dispersão do conhecimento intra e inter empresas, derivando em melhor difusão do entendimento do processo e suas variáveis críticas, abrangendo a gestão do conhecimento prévio, tácito, técnico e assimilado.

2.3 DIMENSÃO CONTRATUAL

Os acordos contratuais, sujeitos às incertezas da racionalidade limitada e da informação assimetricamente distribuída, teriam os riscos partilhados minimizados por práticas robustas e conhecimento equilibradamente difundido entre os agentes.

A intensa atividade contratual, decorrente das inúmeras formas de parcerias forjadas pode acarretar em maiores incertezas e assimetrias entre os agentes. Na cadeia de suprimentos farmacêutica, cujas operações produtivas estão atualmente fortemente apoiadas na cooperação entre seus elos, o objetivo de ser o primeiro a introduzir inovações no mercado continua a ser intensamente perseguido. Na expectativa de encurtar o longo tempo de desenvolvimento e compartilhar os riscos tecnológicos, diversos arranjos contratuais são firmados, onde riscos à qualidade são ampliados, parcialmente relacionados à unidade básica de análise transação, que introduz nesse ambiente os atributos da transação (especificidade de ativos, frequência e incerteza) e pressupostos de comportamento dos agentes (oportunismo e racionalidade limitada).

A contribuição do *QbD*, na dimensão contratual diz respeito à minimização de armadilhas transacionais, disponibilizando o acervo científico e tecnológico de maneira equitativa aos parceiros e elos da cadeia.

2.4 DIMENSÃO ECONÔMICA

Foi reconhecido pelos entrevistados que o *QbD* conjuga um quadro conceitual que pode impulsionar as vantagens competitivas como: qualidade, custo, flexibilidade, velocidade, confiabilidade. Redução da variabilidade, de desperdícios, de retrabalho, de investigação de desvios de qualidade, bem como a possibilidade de trabalhar no modelo multivariado foram citados como possíveis direcionadores para postulantes às parcerias contratuais. A literatura e os entrevistados apresentaram uma convergência de juízo: *QbD* é um bom negócio, com retorno positivo.

2.5 DIMENSÃO REGULATÓRIA

A relação entre regulados e os reguladores também pode ser favoravelmente influenciada pelo *QbD*, prevendo-se maior transparência e confiabilidade entre as partes, em etapas chave do ciclo de vida, ressaltando o registro sanitário e alterações pós registro. A linguagem técnica comum preconizada pelo *QbD* pode colaborar em mitigar os efeitos da falta de harmonização entre as distintas agências normativas globais e regionais.

Um dos facilitadores da difusão do *QbD* no ecossistema farmacêutico seria a articulação das agências regulatórias regionais e globais no sentido de persuadir e estimular a aderência dos agentes a esse quadro conceitual, enfatizando os ganhos operacionais e financeiros decorrentes da melhoria substancial da qualidade.

Tais vantagens operacionais e financeiras foram reconhecidas pelos entrevistados, porém eles aspiram por um estímulo adicional dos órgãos regulatórios. Um fator que fomentaria a adesão ao modelo *QbD* seria uma inequívoca indicação dos agentes regulatórios, em uníssono, de que a avaliação de solicitações de registros e alterações pós registros emitidas por esse racional – tecnicamente fundamentada e discutida entre as partes – ocorreria de maneira mais célere e assertiva, possibilitando disponibilizar com maior agilidade novas opções terapêuticas aos usuários da cadeia de suprimentos.

E para operar no quadro conceitual do *QbD*, todos os agentes envolvidos têm que dominar seus preceitos.

Uma vez que a indústria, os fornecedores, a regulação, ou seja, toda a cadeia de suprimentos farmacêutica adote esses princípios, acarretando em uma mudança no nível do padrão de operações, o *QbD* pode assumir um papel como instrumento de coordenação dessa cadeia.

O *QbD* tem como pressuposto básico o conhecimento prévio, a graduação técnico-acadêmica dos operadores, as práticas e rotinas, os procedimentos, as fontes de conhecimento de domínio público, a experiência tácita. A partir desse platô inicial, vai se acumulando o conhecimento advindo de novos projetos de desenvolvimento, somando ainda o conhecimento decorrente de novos projetos de transferência de tecnologia, de novas validações. Cada nova demão de conhecimento sedimenta e complementa a camada anterior. Na abordagem *QbD*, todo esse saber anterior é acessado para a definição do perfil alvo de qualidade dos novos produtos, os parâmetros de processo, os atributos críticos de qualidade, que viabilizam estabelecer o *design space*. Nesse sentido, a implantação do *QbD* pode demandar *expertise* externa sob forma de consultoria, mas no cerne de sua filosofia está o envolvimento do corpo técnico e do chão de fábrica, que incorporam o repositório de conhecimento da organização. Contratar pacotes de serviço *QbD* sem esse entendimento parece ferir o princípio mais fundamental do *QbD*: disponibilizar o conhecimento prévio para aprimoramento do conhecimento *QbD*.

UM DETERMINANTE PARA ACELERAR A DIFUSÃO DO *QbD*

Devido à relevância da necessidade de *expertise* identificada pelos entrevistados para o avanço do atual padrão de operações para a abordagem *QbD*, um mapeamento literário adicional foi empreendido, tendo como resultante um artigo que destaca um empreendimento europeu, descrito por MATAS, DE BEER, FOLESTAD, *et al* (2016). Os autores relatam as iniciativas para a capacitação de agentes da academia, indústria farmacêutica e regulação, municiando-os com o conhecimento, habilidades e experiência necessários para desenvolver a próxima geração de medicamentos. A *European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS) QbD e PAT Sciences Network* propõe um quadro estruturado para a educação, formação e desenvolvimento profissional contínuo, que compreende uma série de pilares que cobrem os princípios fundamentais do desenvolvimento, incluindo os aspectos subjacentes da ciência, da engenharia e da inovação tecnológica. O quadro não é prescritivo e não se destina a descrever o conteúdo específico do curso em detalhes. No entanto, pode ser utilizado como referência para as instituições que oferecem cursos acadêmicos da área farmacêutica para assegurar que as habilidades, conhecimentos e experiência

necessários para o desenvolvimento farmacêutico bem-sucedido sejam aprendidos, incorporados e partilhados (FIGURA 50).



FIGURA 50: MODELO PARA CAPACITAÇÃO QbD E PAT
FONTE: ADAPTADO DE MATAS, DE BEER, FOLESTAD, et al (2016).

Esse modelo pode ser a pedra fundamental para fomentar discussões que vislumbrem superar as lacunas de conhecimento identificadas pelo conjunto de respondentes como um dos entraves para a adoção do QbD pela cadeia de suprimentos farmacêutica.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, são tecidas algumas considerações finais sobre o resultado obtido com este trabalho, por meio de uma síntese. Inicialmente, recupera-se a questão de pesquisa a fim de avaliá-la à luz dos resultados do estudo empírico. Na sequência, deseja-se sumarizar as principais conclusões alcançadas com a discussão dos resultados decorrentes das entrevistas em profundidade. A partir das conclusões obtidas, pretende-se sugerir sua aplicação na cadeia de suprimentos e futuros desdobramentos acadêmicos, em pesquisas cuja proposição sejam aprofundar e ampliar o escopo deste estudo.

7.1. RETOMANDO A QUESTÃO DE PESQUISA

O pressuposto desse estudo, definido no capítulo introdutório da tese, pode ser sumarizado pela questão central de pesquisa formulada: “Estou estudando a abordagem *QbD* e seu eventual papel como um *driver* da cadeia produtiva farmacêutica, porque quero compreender se e como este artefato propicia ganhos reais de coordenação no contexto da atual configuração desverticalizada e geograficamente dispersa da mesma, a fim de elucidar seu potencial de promoção de maior articulação entre os elos da cadeia, de modo a induzir a redução dos custos de coordenação e elevar o padrão de operações e qualidade a um patamar superior, no mercado global”.

Com a finalidade de fundamentar a questão de pesquisa formulada, foi empreendida a revisão bibliográfica, conceituando a integração vertical parcial ou total e sua antítese, a desverticalização. A partir do estabelecimento de relações transacionais contratuais, para fins diversos (parcerias, transferência de tecnologia, subcontratação, etc.) e de localizações geográficas dispersas, riscos adicionais decorrentes da assimetria de informações entre os agentes vulnerabilizam a cooperação, inibindo a difusão do conhecimento no tecido industrial. Tais achados são ainda mais críticos na cadeia de suprimentos farmacêutica, que produz medicamentos para cura ou prevenção de doenças, cujos desvios de qualidade podem incorrer em eventos adversos graves, óbitos ou desabastecimento do mercado.

A desverticalização da indústria farmacêutica foi inicialmente motivada pela exigência de aumento de estudos clínicos de fase III, decorrentes do acidente com a talidomida. Para conseguir dar conta dessa nova demanda legal, as indústrias começaram a recorrer às *CROs*, que desde a década de 60 vêm ofertando serviços nas

atividades predominantemente ligadas à pesquisa, ensaios clínicos e desenvolvimento tecnológico. Mas a necessidade do cientista acadêmico de transformar sua pesquisa em produtos o induziu a buscar reduzir *gaps* operacional-normativos nas indústrias farmacêuticas, assim como na mão inversa, as indústrias reforçaram alianças colaborativas biotecnológicas com a academia, de olho nas fontes de inovação.

As plantas industriais de produtos biotecnológicos, mais complexas e restritivas que as instalações fabris da farmoquímica, foi outro fator que impulsionou a busca de alternativas adicionais ao aumento ou readequações das estruturas físicas produtivas existentes: surgem as CMOs, plantas BPF com fluxos de processo em conformidade regulatória, para o atendimento de exigências do segmento biológico crescente.

O avanço da globalização, inversamente proporcional ao encolhimento das distâncias, expande a desverticalização na cadeia farmacêutica de suprimentos, onde as CMOs e CSOs disponibilizam serviços de formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, pacotes regulatórios, controle de qualidade, armazenagem e distribuição, ancorando praticamente todo o ciclo de vida do produto em seu portfólio de serviços.

Em se tratando de indústria farmacêutica, é indissociável desse panorama fragmentado os aspectos normativos e regulatórios. A globalização do mercado, onde em qualquer lugar do mundo pode-se produzir medicamentos que podem ser administrados em qualquer lugar do globo, não se traduziu em uma harmonização normativa, que unificasse os requisitos de boas práticas de fabricação, de forma integrada. Nesse sentido, boas práticas ainda são requisitos regionais, o que significa dizer que práticas que satisfaçam a expectativa de uma agência normativa podem não atender às normas pela perspectiva das demais agências, incrementando a dificuldade de conformidade regulatória global.

Paralelamente, identifica-se a contínua ocorrência de desvios de qualidade, levando inclusive ao recolhimento de produtos, conforme a *homepage* da OMS. A literatura consultada confirma o aumento de *recalls*, relacionando-os ao aumento do *outsourcing*, onde os riscos à qualidade estão pautados nas teorias relativas à transação.

A questão de pesquisa propôs rebater a abordagem conceitual do *QbD* no contexto vigente, explorando o quadro conceitual tradicional, a qualidade por inspeção frente à qualidade pelo *design*.

De uma forma geral, os participantes consideraram que o *QbD* representa uma abordagem articulada e tecnicamente embasada, na qual eles depositam o crédito de elevar a qualidade setorial à um patamar sem precedentes. Eles também demonstraram

confiança de que os acordos e parcerias relacionais seriam mais transparentes, e que, uma vez que todos aprendessem e dominassem as ferramentas do *QbD*, as discrepâncias e as assimetrias de informação seriam minimizadas, construindo relações ganha-ganha e tendo como impacto a redução do custo de coordenação da cadeia.

Mas o domínio da linguagem *QbD* entre fornecedores e parceiros da cadeia de suprimentos teria que ser igualmente dominada pela regulação. Esse é o ponto crucial de dúvida: os entrevistados brasileiros, europeus, norte americanos e cubanos não demonstraram a menor confiança que o estímulo publicado pelo *FDA* e o *EMA* em documentos e diretrizes que encorajam a indústria farmacêutica a operar na abordagem *QbD* vai se traduzir em melhor relacionamento com as agências regulatórias, nem em avaliações de submissão de registro mais céleres e assertivas. Se não houver um sinal claro das agências nesse sentido, um movimento global e comprometido da regulação para o *QbD*, não vai acontecer.

E no que tange ao sentido global, pretende-se referir ao fato de que se o *FDA* e o *EMA* aceitarem submissões de registro *QbD* e as agências regionais não, serão necessários dossiês *QbT* e *QbD*, aumentando a condição de desordem e confundimento do sistema. Nesse sentido, a adoção de uma metodologia dessa magnitude teria que ser ampla, geral e irrestrita, toda a cadeia comprometida no propósito comum de melhores práticas de qualidade e negócios.

Para tal, o plantel de respondentes deixa claro: é preciso *expertise*, capacitação, nivelamento e difusão sistemática desse conhecimento, com mais dados que remetam às informações que possam ser compreendidas e processadas em melhores práticas, processos, produtos, negócios, em qualidade superior.

7.2. ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES

As contribuições desse estudo estão relacionadas com o modo como foram articulados três campos teóricos, para validar como essa conjuntura incide no aumento dos riscos à qualidade. Verificou-se que a indústria farmacêutica tem na desverticalização elementos da transação que, ao incrementar a assimetria entre os agentes, incorrem em maior vulnerabilidade na qualidade desta cadeia de suprimentos.

A revisão de literatura, consolidou o corpo conceitual do *QbD* e o localizou no ciclo de vida do produto farmacêutico, em uma organização de subtemas que podem ser referências de futuros estudos.

Foram discutidos os conceitos da má qualidade, dos desperdícios e apresentados exemplos de práticas inconsistentes que dissipam recursos cada vez mais escassos, aumentando os recolhimentos de produtos por desvios de qualidade.

Como proposta concreta de enfrentamento desse panorama complexo, esse trabalho avança para além do quadro conceitual técnico do *QbD*, avaliando os atributos dessa abordagem com o potencial de reduzir a assimetria diagnosticada entre os agentes, que fragiliza a possibilidade de maximizar a cooperação em parcerias tecnológicas. Dessa forma, o *QbD* é revestido de uma inédita atribuição – dado que o *QbD* estimula a partilha do conhecimento entre os agentes da cadeia, fortalecendo as relações contratuais e normativas por meio de projeto de processos e produtos, que geram dados que são transformados em informações, disponíveis a todos os envolvidos, reduzindo dessa forma os custos de coordenação – sendo entendido pelos entrevistados, de maneira geral, como um mecanismo de coordenação da cadeia de suprimentos farmacêutica, podendo ser de grande valia em alianças estratégicas para potencializar o aproveitamento dos recursos e atenuar o risco de comportamentos oportunistas.

Como já identificado neste estudo, o ambiente produtivo farmacêutico global vai se conformando de uma produção predominantemente farmoquímica para o desenvolvimento e lançamento contínuo de modalidades de cunho biotecnológico. Esse segmento de alta complexidade tecnológica pode ser melhor estruturado seguindo a abordagem *QbD* e *PAT*, onde processos são cientificamente concebidos e monitorados em tempo real. Para tanto, a mão-de-obra envolvida deve ser altamente qualificada.

A ideia da capacitação academicamente estruturada vem ao encontro da fala dos especialistas respondentes. É preciso encarar que esse salto de qualidade vai demandar um esforço de todos, no sentido de qualificar a cadeia para operar com mais racionalidade e valoração dos recursos, perseguindo incessantemente o “*right first time*”. Todo farmacêutico estuda química, bioquímica, farmacodinâmica, farmacotécnica, farmacognosia, entre várias outras disciplinas. Como o mundo não é estático, a dinâmica do contexto contemporâneo demanda a revisão de conceitos e conteúdos previamente suficientes, que deixam de sê-los à luz de novas contingências. Para tal foi ilustrado o MODELO PARA CAPACITAÇÃO *QbD* E *PAT* (FIGURA 51), como um exemplo de uma ação de capacitação europeia para incentivar uma ampla discussão de ajuste da grade curricular da academia farmacêutica, visando a inclusão das tendências *QbD* e *PAT* para elevar a qualidade setorial à um patamar sem precedentes.

7.3. LIMITAÇÕES E SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS

A identificação de agentes da indústria farmacêutica com visão global de mercado e capacidade técnica para entender a potencialidade advinda do *QbD* foi um grande desafio, em especial quando somado ao panorama de restrições financeiras oriundas da atual crise, que impossibilitaram o planejamento de viagens como alternativa para ampliar a busca e acesso a outros especialistas.

Um desejo inicial, anterior ao quadro de contenção orçamentária instalado, incluía aproveitar o fórum do *Parenteral Drug Association Annual Meeting (PDA)* para entrevistar seus associados mais expressivos, com a finalidade de ampliar a amostragem em quantidade e qualidade, dada a significância dos palestrantes, atores atuantes do mercado farmacêutico global. Nesse encontro, mercados emergentes e consolidados interagem, discutindo as tendências produtivas e regulatórias do setor.

Também tinham sido mapeadas empresas produtoras de genéricos para visitas técnicas, mas os contatos eram em outros estados e acabaram por não se concretizar.

Retomando um aspecto discutido no capítulo de metodologia, as limitações provenientes de um estudo qualitativo apontam para a não generalização de seus achados, em nada desabonando o alcance e a relevância dos mesmos.

Como perspectivas de pesquisas futuras, um tema que, apesar de sensível, valeria um aprofundamento pela via quantitativa seria o estabelecimento e a precificação das perdas por má qualidade dispersos na cadeia de suprimentos farmacêutica, que poderia derivar uma pesquisa adicional de qual o impacto financeiro da adoção do *QbD* como um antídoto na má qualidade praticada.

Para a academia e a regulação, uma possibilidade seria explorar de que forma poderia se pensar em uma adequação da grade curricular farmacêutica para torná-la mais aderente aos desafios dessa cadeia de suprimentos no contexto contemporâneo.

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT, 2009 – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, NBR ISO 31000:2009. **Gestão de Riscos - Princípios e diretrizes.**

ABNT, 2012 – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, NBR ISO 19.011:2012 - **Diretrizes para Auditorias de Sistema de Gestão.** Rio de Janeiro, 2012.

ABNT, 2015 – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. *Homepage.* Acesso em julho de 2015. Disponível em:< <http://www.abnt.org.br/abnt/conheca-abnt>>.

ABRAMOVSKY, LAURA; GRIFFITH, RACHEL; SAKO, MARI. **Offshoring of Business Services and its Impact on the UK Economy.** *The Advanced Institute of Management Research (AIM- the UK's research initiative on management).* 2004.

ABRAMOVSKY, LAURA; GRIFFITH, RACHEL. **Outsourcing and offshoring of business services: how important is ICT?** — *Journal of the European Economic Association April-May 2006 4(2–3):594–601.*

ADLER, MORTIMER J & VAN DOREN, CHARLES. **Como ler um livro: O guia clássico para a leitura inteligente.** Tradução de Edward Horst Wolff e Pedro Sette-Câmara. São Paulo, É realizações, 2010.

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco),2011. **The handbook – IMPACT.** *Printed in Italy, January 2011.*

AKSU, BUKET & MESUT, BURCU. **Quality by Design (QbD) for pharmaceutical area.** *J. Fac. Pharm. Istanbul 45(2) 2015 pp.233-251.*

AKSU, BUKET; AYDOĞAN, MEHMET; KANIK, BAYRAM; AKSOY, EDIZ. **A flexible regulatory approach for different raw materials suppliers using QbD principles.** *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, Volume 4 Issue 4 Page No. 358, 2013.*

ALÉM, ANA CLÁUDIA; GIAMBIAGI, FABIO. **O BNDES em um Brasil em transição.** Rio de Janeiro: BNDES, 2010. Acesso em out/14. Disponível em:< http://www.bndes.gov.br/SiteBNDES/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/onhecimento/livro_brasil_em_transicao/brasil_em_transicao_completo.pdf>.

ALONSO, IRENE MARIA TESTONI. **Proposta de um sistema de medição para análise da evolução da capacitação tecnológica adquirida por meio de transferências de tecnologia em empresas farmacêuticas.** SIMPOI 2013 – XVI

Simpósio de Administração da Produção, Logística e Operações Internacionais Tema: OPERAÇÕES EM ORGANIZAÇÕES DE SAÚDE. 28, 29 e 30 de agosto de 2013.

ALONSO, IRENE MARIA TESTONI, 2015. **Medindo a capacitação tecnológica: um estudo de caso sobre transferências de tecnologia em Bio-Manguinhos**. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos). Escola de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

AMORIM, SUELLEN REZENDE; KLIER, ANDERSON HOLLERBACH, DE ANGELIS, LÚCIA HELENA. **Controle de qualidade na indústria farmacêutica: identificação de substâncias por espectroscopia no infravermelho**. Rev. Bras. Farm. 94 (3): 234-242, 2013.

ANDRADE, CAROLINA ALMEIDA ARAUJO DE. 2010. **Inovação e externalização: Uma análise de *capabilities* na indústria farmacêutica**. Tese de Doutorado. Departamento de Engenharia de Produção da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. São Paulo.

ANVISA, 2003. **RESOLUÇÃO - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003** (Republicada no D.O. de 12/08/2003). Acesso em junho de 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2003/135_03rdc.htm>.

ANVISA, 2005. **RESOLUÇÃO-RDC Nº 55, DE 17 DE MARÇO DE 2005**. Acesso em junho de 2015. Disponível em: <http://www.lai.pe.gov.br/c/publicador_repositorio_documento/get_file?p_l_id=15939&folderId=182733&name=DLEFE-4326.pdf>.

ANVISA, 2005a. **RESOLUÇÃO RE n.º 1, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade**. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]. Brasília, 1º ago. 2005a; Seção 1, n.146, p.119.

ANVISA, 2006. **Relatório Anual de Atividades** / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília.

ANVISA, 2007. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 25, DE 29 DE MARÇO DE 2007**/ Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília. Acesso em junho de 2015. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/legislacao/2007/abril/informe-eletronico-de-legislacao-em-saude-n-62-020407/legislacaofederal/resoluçãoms-anvs-rdcn25de29.03.07.pdf>>.

ANVISA, 2009. **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 2, DE 30 DE MARÇO DE 2009**.

ANVISA, 2010. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA RDC Nº 17 DE 16 DE ABRIL DE 2010. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos**.

ANVISA, 2015. **Pesquisa Clínica. Considerações e definições para Pesquisa Clínica.** Acesso em 07 de fevereiro de 2015. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>.

ANVISA, 2015a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, MS. Acesso em julho de 2015. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/agência>>.

ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE KT, KATO KC, SILVEIRA GS, MACIEL NR, SPÓSITO PA. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação.** Rev Panam Salud Publica. 2010; 28(6):480–92.

ARC-WHITE-PAPER-PAT. **Process Analytical Technology as a key enabler of QbD in Pharma Manufacturing.** By ARC Advisory Group. NOVEMBER 2012. Acesso em 12/01/2015. Disponível em: <<https://www.industry.siemens.com/verticals/global/en/pharma-industries/products-and-services/industrial-software/Documents/ARC-White-Paper-PAT.pdf>>.

ARORA, TARUNA; GREENE, ROGER; MERCER, JENNIFER. **Quality by Design Design for Biotechnology Products—Part 1. A PhRMA Working Group's advice on applying QbD to biotech.** *BioPharm International*, Volume 22, Issue 11, Nov 1, 2009.

BAKER, SARAH ELSIE; EDWARDS, ROSALIND. **How many qualitative interviews is enough? Expert voices and early career reflections on sampling and cases in qualitative research.** *National Centre for Research Methods Review Paper*, 2012. Acesso em abril de 2016. Disponível em: <http://eprints.ncrm.ac.uk/2273/4/how_many_interviews.pdf >

BALDIN, NELMA; MUNHOZ, ELZIRA M. BAGATIN. **Snowball (bola de neve): uma técnica metodológica para pesquisa em educação ambiental comunitária X Congresso Nacional de Educação – EDUCERE.** Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba. 7 a 10 de novembro de 2011.

BARBOSA, ANTONIO DE PÁDUA RISOLIA, 2009. **A formação de competências para inovar através de processos de transferência de tecnologia: um estudo de caso.** 234f. Tese (Doutorado em Tecnologia de processos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Rio de Janeiro, 2009.

BARROS, JOSÉ AUGUSTO CABRAL DE. **Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde?** Brasília: UNESCO, 2004. 272 p.

BARROS, EDMAR MATOS DE. 2005. **Influência das Boas Práticas de Fabricação na Efetividade da Manufatura Farmacêutica.** Dissertação de Mestrado Profissional. Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, SP. 133p.

BELART, MARÍLIA STELLA VAZ COSTA; DIAS, CLAUDIA MARIA; SILVA, FELIPE RODRIGUES; CAULLIRAUX, HEITOR MANSUR; PROENÇA, ADRIANO.

Desverticalização na indústria farmacêutica: um estudo sobre as percepções dos gestores do setor. XXXIV ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO (ENEGETP 2014) Engenharia de Produção, Infraestrutura e Desenvolvimento Sustentável: a Agenda Brasil+10 Curitiba, PR, Brasil, 07 a 10 de outubro de 2014. Disponível em: <<http://abepro.org.br/publicacoes/index.asp?pchave=desverticaliza%E7%E3o&ano=2014&x=8&y=13>>

BELART, MARÍLIA STELLA VAZ COSTA. 2009. **Gerenciamento de riscos à qualidade aplicado à gestão de materiais: uma proposta para implementação em Bio-Manguinhos.** Monografia. Especialista em gestão industrial de imunobiológicos. Escola Politécnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro. COPPE – UFRJ.

BELL, M.; PAVITT, K. **Technological Accumulation and Industrial Growth: Contrast Between Developed and Developing Countries.** *Industrial and Corporate Change*, v.2, n.2, p.157- 210, 1993.

BENNETT, DAVID. **Innovative technology transfer framework linked to trade for UNIDO action.** Viena: UNIDO (UNITED NATIONS INDUSTRIAL DEVELOPMENT ORGANIZATION). Vienna, 2002. Acesso em: maio. 2016. Disponível em: <http://www.unido.org/fileadmin/import/userfiles/hartmany/wssd_tech_transfer.pdf>.

BERSSANETI, FERNANDO TOBAL; BOUER, GREGÓRIO. **Qualidade: Conceitos e aplicações - Em produtos, projetos e processos.** – São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, 2013.

BHALLA, AJAY; TERJESEN, SIRI. **Cannot make do without you: Outsourcing by knowledge-intensive new firms in supplier networks.** *Industrial Marketing Management* 42 (2013) 166–179.

BHUTANI, HEMANT; KURMI, MOOLCHAND; SINGH; SARANJIT; BEG, SARWAR; SINGH, BHUPINDER. **Quality by Design (QbD) in Analytical Sciences: An Overview** . *Pharma Times - Vol. 46 - No. 08 - August 2014.*

BIERNACK, PATRICK; WALDORF, DAN. **Snowball sampling: problems and techniques of chain referral sampling.** *Journal Sociological Methods and Research*, Volume:10 Issue:2- Dated:(November 1981) Pages:141-163. Date Published: 1981.

BLACKBURN, TIMOTHY D. **An Introduction to QbD (Quality by Design) and Implications for Technical Professionals.** ISPE CASA Annual Technology Show. Tuesday, April 5, 2011; RBC Center; Raleigh, North Carolina.

BLACKBURN, TIMOTHY D.; MAZZUCHI, THOMAS A; SARKANI, SHAHRAM. **Overcoming inherent limits to pharmaceutical manufacturing quality performance with QbD (Quality by Design).** *J Pharm Innov* (2011) 6:69–76.

BONDUELLE, GHISLAINE MIRANDA. **Aplicação do planejamento de experimentos no controle da fabricação de chapas de fibras de madeira cerne** [On-line] 2000, 6 (Sin mes): [Data de consulta: 28 / janeiro / 2015] Disponível em:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=74460201>> ISSN 0104-7760

BOOTH, W. C.; COLOMB, G. G.; WILLIAMS, J. M. (2008). **The craft of research**. Chicago: University Of Chicago Press; 3rd Edition.

BRUCCOLERI, MANFREDI; GRACEFFA, ENZO; MAZZOLA, ERICA. **The impact of outsourcing and offshoring on product recalling in the pharmaceutical industry**. University of Palermo, ITALY, 2014.

BRUM, DANIELLI VACARI, 2006. **Identificação das perdas do processo produtivo na fabricação de massas alimentícias: um estudo baseado em sistemas de custos**. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). RS – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção.

BUČAR, DEJAN-KREŠIMIR; LANCASTER, ROBERT W; BERNSTEIN, JOEL. **Disappearing Polymorphs Revisited**. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 6972 – 6993

BUTLER, DECLAN. **Translational research: crossing the valley of death**. *Nature*. Vol. 453, pp.840-842, 2008.

CALADO, V & MONTGOMERY, D. **Planejamento de Experimentos usando o Statistica**. Rio de Janeiro: e-papers, 2003.

CAMINHA, UINIE; LIMA, JULIANA CARDOSO. **Contrato incompleto: uma perspectiva entre direito e economia para contratos de longo termo**. Revista Direito GV, São Paulo 10(1) | P. 155-200 | jan-jun 2014.

CAULLIRAUX, HEITOR MANSUR; SALLES, GUILHERME GOMES. **Como encarar os estudos em contratos, contratações e sourcing?** Grupo de Produção Integrada. Politécnica & COPPE. Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ. Abril de 2011.

CEBRI (CENTRO BRASILEIRO DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS) **Convergência Regulatória, Cadeias Globais e o Desenvolvimento da Indústria de Saúde no Brasil – O Setor de Equipamentos Médicos em uma Análise Regional**. Rio de Janeiro: CEBRI, dezembro de 2013. Acesso em 20/02/2015. Disponível em: <<http://cebri.org/portal/publicacoes/estudos-e-pesquisas/convergencia-regulatoria-cadeias-globais-e-o-desenvolvimento-da-industria-de-saude-no-brasil>>.

CHAMPION, HELENA. **Pharmaceutical supplier quality for The 21st century**. PDA New England Dinner Meeting – March 13, 2013, Burlington, MA. Acesso em junho de 2015. Disponível em <<http://www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/new-england/pharmaceutical-supplier-quality-for-the-21st-century.pdf?sfvrsn=6>>.

CHAROO, NASEEM A.; SHAMSHER, AREEG A.A.; ZIDAN, AHMED S; RAHMAN, ZIYAUR. **Quality by Design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets.** International Journal of Pharmaceutics 423 (2012) 167– 178, 2012.

CHEMBURKAR, SANJAY R.; BAUER, JOHN; DEMING, KRIS; SPIWEK, HARRY; PATEL, KETAN; MORRIS, JOHN; HENRY, RODGER; SPANTON, STEPHEN; DZIKI, WALTER; PORTER, WILLIAM; QUICK, JOHN, BAUER, PHIL; DONAUBAUER, JOHN; NARAYANAN, B. A; SOLDANI, MAURO; RILEY, DAVE; MCFARLAND, KATHYRN. **Dealing with the Impact of Ritonavir Polymorphs on the Late Stages of Bulk Drug Process Development.** Organic Process Research & Development 2000, 4, 413-417

CHHABRA, NITISH; BIHANI, SETH GL; BHARDWAJ, SUDEEP. **Introduction to Various Stages in Process of Drug Development.** International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences Vol. 3 (1) Jan – Mar 2012.

CLARK, DAVID E. **Outsourcing lead optimization: constant change is here to stay.** Drug Discovery Today _ Volume 12, Numbers 1/2 _ January 2007.

COSTA, RODRIGO FERREIRA; FARIA, MARINA DIAS; CARVALHO, JOSÉ LUIS FELÍCIO DOS SANTOS. **Efeitos de outsourcing e offshoring em uma organização transnacional: foco nas relações de trabalho.** Revista Sociais e Humanas, v. 22, n. 1 (2009). Centro de Ciências Sociais e Humanas da Universidade Federal de Santa Maria, RS.

CRISTOFOLI, FULVIO. **Um estudo sobre a gestão da terceirização de serviços de tecnologia da informação baseados em modelos de governança.** Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. São Paulo, 2011.

CRUZ, VALCIR DE JESUS SOUSA DA. **A externalização da manufatura: uma análise pelo modelo de redução dos custos de transação.** XXX ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO Maturidade e desafios da Engenharia de Produção: competitividade das empresas, condições de trabalho, meio ambiente. São Carlos, SP, Brasil, 12 a15 de outubro de 2010.

DENNETT, RICHARD. **The Regulatory Side of Quality by Design and its Impact on Outsourced Partners.** The Journal of Pharmaceutical & Biopharmaceutical Contracts Services. November/December 2014. Volume 15, Issue 7. Acesso em fev/2015. Disponível em: <<http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/169512-The-Regulatory-Side-of-Quality-by-Design-and-its-Impact-on-Outsourced-Partners/>>.

DROUVOT, HUBERT; MAGALHÃES, CLAÚDIA. **As vantagens competitivas das empresas dos países emergentes.** Gestão & Regionalidade - Vol. 23 - Nº 68 - set-dez/2007.

ERBER, G.; SAYED-AHMED, A. **Offshore outsourcing: a global shift in the present IT industry.** Intereconomics, v. 40, n.2, p.100-112, 2005.

ESPINO-RODRIGUEZ, T.; PADRON-ROBAINA, V. **A review of outsourcing from the resource-based view of the firm.** *International Journal of Management Reviews*.v. 8, n. 1, p. 49-70. 2006.

EZIOKWU, NWOKO VALENTINE. **Quality By Design (QbD): Manufacturing and product quality of generics drugs perspective.** *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. Volume 4, Issue 4, pp -1257-1262, October-December 2013.

EISENHARDT, KATHLEEN M. **Agency Theory: An Assessment and Review.** *The Academy of Management Review*, Vol. 14, No. 1 (Jan. 1989), pp. 57-74.

EMA, 2015. **European Medicines Agency homepage.** Acesso em junho de 2015. Disponível em:<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid=>>.

EMA, 2015a. **European Medicines Agency.** Acesso em junho de 2015. Disponível em:<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp&mid=WC0b01ac058076ed73>>.

FAGUNDES, RENATA OLIVEIRA. 2012. **Implantação do Guia ICH Q8(R2): o processo de desenvolvimento farmacêutico sob uma abordagem científica e de gerenciamento de risco de qualidade.** Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos /FIOCRUZ).

FERNANDES, MARIA ALEUDA, 2011. **O impacto do outsourcing na performance das organizações: da teoria à realidade; um estudo em empresas de confecção da região metropolitana de Fortaleza, Ceará, Brasil.** Tese de Doutorado em Organização e Gestão de Empresas Especialização em Estratégia e comportamento Organizacional. Universidade de Coimbra, Portugal.

FDA, 2004. **Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance U.S.** Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) Office of Regulatory Affairs (ORA) Pharmaceutical CGMPs, September 2004.

FDA, 2004a. **PHARMACEUTICAL CGMPs FOR THE 21ST CENTURY — A RISK-BASED APPROACH FINAL REPORT** Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration, September 2004. Acesso em: janeiro de 2015. Disponível em:<<http://www.FDA.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM17674.pdf>>>.

FDA, 2004b. **Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products**. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. March 2004. Acesso em agosto de 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>>.

FDA, 2006. **A History of the FDA and Drug Regulation in the United States**. Food and Drug Administration. Acesso em junho de 2015. Disponível em: <<http://www.FDA.gov/centennial/history/history.html>>

FDA, 2009. **Understanding Challenges to Quality by Design**. Final deliverable for FDA Understanding Challenges to QbD Project, December 18, 2009. Food and Drug Administration. Acesso em junho de 2015. Disponível em: <<http://www.pharmaqbd.com/wp-content/uploads/2011/05/Understanding-Challenges-to-Quality-by-Design.pdf>>.

FDA, 2011. **Guidance for Industry: Process Validation — General Principles and Practices**. Food and Drug Administration. Acesso fevereiro de 2015. Disponível em: <www.FDA.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UC_M070336.pdf>.

FDA, 2013. **FDA Beyond Our Borders**. Acesso em: agosto de 2014. Disponível em: <<http://www.FDA.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm103036.htm>>.

FDA, 2016. **Drug safety / drugs recall** Acesso em: agosto de 2016. Disponível em: <<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/DrugRecalls/>>.

FIGUEIREDO, P. N. **Acumulação Tecnológica e Inovação Industrial conceitos, mensuração evidências no Brasil**. São Paulo em Perspectiva, v. 19, n. 1, p. 54-69, 2005.

FURTADO, GUSTAVO GUEDES. 2012. **Transferência de tecnologia no Brasil: uma análise de condições contratuais restritivas**. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, Rio de Janeiro.

GADELHA, C. A. G. 1990. **Biotecnologia em saúde: um estudo da mudança tecnológica na indústria farmacêutica e das perspectivas de seu desenvolvimento no Brasil**. Dissertação de Mestrado em Economia - Instituto de Economia da Unicamp, Campinas, SP.

GADELHA, C. A. G. **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. 521-535, 2003

GADELHA, CAG; ALBUQUERQUE, EM; TIGRE, PB; CAVALCANTI, PFMB; CASSIOLATO, JE. (Coord.). **Perspectivas do investimento na economia do**

conhecimento. Rio de Janeiro: Synergia: UFRJ, Instituto de Economia; Campinas: UNICAMP, Instituto de Economia, 2010.

GARCIA, RITA, 2013. **Fatores determinantes do outsourcing das atividades de marketing.** Dissertação de Mestrado em Economia. Universidade do Porto, Portugal.

GARCIA, THOMAS; COOK, GRAHAM; NOSA, ROGER. **PQLI Key Topics - Criticality, Design Space, and Control Strategy.** *J Pharm Innov* (2008) 3:60–68.

GASPAR, LUCIANE GASPAR, 2013. **Considerações e proposições visando à estruturação de um modelo de negócio para a planta de protótipos do CIPBR.** Monografia. Especialista em gestão industrial de imunobiológicos. Escola Politécnica da Universidade Federal do Rio de Janeiro. COPPE – UFRJ.

GAVA, CÍNTIA MARIA, 2005. **Registro sanitário de medicamentos novos: as normas legais e uma análise do mercado brasileiro.** Dissertação de Mestrado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/ENSP. Fiocruz, RJ.

GIÃO, PAULO ROBERTO, 2011. **Estratégia de offshoring em subsidiárias de corporações multinacionais no Brasil.** Tese (Doutorado) – Departamento de Administração da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da Universidade de São Paulo -- São Paulo.

GIL, ANTÔNIO CARLOS. **Métodos e técnicas de pesquisa social.** 6ª Ed – São Paulo: Atlas, 2008.

GIL, ANTÔNIO CARLOS. **Como elaborar projetos de pesquisa.** – 5ª Ed. – São Paulo: Atlas, 2010.

GOMES, ROGÉRIO, 2003. **A internacionalização das atividades tecnológicas pelas empresas transnacionais - Elementos de organização industrial da economia da inovação.** Tese de doutorado. Instituto de Economia. Universidade Estadual de Campinas, SP.

GOMES, EDUARDO BRAZ PEREIRA, 2014. **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. UFRJ, Rio de Janeiro.

GRAY, J.V., A.V. ROTH, B. TOMLIN. **The Influence of Cost and Quality Priorities on the Propensity to Outsource Production.** *Decision Sciences* 40(4), 697-726. 2009.

GRAY, JOHN V.; ROTH, ALEDA V.; LEIBLEIN MICHAEL J. **Quality risk in offshore manufacturing: Evidence from the pharmaceutical industry.** *Journal of Operations Management* 29 (2011) 737–752. 2011.

GRAY, JOHN V.; ROTH, ALEDA V.; TOMLIN, BRIAN. **Quality Risk in Contract Manufacturing: Evidence from the U.S. Drug Industry.** *Management Science*: no MS-00017-2008, 2015.

GREASLEY, ANDREW. **Operations Management.** 2nd Ed. Wiley, 2009.

GUEST, GREG; BUNCE, ARWEN; JOHNSON, LAURA. **How many interviews are enough? An experiment with data saturation and variability.** *Field Methods*, Vol. 18, No. 1, February 2006: 59–82. Sage Publications.

GUPTA, AMAR; SESHASAI, SATWIK; MUKHERJI, SOURAV; GANGULY, AUROOP. **Offshoring: the transition from economic drivers toward strategic global partnership and 24-hour knowledge factory.** *Journal of Electronic Commerce in Organizations* 5.2 (2007). Acesso em: July 2016. Disponível em: <<http://go.galegroup.com/ps/i.do?id=GALE%7CA163941058&v=2.1&u=capes&it=r&p=AONE&sw=w&asid=e0f2004a4e2eabb6c6f30771d512cbb5>>.

GUPTA, ANUJ; FULORIA, NEERAJ KUMAR. **Short review on Quality by Design design: A new Era of Pharmaceutical Drug Development.** *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 4 (3): 19-26, July-September 2012.

GUYAUX, STÉPHANIE; FLAMANT, VÉRONIQUE; CANOVAS, JULIE. **PT (Product Transfer)- Transversal meetings: Synflorix.** *Glaxo SmithKline Vaccines*. March, 2013.

HAIR, JR., JOSEPH F.; BABIN, BARRY; MONEY, ARTHUR H.; SAMOUEL, PHILIP. **Fundamentos de métodos de pesquisa em administração.** Tradução: Lene Belon Ribeiro. – Porto Alegre: Bookman, 2005.

HAMEL, G. **Competition for competence and inter-partner learning within international strategic alliances.** *Strategic Management Journal* 12, 83–103.1991.

HASENCLEVER, LIA; FIALHO, BEATRIZ; KLEIN, HELENA; ZAIRE, CARLA. **Economia industrial de empresas farmacêuticas.** Rio de Janeiro: *E-papers*, 2010.

HÄTÖNEN, J. **MANAGING THE PROCESS OF OUTSOURCING – Examining the process of outsourcing product-development activities in software firms.** Sarja/Series A-8:2008. Turku School of Economics.

HÄTÖNEN, J.; ERIKSSON, T. **30+ years of research and practice of outsourcing – Exploring the past and anticipating the future.** *Journal of International Management*, v. 15, n. 2, p. 142-155. June 2009.

HAYES, R., PISANO, G., UPTON, D.; WHEELWRIGHT, S. C. **Produção, Estratégia e Tecnologia: Em Busca da Vantagem Competitiva**. Porto Alegre, Bookman, 2008.

HEIZER, JAY; RENDER, BARRY. **Operations Management**. Pearson: 10th Ed, 2011.

HERWIG, CHRISTOPH; GARCIA-APONTE, OSCAR; GOLABGIR, F. AYDIN; RATHORE, ANURAG S. **Knowledge management in the QbD paradigm: manufacturing of biotech therapeutics**. *Trends in Biotechnology* July 2015, Vol. 33, No. 7

HICKEY, CHRISTOPHER. **China's Healthcare Sector, Drug Safety, and the U.S.-China Trade in Medical Products**. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. *US.-China Economic and Security Review Commission*. April 3, 2014. Acesso em junho de 2015. Disponível em <<http://www.FDA.gov/NewsEvents/Testimony/ucm391480.htm>>.

ICH, 1999. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A Current Step 4 version dated 6 October 1999*. Acesso em: novembro de 2014. Disponível em: <<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/specifications-test-procedures-and-acceptance-criteria-for-new-drug-substances-and-new-drug-product.html>>.

ICH, 2005. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9. Current Step 4 Version*. Acesso em: outubro de 2014. Disponível em: < <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>>.

ICH, 2008. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Quality System Q10. Current Step 4 Version, April 2009*. 2008. Acesso em: agosto de 2013. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf>.

ICH, 2009. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline. PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2)*. Acesso em: agosto de 2013. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf>.

ICH, 2015. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Acesso em: julho de 2015. Disponível em: <<http://www.ich.org/home.html>>.

IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations). **The Pharmaceutical Innovation Platform. Sustaining Better Health For Patients Worldwide**, 2004. Acesso em março de 2015. Disponível em < http://www.who.int/intellectualproperty/Pharmaceutical_innovation.pdf>.

JAIN, SHASHANK. 2014. **QUALITY BY DESIGN (QbD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development** *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 6, Issue 1.

JAVALGI, RAJSHEKHAR (RAJ) G, DIXIT, ASHUTOSH; SCHERER, ROBERT F. **Outsourcing to emerging markets: Theoretical perspectives and policy implications**. *Journal of International Management* 15 (2009) 156–168.

JORNITZ, MAIK W. **A Review of the Aging Process and Facilities Topic**. *PDA J Pharm Sci and Tech* 2015, 69 553-556.

JURAN, JOSEPH M. **Juran on Quality by Design**. The Free Press, 1992.

JURAN JOSEPH M.; GODFREY, A. BLANTON. **Juran's quality handbook**. McGraw-Hill — 5th ed, 1998.

KAMAUFF, JOHN W. SMITH, DARLENE BRANNIGAN.; SPEKMAN, ROBERT. **Extended Enterprise Metrics: The Key To Achieving Synthesized Effectiveness**. *Journal of Business & Economics Research*, 2, n. 5, 2004.

KAMBLE, N. RAVINDRA; MAHADIK, K. R; VARGHESE, VENUS; SHARMA, SUMEET. **Pharmaceutical Quality by Design**. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*, 2013.

KANE, ANIL. **Quality by Design design: a contract organization's perspective: overcoming obstacles to implementing QbD**. *Pharmaceutical Technology*. 36.8 (Aug. 2012).

KANZAWA, CESAR TAKESHI **Aplicação do single minute exchange of dies (smed) em uma indústria farmacêutica**. São Paulo, 2006. 142p. Monografia – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Produção. USP/SP.

KENETT, RON S; KENETT, DAN A. **Quality by Design applications in biosimilar pharmaceutical products**. *Accred Qual Assur* (2008) 13:681–690.

KESSEL, MARK. 2011. **The problems with today's pharmaceutical business—an outsider's view**. *Nature Biotechnology*. Vol. 29, No. 1, pp. 27–33.

KIEFFER, ROBERT G. ***The Impact of Waste on the Cost of Quality***. 2016 PDA Annual Meeting. Acesso em maio/2016. Disponível em: <<https://www.pda.org/pda-letter-portal/home/full-article/the-impact-of-waste-on-the-cost-of-quality>>.

KREMIC, TIBOR; TUKEL, OYA ICMELI; ROM, WALTER O. ***Outsourcing decision support: a survey of benefits, risks, and decision factors***. *Supply Chain Management*, Vol. 11, Nº 6. 467-482, 2006.

KUMAR, VEMURI PAVAN; GUPTA, N. VISHAL. ***A Review on Quality by Design approach (QBD) for Pharmaceuticals***. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, January-March 2015, 7 (1): 52-60.

LACERDA, DANIEL PACHECO; SILVA, EDISON RENATO; NAVARRO, LEONARDO; CAULLIRAUX, HEITOR MANSUR. ***Algumas caracterizações dos aspectos metodológicos na área de Operações: Uma análise a partir de periódicos nacionais e internacionais***. In: XXX Encontro Anual da Associação dos cursos de Pós-Graduação em Administração, 2007, Rio de Janeiro. XXXI EnANPAD. Rio de Janeiro: ANPAD, 2007.

LACERDA, DANIEL PACHECO. ***A Gestão Estratégica em Universidades Privadas Confessionais: Compreendendo se e como as Intenções transformam-se em Ações Estratégicas***. Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia de Produção, Rio de Janeiro, 2009.

LALL, S. ***Technological Capabilities and Industrialization***. *World Development*, v.20 n. 2, p.165-186, 1992.

LARSON, MICHAEL. ***Quality by Design: a CMO's perspective on gaining knowledge faster and better: the authors compare traditional project decision-making with a QbD approach***. *Biopharm International*. 26.7 (July 2013): p40.

LEPORE, JOHN & SPAVINS, JAMES. ***PQLI Design Space***. *J Pharm Innov* (2008) 3:79–87

LEWIN, ARIE Y.; MASSINI, SILVIA; PEETERS, CARINE. ***Why are companies offshoring innovation? The emerging global race for talent***. *Journal of International Business Studies*, 40, 2009.

LOPES, CÍNTIA NUNES CARDOSO. 2016. ***Transferência de tecnologia de vacinas: aprendendo para aprimorar***. Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia de Produção.

LUCCHESI, GERALDO. ***A internacionalização da regulamentação sanitária***. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.89, n. 2, p. 537-555, 2003.

MAGGIO, RUBEN M.; VIGNADUZZO, SILVANA E.; KAUFMAN, TEODORO, S. **Practical and regulatory considerations for stability-indicating methods for the assay of bulk drugs and drug formulations.** *Trends in Analytical chemistry* 49 (2013) 57–70.

MALLET, LETHÍCIA VIVAS, 2015. **Análise de cadeias produtivas de medicamentos sob o aspecto translacional: um estudo de caso no setor de fitomedicamentos no Brasil** Dissertação (Mestrado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia de Produção.

MALLU, USENI REDDY; NANDURI; RAMAN V.V.S.S.; NAIR, ARUNKANTH KRISHNAKUMAR; BAPATU, HANIMI REDDY; KUMAR, M. PAVAN; NARLA, SANTOSH; BHANAP, TEJAS A.; SANKAR, JONNA; THAMMA, NARENDRA KUMAR. **An insight on scientific and risk based approaches for drug product development.** *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research Issue 2* (Vol. 5,) 2015.

MARCONI, MARINA DE ANDRADE; LAKATOS, EVA MARIA. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados.** 7ª. ed. – São Paulo: Atlas, 2008.

MARCONI, MARINA DE ANDRADE; LAKATOS, EVA MARIA. **Fundamentos de metodologia científica.** 7ª. Ed. – São Paulo: Atlas 2010.

MARINHO, B. L.; AMATO NETO, J. A. **Necessidade de Gerenciamento da Qualidade de Fornecedores no Ambiente Globalizado.** ENEGEP, nº 17, Anais, v.4. Gramado, outubro de 1997.

MATAS, MARCEL DE; DE BEER, THOMAS; FOLESTAD, STAFFAN; KETOLAINEN, JARKKO; LINDÉN, HANS; LOPES, JOÃO ALMEIDA; OOSTRA, WIM; WEIMER, MARCO; ÖHRNGREN, PER; RANTANEN, JUKKA. **Strategic framework for education and training in Quality by Design (QbD) and process analytical technology (PAT)** .*European Journal of Pharmaceutical Sciences* 90 (2016) 2–7.

MATTOS, J.C.; TOLEDO, J.C. **Custos da qualidade: diagnóstico nas empresas com certificação ISO 9000.** Revista Gestão & Produção. Vol. 5, Nº 3. São Carlos, 1998.

MATTOS, PEDRO LINCOLN C. L. DE. **A entrevista não-estruturada como forma de conversação: razões e sugestões para sua análise.** Revista de Administração Pública, Rio de Janeiro 39(4):823-47, Jul./Ago. 2005.

MATTOS, PEDRO LINCOLN C. L. DE. **Análise de entrevistas não estruturadas: da formalização à pragmática da linguagem.** In: SILVA, ANIELSON BARBOSA; GODOI, CHRISTIANE KLEINÜBING; BANDEIRA-DE-MELLO, RODRIGO (Orgs). **Pesquisa qualitativa em estudos organizacionais: paradigmas, estratégias e métodos.** São Paulo: Saraiva, 2ªEd, 2010, p247-370.

MATTOS, PEDRO LINCOLN C. L. DE. “Os resultados desta pesquisa (qualitativa) não podem ser generalizados”: pondo os pingos nos is de tal ressalva. CADERNOS EBAPE.BR, v. 9, Edição Especial, artigo 1, Rio de Janeiro, Jul. 2011.

MCIVOR, R. *What do we know about services outsourcing?* Research Committee of The Institute of Chartered Accountants of Scotland, Vol. 1, Nº 1, 2013. Acesso em: 14/01/2015. Disponível em <<http://icas.org.uk/mcivor/>>

MDIC, 2015. **Plano Brasil Maior: Inovar para Competir. Competir para Crescer. Plano 2011-2014.** Brasília. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Acesso em: julho de 2015. Disponível em: <<http://www.desenvolvimento.gov.br/>>.

MENDES, RICARDO CAMARGO; CORREA, LUCAS; FOGAÇA, RICHARD RONALD **Estudo: Convergência Regulatória em Medicamentos na América do Sul – Reflexos Comerciais e Políticos.** 27 de outubro de 2011. Acesso em 20/02/2015. Disponível em: <http://cebri.org/evento/seminario_convergencia_regulatoria_na_america_do_sul:_o_s_etor_da_saude>

MIGUELOTE, VERA REGINA DA SILVA; CAMARGO JR., KENNETH ROCHEL DE. **Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem.** Rev Saúde Pública 2010;44(1):190-6.

MIKSINSKI, SARAH POPE. *Regulatory assessment of applications containing QbD elements - reviewer experience.* Office of New Drug Quality Assessment/FDA/CDER. (American Association of Pharmaceutical Scientists - October 14, 2012/Chicago, Illinois). Acesso em agosto/2016. Disponível em <<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM341173.pdf>>.

MIKSINSKI, SARAH POPE. *Regulatory Assessment of QbD Elements in NDA Submissions – Experience and Considerations* Division Director (Acting) FDA/CDER/OPS/ONDQA/DNDQA 2. (The drug information association/www.diahome.org) –DIA 2013 – 49th Annual Meeting. Acesso em agosto 2016. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM406884.pdf>>

MINAYO, MCS; COIMBRA JUNIOR, CEA. orgs. **Antropologia, saúde e envelhecimento [online].** Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 209 p. ISBN: 85-7541-008-3.

MINAYO, M. C. S.; MINAYO-GOMÉZ, C. **Difíceis e possíveis relações entre métodos quantitativos e qualitativos nos estudos de problemas de saúde.** In: GOLDENBERG, P.; MARSIGLIA, R. M. G.; GOMES, M. H. A. (Orgs.). **O clássico e o novo: tendências, objetos e abordagens em ciências sociais e saúde.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. P.117-42

MINAYO, M. C. S. & SANCHES, O. **Quantitative and Qualitative Methods: Opposition or Complementarity?** *Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro, 9 (3): 239-262, jul/sep, 1993.*

MONTGOMERY, D. **Introduction to Statistical Quality Control, Sixth Edition.** John Wiley & Sons, Inc, 2009.

MOREIRA, JORGE RICARDO SILVA. 2013. **Análise de Riscos para priorizar auditorias em fornecedores de material de embalagem secundária do setor farmacêutico: O estudo de caso Bio-Manguinhos como Instituição Pública.** Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro.

MORISSETTE, SHERRY L.; SOUKASENE, STEPHEN; LEVINSON, DOUGLAS; CIMA, MICHAEL J; ALMARSSON, ÖRN. **Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization.** *PNAS Proceedings of the National Academy of the United States of America March 4, 2003 _ vol. 100 _ no. 5.* Acesso em junho de 2016. Disponível em <www.pnas.org/cgi_doi_10.1073_pnas.0437744100>.

MOURA, LUCIANO RAIZER. 2009. **Gestão do relacionamento com fornecedores: análise da eficácia de programa para desenvolvimento e qualificação de fornecedores para grandes empresas.** Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Produção. São Paulo, 2009.

MOYSÉS JÚNIOR, ZICH. **Fomento, Preços, Compras e Encomendas.** 1º CONGRESSO DA INOVAÇÃO EM MATERIAIS E EQUIPAMENTOS PARA SAÚDE. Abril, 2012.

MS, 2008. **Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde / Série B. Textos Básicos de Saúde.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia, MINISTÉRIO DA SAÚDE.

MS, 2009. **ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina.** Texto de difusão técnico-científica do Ministério de Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. *Rev Saúde Pública* 2009;43(1).

MS, 2012. **PORTARIA Nº 506, DE 21 DE MARÇO DE 2012.** Institui o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS) e seu Comitê Gestor. MINISTÉRIO DA SAÚDE.

MS, 2014. **PORTARIA Nº 2.531, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2014.** Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). MINISTÉRIO DA SAÚDE.

NADPARA, NISHENDU P.; THUMAR, RAKSHIT V.; KALOLA, VIDHI N.; PARULA B. PATEL. **Quality by Design (QBD): a complete review**. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 17(2), 2012; nº 04, 20-28.

NAVARRO, ANDRÉ CASTILHO, MIGUEL, PAULO AUGUSTO CAUCHICK. **Custos da qualidade: uma visão no processo de prestação de serviços em telecomunicações – um estudo de caso**. XIII SIMPEP - Bauru, SP, Brasil, 6 a 8 de novembro de 2006.

NEHA, ARORA; NAGEEN, ARORA; HIMANSHI, KHATTAR; PARINITA, KAUL; TARUN, GARG. **Contract research organization and its growth**. *IOSR Journal of Pharmacy*, Mar.-Apr. 2012, Vol. 2(2) pp: 182-183.

OHAGE, ETTORE; IVERSON, RAQUEL; KRUMMEN, LYNNE; TATICEK, RON; VEGA, MARIA. **QbD implementation and Post Approval Lifecycle Management (PALM)**. *Biologicals* 44 (2016) 332e340.

OMS, 2008. **Counterfeit drugs kill**. *IMPACT - International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce*. Organização Mundial de Saúde / WHO.

OMS, 2011. **Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations - WHO Technical Reports Series, nº 961, annex 4 (WHO good manufacturing practices for blood establishments - jointly with the Expert Committee on Biological Standardization)**. Organização Mundial de Saúde / WHO.

OMS, 2013. **Deadly medicines contamination in Pakistan**. Organização Mundial de Saúde/WHO. Acesso em 09/07/2016. Disponível em: <http://www.who.int/features/2013/pakistan_medicine_safety/en/>.

PALADINI, E. P. **Gestão da qualidade no processo. A qualidade na produção de bens e serviços**. São Paulo: Atlas, 1995.

PALADINI, EDSON PACHECO. **Gestão da Qualidade - Teoria e Prática - 3ª Ed**. Atlas: 2012.

PATEL, HARDIK; PARMAR, SHRADDHA; PATEL, BHAVNA. **A Comprehensive Review on Quality by Design (QbD) in Pharmaceuticals**. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 21(1), Jul – Aug 2013; nº 37, 223-236.

PERAMAN, RAMALINGAM; BHADRAYA, KALVA; PADMANABHA, YIRAGAMREDDY REDDY. **Analytical Quality by Design: A tool for regulatory flexibility and robust analytics**. *International Journal of Analytical Chemistry- Volume 2015, Article ID 868727, 9 pages*.

PHRMA, 2013. **Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Biopharmaceutical Research Industry Profile**. (Washington, DC: PhRMA, July 2013). Acesso em julho de 2015. Disponível em <www.phrma.org>

PIACHAUD, B.S. (2002). **Outsourcing in the pharmaceutical manufacturing process: an examination of the CRO experience**. *Technovation* 22 (2002) 81–90.

PIACHAUD, B.S. (2005) **Outsourcing technology**. *Research Technology Management*, 48, 3, 40–46.

PIC/S, 2016. **HOME PAGE**. Acesso em fevereiro 2016. Disponível em <<https://www.picscheme.org/>>

PISANO, G. P. **The Development Factory. Unlocking the Potential of Process Innovation**, Boston: Harvard Business School Press, 1997.

PISANO, G. P. **Science business: the promise, the reality, and the future of biotech**. Boston, Mass.: Harvard Business School Press, 2006.

PARANHOS, JULIA. **Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro**. Ed. UERJ, Rio de Janeiro, 2012.

PINTO, JULIA PARANHOS DE MACEDO, 2010. **Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia no sistema farmacêutico de inovação brasileiro: estrutura, conteúdo e dinâmica**. Tese de Doutorado. Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ.

PORTER, MICHAEL E. **What is strategy?** *Harvard Business Review*, Nov/Dec 1996.

PORTO, RENATO ALENCAR. **Reestruturação do ICH e Anvisa Brasil se tornará Membro?** ANVISA, São Paulo, 13 de abril de 2015. Acesso em fevereiro de 2016. Disponível em <http://sindusfarma.org.br/arquivos/ICH_setor_produtivo_13abril2015.pdf>

PRADO, ANA RAQUEL MECHLIN, 2008. **Lei dos genéricos e concorrência na indústria farmacêutica brasileira: estudo de casos sobre a atuação das empresas transnacionais**. Dissertação de Mestrado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Economia da Faculdade de Ciências e Letras – UNESP/Araraquara, SP.

PRAMOD, KANNISSERY; TAHIR, M. ABU; CHAROO, NASEEM A.; ANSARI, SHAHID H.; ALI, JAVED. **Pharmaceutical product development: A quality by design approach**. *Int J Pharm Investig*. 2016 Jul-Sep; 6(3): 129–138.

RADAELLI, VANDERLÉIA, 2006. **A inovação na Indústria farmacêutica: forças centrípetas e forças centrífugas no processo de internacionalização da pesquisa.** Dissertação (Mestrado em Política Científica e Tecnológica. Campinas: UNICAMP, SP.

RADAELLI, VANDERLÉIA, 2008. **A Nova Conformação Setorial da Indústria Farmacêutica Mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores.** Revista Brasileira de Inovação, Rio de Janeiro (RJ), 7 (2), p.445-482, julho/dezembro.

RADAELLI, VANDERLÉIA, 2012. **Trajetórias inovativas do setor farmacêutico no Brasil: tendências recentes e desafios futuros.** Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Geociências. Campinas, SP.

RANGAN, V. KASTURI; BELL, MARIE. **Merck-Medco: Vertical Integration in the Pharmaceutical Industry.** *Harvard Business School* 9-598-091. Rev. May 28, 1998.

RANK, FRANZISKA; STEVE, WOLFGANG; SCHEUERMANN, HANS-JÖRG; WOZNIEWSKI, THOMAS; RAINER, HELMUT MÜLLER. **Management Tools for the Evaluation of Compliance and Costs in the Production of Chemical-Pharmaceutical Companies.** *Qual Assur J* 2005; 9, 186–191

RASMUSSEN, BRUCE. **Innovation and industry structure in the biomedical industry: some preliminary results.** *Pharmaceutical Industry Project Working Paper Series, Centre for Strategic Economic Studies, 2004.*

RASMUSSEN, BRUCE. **Response of pharmaceutical companies to biotechnology: structure and business models** Working Paper No. 33 *Pharmaceutical Industry Project Working Paper Series. August, 2007.*

RATHORE, ANRAG S., MHATRE, ROHIN. **Quality by Design for biopharmaceuticals Principles and case studies.** *Wiley series in biotechnology and bioengineering, Wiley, USA, 2009.*

RATHORE, ANURAG S; WINKLE, HELEN. **Quality by Design for biopharmaceuticals.** *Nature Biotechnology*, volume 27 number, 2009.

RATHORE, ANURAG S. **Setting Specifications for a Biotech Therapeutic Product in the Quality by Design Paradigm Manufacturing using meaningful, science-based specifications will ensure that we attain the optimal balance between manufacturing flexibility and product safety.** *BioPharm International, Volume 23, Issue 1, 2010.*

RATHORE, ANURAG S. **Managing Raw Materials in the QbD Paradigm, Part 1 e 2: Understanding Risks.** *BioPharm International, Volume 23, Issue 11, pp. 34-40. Nov 1, 2010a.*

RATHORE, ANURAG S.; LOLAS, ANASTASIA G. **Regulatory Challenges in the QbD Paradigm**. Sep 01, 2012. *BioPharm International*, Volume 25, Issue 9.

RAW, ANDRÉ SIROTA; LIONBERG, ROBERTER; YU, LAWRENCE X. **Pharmaceutical Equivalence by Design for Generic Drugs: Modified-Release Products**. *Pharm Res* (2011) 28:1445–1453

REIS, CARLA; CAPANEMA, LUCIANA XAVIER DE LEMOS; PALMEIRA FILHO, PEDRO LINS; PIERONI, JOÃO PAULO; BARROS; JOSÉ OSWALDO; SILVA, LEANDRO GOMES. **Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica**. BNDES Setorial, *Rio de Janeiro*, n. 29, p. 359-392, mar. 2009

REIS, CARLA; PIERONI, JOÃO PAULO; SOUZA, JOSÉ OSWALDO BARROS DE. **Biotecnologia para saúde no Brasil**. BNDES. Biotecnologia. BNDES Setorial 32, p. 193-230, 2010.

REZENDE, KELLEN SANTOS, 2013. **As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPS) e o estímulo à inovação em instituições farmacêuticas públicas e privadas brasileiras**. Dissertação (Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, RJ.

ROBERTS, KEVIN J. **Towards Quality by Design: Modelling Nano-Particles & their Formulation in Relation to Product Physical Propertie**. *Nanomedicines Expert's Meeting, EMEA, London, Wednesday 24th April 2009*. Acesso em: junho 016. Disponível em:
<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2010/01/WC500069761.pdf>

ROBLES JUNIOR, ANTONIO. **Custos da qualidade: aspectos econômicos da qualidade e da gestão ambiental**. São Paulo: Atlas, 2ª Ed., 2009.

ROZET, E; LEBRUN, P; DEBRUS, B. BOULANGER, B.; HUBERT, P. **Design Spaces for analytical methods**. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 42, 2013.

RUIZ, A.; PARANHOS, J. **O desenvolvimento de competências tecnológicas no setor farmacêutico pós TRIPS: diferenças entre Brasil, Índia e China**. In: ENCONTRO NACIONAL DE ECONOMIA DA ANPEC, 4. Porto de Galinhas - PE., dez/2012.

SAID, DULCELINA MARA PEREIRA. 2004. **O registro sanitário de medicamentos: uma experiência de revisão**. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária. INCQS/FIOCRUZ, Rio de Janeiro.

SALLES, GUILHERME GOMES. 2011. **Competir ou Colaborar em Contratos de Sourcing que Não São Estratégicos? Um estudo pela perspectiva contratual e**

relacional sobre as dinâmicas diádicas dos negócios. Dissertação (Mestrado) – UFRJ / COPPE / Programa de Engenharia de Produção, Rio de Janeiro.

SANGSHETTI, J.N; DESHPANDE, MRINMAYEE; AROTE, ROHIDAS; ZAHEER, ZAHID; SHINDE, DEVANAND B. **Quality by Design approach: Regulatory need.** *Arabian Journal of Chemistry* (2014).

SANTOS, JOSÉ MANUEL NOVAIS DE MAGALHÃES, 2011. **A competitividade das exportações da indústria farmacêutica portuguesa.** Dissertação de mestrado em gestão. Universidade Técnica de Lisboa. Instituto Superior de Economia e Gestão. Portugal.

SCARLETT, JOHN A. **Outsourcing process development and manufacturing of rDNA-derived products.** TIBTECH JULY 1996 (VOL 14).

SHAFIEI, NADER; FORD, JAMES L.; MORECROFT, CHARLES W.; LISBOA, PAULO J.; TAYLOR, MARK J.; MOUZUGHU, YUSRA. **Transformation in the Pharmaceutical Industry— A Systematic Review of the Literature.** *PDA J Pharm Sci and Tech*, 2013, 67: 105-122.

SCHMITT, SIEGFRIED. **Quality by Design putting theory into practice.** *Parenteral Drug Association; 1st edition. February, 2011*

SLACK, NIGEL; CHAMBERS, STUART; JOHNSTON, ROBERT. **OPERATIONS MANAGEMENT.** *Prentice Hall Financial Times: Sixth Edition, 2010.*

SNEE, RONALD. **Using Quality-by-Design to Enable CMO Manufacturing Process Development, Control and Improvement.** *Pharmaceutical Outsourcing, Volume 12, Issue 1. January/February 2011.* Acesso em JUN/2015. Disponível em: <<http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/37652-Using-Quality-by-Design-to-Enable-CMO-Manufacturing-Process-Development-Control-and-Improvement/>>.

SNEE, RONALD. **Status Update: QbD.** *Pharmaceutical Processing*, 04/2013. Acesso em JUN/2015. Disponível em: <<http://www.pharmpro.com/articles/2013/04/status-update-qbd>>.

SILLOS, MATHEUS DE AGUIAR; BARBALHO, SANDERSON CÉSAR MACÊDO; ROJIC, JUNIA. **Gestão de configurações e ramp-up de novos produtos: estudo de caso em uma empresa brasileira de base tecnológica.** *Produto & Produção*, vol. 13 n. 1, p. 131-147 fev. 2012.

SILVA, EDNA LÚCIA DA; MENEZES ESTERA MUSZKAT. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.** .4. ed. Ver. Atual. - 138p. – Florianópolis: UFSC, 2005.

SILVA, ÉDISON RENATO, PROENÇA JR., DOMICIO. **Revisão Sistemática da Literatura em Engenharia de Produção**. Rio de Janeiro: Édison Renato Pereira da Silva, 2013.

SILVA, DANIELLE DE JESUS; FERREIRA JUNIOR, HAMILTON DE MOURA. **Laboratórios oficiais: estratégias para o funcionamento da Bahiafarma**. X ENCONTRO DE ECONOMIA BAIANA – FINANCIAMENTO DO DESENVOLVIMENTO. SET. 2014.

SILVA, FELIPE RODRIGUES DA. 2016. **Desverticalização das cadeias produtivas no setor de produção de biomedicamentos e a utilização das empresas CMOs (Contract Manufacturing Organization)**. Tese (Doutorado) – Programa de Engenharia de Produção, Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE.

SOUSA, RUI. T.; LIU, SONGSONG; PAPAGEORGIU, LAZAROS G.; SHAHA, NILAY. **Global supply chain planning for pharmaceuticals**. *Chemical Engineering Research & Design*, v. 89, n. 11A, p. 2396–2409, Nov. 2011.

SOUZA, GISÉLIA SANTANA, 2007. **Trabalho em vigilância sanitária: o controle sanitário da produção de medicamentos no Brasil**. Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

SOUZA, JOSÉ FRANCISCO DIAS DE, 2007a. **Integração vertical e financeirização: o caso da agroindústria processadora de grãos no Brasil**. Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia de Produção. São Paulo, SP.

SOUZA, MARCOS ANTONIO DE; COLLAZIOL, ELISANDRA; DAMACENA, CLÁUDIO. **Mensuração e registro dos custos da qualidade: uma investigação das práticas e da percepção empresarial**. RAM, REV. ADM. MACKENZIE, V. 11, N. 4, SÃO PAULO, SP • JUL./AGO. 2010. p. 66-97. ISSN 1678-6971.

STEVEN, ADAMS B; DONG, YAN; CORSI, THOMAS. **Global sourcing and quality recalls: An empirical study of outsourcing-supplier concentration-product recalls linkages**. *Journal of Operations Management* 32 (2014) 241–253.

TELLES, LEOMARA BATTISTI, 2014. **Ferramentas e sistema de custo aplicados a gestão da qualidade no agronegócio**. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Ponta Grossa.

TEIXEIRA, ENISE BARTH; ZAMBERLAN, LUCIANO; RASIA, PEDRO CARLOS. **Pesquisa em administração**. – Ijuí : Ed. Unijuí, 2009. – 232 p. – (Coleção educação a distância. Série livro-texto).

THIRUNAHARI, SATYANARAYANA; CHOW, PUI SHAN; TAN, REGINALD B. H. **Quality by Design (QbD)-Based Crystallization Process Development for the Polymorphic Drug Tolbutamide**. *Crystal, Growth & Design*, 2011, 11(7), pp 3027–3038.

THOMAS, MICHAEL H.; MILLSTEIN, JULIAN; IYER, RAM. **Driving the Next Wave of Biopharmaceutical Competitiveness**. *BioExecutive International* MARCH 2005.

THRUSSELL, IAN, WHO. **Examples of critical and major observations from GMP inspections of Manufacturing, QC and Contract Research Organisations**. *Prequalification Programme: Priority Essential Medicines Essential Medicines Policies*, WHO, Geneva. Presented by Ian Thrusell - Head of Inspections, since Oct, 2011 - thrusselli@who.int. Acesso em julho/ 2016. Disponível em: <http://www.unicef.org/supply/files/Ian_Thrusell.pdf>.

TOLEDO, JOSÉ CARLOS. **Conceitos sobre custos da qualidade** (apostila). GEPEQ – Grupo de Estudos e Pesquisa em Qualidade. UFSCar. SÃO CARLOS/SP, 2002.

TOMAZZINI, ALESSANDRA. **“Quality by Design” e Delineamento de Experimentos no desenvolvimento e melhoria de processos**. UNITE Consultoria, treinamentos e eventos. TEKPHARMA, 2012.

TRINDADE, GUSTAVO. **Governança & qualidade regulatória. O programa de boas práticas regulatórias da ANVISA. Oficina temática regulação de produtos nanotecnológicos de interesse à saúde**. Brasília, 12 de maio de 2014. Acesso em julho de 2015. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/PublishingImages/DOCUMENTOS/Apresenta%C3%A7%C3%A3o%20Gustavo%20Trindade.pdf>>

UNTERLEIDER, CARLOS EDUARDO APPOLLO. 2006. **Otimização multivariada de um processo químico através do uso de projeto de experimentos**. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção. UFRGS. Porto Alegre.

VARU, RAMAJI K.; KHANNA, AMIT. **Opportunities and challenges to implementing Quality by Design approach in generic drug development**. *Journal of Generic Medicines* (2010) 7, 60–73.

VARADARAJAN, RAJAN. **Outsourcing: Think more expansively**. *Journal of Business Research* 62 (2009) 1165–1172.

VERONA, CENIRA CRISTINE. 2004. **Estudo do impacto da variabilidade de resinas alquídicas nas propriedades de tintas**. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia. UFRGS. Porto Alegre, julho de 2004.

VIEIRA, FERNANDA PIRES; REDIGUIERI, CAMILA FRACALLOSSI; REDIGUIERI, CAROLINA FRACALLOSSI. **A regulação de medicamentos no Brasil**. Ed. Artmed, p 672, 2013.

WERNKE, RODNEY. **Custos da qualidade: uma abordagem prática**. Ed.: CONSELHO REGIONAL DE CONTABILIDADE DO RIO GRANDE DO SUL. Rua Baronesa do Gravataí, 471. Porto Alegre – RS, 2000.

WILLIAMSON, OLIVER. E. **Transaction-Cost Economics: The Governance of Contractual**. *Journal of Law and Economics*, Vol. 22, No. 2 (Oct., 1979), pp. 233-261.

WILLIAMSON, OLIVER. E. **The Economics, of Organization: Transaction Cost Approach**. *American Journal of Sociology*, [Chicago], 87, n. 3, p. 548-577, Nov. 1981.

WOODCOCK, JANET. **Reliable Drug Quality: An Unresolved Problem**. *PDA J Pharm Sci and Tech* 2012.

YAMASHITA, ELAINE CURVELO, 2007. **A Identificação de Práticas de Gerenciamento de Relações de Terceirização no Brasil: Estudo de Caso de Terceirização de Serviços Logísticos** Tese de Doutorado. Engenharia de Produção. COPPE/UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ.

YU, LAWRENCE X. **Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control**. *Pharmaceutical Research*, Vol. 25, No. 4, April 2008.

ZHANG, LAN; MAO, SHIRUI. **Applications of quality by design (QbD) and its tools in drug delivery**. *Asian journal of pharmaceutical sciences* 11 (2016) 144–145.

ZHU, XIAOWEI. **Managing the risks of outsourcing: Time, quality and correlated costs**. *Transportation Research Part E* 90 (2016) 121–133.

APÊNDICE I: QUESTIONÁRIO PESQUISA EXPLORATÓRIA

<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:</p> <p>Claudia Dias (claudia.dias@gpi.ufrj.br) Felipe Rodrigues (felipe.rodrigues@gpi.ufrj.br) Marília Belart (marilia.vaz@gpi.ufrj.br)</p>						
<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:						
Q1 Função						
<input type="checkbox"/> Diretor	<input type="checkbox"/> Gerente/Coordenador/Supervis or		<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	Concordo
			Não sei	Discordo
			Discordo	Discordo
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)				
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	Concordo	Não sei	Discordo	Discordo
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>						

APÊNDICE II: ETAPA CONSOLIDAÇÃO: PAUTA DA ENTREVISTA EM PROFUNDIDADE

PLANO ORIENTADO DE PESQUISA			
MODALIDADE: ENTREVISTA EM PROFUNDIDADE			
Título da pesquisa: O <i>Quality by Design</i> como instrumento de coordenação da cadeia farmacêutica desverticalizada ²²			
Local da entrevista:			
Data:			
Horário início:			
Horário Término:			
DADOS SOBRE O ENTREVISTADO			
Nome completo do entrevistado			
Telefone			
E-mail			
Formação graduação			
Pós graduação			
DADOS PROFISSIONAIS			
Área			
Empresa			
Cargo			
Tempo de experiência na atual empresa/cargo			
Experiência prévia			
Confidencialidade?			
TIPO DE ENTREVISTA			
Presencial ()	Tele conferencia ()	Skype()	Telefone ()
FORMA DE REGISTRO DE DADOS			
Gravação ()	Anotação ()	E-mail ()	
DADOS SOBRE A PESQUISA			
Nome do Pesquisador: Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias			
E-mail institucional: cmaria@bio.fiocruz.br			
E-mail pessoal: claudia.dias12@gmail.com			
Pós graduação no Programa de Engenharia de Produção/ COPPE/UFRJ			
Orientadores:	Prof. Adriano Proença, DSc.		
	Prof. Heitor Mansur Caulliraux, DSc.		
Linha de pesquisa: Gestão e Inovação			
Objetivo da pesquisa: Estudar a abordagem <i>Quality by Design</i> e seu papel como instrumento de coordenação da cadeia produtiva farmacêutica porque quero entender se e como esse artefato propicia ganhos reais na indústria em sua atual configuração desverticalizada.			
Etapa atual: Pesquisa de Campo			
DEFINIÇÃO DE TERMOS			
Cadeia produtiva farmacêutica: o termo refere-se a uma organização onde se desenvolve as etapas do ciclo de vida do produto farmacêutico, a saber desenvolvimento, transferência de tecnologia, produção e descontinuidade. O termo inclui: o fabricante do produto farmacêutico, provedores/contratados de insumos e			

²² Título inicial do trabalho.

serviços do produtor, parceiros, associações de classe, agências regulatórias, clientes.
Cadeia de suprimentos farmacêutica: refere-se ao conjunto de empresas que são responsáveis por alguma etapa de transformação do produto (no caso farmacêutico).
Coordenação: conjunto de processos e políticas que gerem a maneira como a cadeia produtiva farmacêutica se relaciona, considerando os objetivos que a orienta. O termo inclui também as relações entre os diversos agentes (produtores públicos, privados, parceiros, contratados, provedores de bens e serviços e instituições regulatórias, governos).
Governança: conjunto de processos e políticas que gerem a maneira como as corporações participantes da cadeia de suprimentos farmacêutica se relaciona, considerando os objetivos que as orienta. O termo inclui também as relações entre os diversos agentes (produtores públicos, privados, parceiros, contratados, provedores de bens e serviços e instituições regulatórias, governos)
Objetivos de desempenho: para assegurar que os recursos estão sendo alocados apropriadamente nas operações, se faz necessário registrar, monitorar e rever os aspectos das operações de desempenho. A atividade chave nesse processo é a identificação das medidas apropriadas de desempenho que se relacionam aos fatores internos e externos que são relevantes para a competitividade organizacional. Os objetivos de melhora no desempenho são os seguintes (GREASLEY, 2008).
Custo: considera-se como a finança necessária para obter as entradas (isto é, recursos de transformação e transformadores) e gerenciar o processo de transformação, o qual acarreta em produtos acabados ou serviços. Se uma organização está competindo em preço, então é essencial manter seu custo em bases menores do que o dos competidores (GREASLEY, 2008).
Flexibilidade: é a habilidade da organização em modificar aquilo que ela produz. Isso pode significar a habilidade de oferecer uma variedade de produtos ou serviços ao cliente e ser hábil de modificar esses produtos ou serviços rapidamente (GREASLEY, 2008).
Velocidade: é o tempo decorrido desde o pedido do cliente até o momento em que o produto ou serviço é entregue. Uma solução possível para reduzir o tempo de entrega é “fazer para estoque”. Entretanto, essa solução não pode ser utilizada para serviços e, em manufatura, tem as desvantagens associadas com produção para demanda futura: obsolescência, erros de previsão de demanda (mais ou menos) e custo de estoque, o qual pode reduzir a possibilidade de reagir rapidamente a mudanças nas necessidades do cliente (GREASLEY, 2008).
Confiabilidade: o produto ou serviço deve ser entregue de forma consistente, dentro do prazo combinado e com todas as características de produto ou serviço atendidas tal como foi negociado (GREASLEY, 2008).
ROTEIRO DE QUESTÕES A SEREM EXPLORADAS
Considerar a contribuição e o impacto do <i>QbD</i> nos itens a seguir
1) Etapa do desenvolvimento farmacêutico “ <i>in house</i> ”
2) Etapa do desenvolvimento farmacêutico conjunto
3) Etapa da formulação
4) Registro sanitário
5) Alterações pós registro
6) Estudos de estabilidade
7) Auditorias regulatórias
8) Auditorias entre parceiros tecnológicos e comerciais
9) Direcionador da escolha de parceiros comerciais ou colaborativos
10) Melhoria do relacionamento com a agência regulatória interna
11) Melhoria do relacionamento com a agência regulatória externa
12) Melhoria do relacionamento entre agências
13) Fortalecimento do fluxo comercial global/cadeia de suprimentos

APÊNDICE III: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “O *Quality by Design* como instrumento de coordenação da cadeia farmacêutica desverticalizada”²³ de responsabilidade da pesquisadora Claudia Maria Alves de Souza de Oliveira Dias, aluna de doutorado do Programa de Engenharia de Produção/ COPPE/UFRJ.

O objetivo central dessa pesquisa pode ser sintetizado pelo estudo da abordagem *Quality by Design* e seu papel como instrumento de coordenação da cadeia produtiva farmacêutica visando entender se e como esse artefato propicia ganhos reais na indústria em sua atual configuração desverticalizada.

Eu, _____, documento de identidade/matricula número _____, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar dessa pesquisa, na qualidade de entrevistado e autorizo a divulgação da transcrição do respectivo conteúdo em documentos que tenham por finalidade contribuir para a etapa empírica do trabalho de doutorado da aluna.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 2016.

Assinatura do Entrevistado

²³ Título inicial do trabalho.

ANEXO I: O ADVENTO BRASILEIRO DAS PDPS - PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO

No modelo global da indústria farmacêutica atual, LUCCHESE (2003) e SOUZA (2007) questionam se a lógica da regulação tem-se direcionado, principalmente, no sentido de assegurar o livre comércio entre os blocos econômicos regionais, tangenciando a questão fundamental para a vigilância sanitária: como os países tecnologicamente dependentes da *Big Pharma* (países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento) responderão às necessidades de medicamentos de qualidade, seguros, eficazes, tendo em conta o quadro das doenças prevalentes nas suas populações? Como responder, por exemplo, às necessidades de tratamento das várias endemias, relacionadas às doenças tropicais, também chamadas “doenças negligenciadas” (onde opções de tratamento são inexistentes ou inadequadas), que afetam as populações dos países pobres, e a falta de interesse das indústrias farmacêuticas, em investir em pesquisa para o tratamento dessas doenças? A resposta a esses questionamentos pode estar contida no projeto das PDPs.

Entendendo a cooperação estabelecida por parcerias como um acelerador do fortalecimento da indústria nacional farmacêutica e de medicamentos, o Ministério da Saúde (MS) lançou as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo, inicialmente através da Portaria nº 837/2012. Essas colaborações tripartites têm como uma das diretrizes o foco em inovação e no crescimento produtivo do parque industrial brasileiro.

Mais notadamente na última década, no Brasil, a redução progressiva da desigualdade, a melhoria substancial da pobreza e a expansão da classe média, com consequente aumento da renda, aliados ao crescimento populacional, transição demográfica com envelhecimento da população e avanços tecnológicos na área da saúde acabaram por implicar em explosão da demanda na saúde. Foi detectado um descompasso entre a tendência do mercado e a capacidade de produção e inovação nos setores mais dinâmicos (MOYSÉS JÚNIOR, 2012). Essa demanda emergente se manifestou como um desafio ao pleno atendimento do Art. 196 da Constituição Federal, que declara: “A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem (...) ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para a sua promoção, proteção e recuperação.” O enfrentamento da defasagem tecnológica dos setores público e privado nacionais e o mercado oligopolizado de medicamentos são desafios que têm levado o Estado brasileiro a adotar distintas estratégias de superação.

Uma dessas estratégias, lançada em fevereiro de 2007, foi o Programa de Aceleração do Crescimento (PAC) Saúde, o Mais Saúde: Direito de Todos 2008/2011,

que indicava uma reorientação da política de saúde, com vista a potencializar ações voltadas à melhoria das condições de saúde e da qualidade de vida da população, e ainda contribuir com a aceleração do crescimento econômico do país. A inclusão do Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS) como eixo desse Programa deveu-se à necessidade de fortalecer o setor produtivo da saúde, tornando-o menos vulnerável ou dependente do mercado externo. O CEIS projetava o desenvolvimento da base produtiva articulada com as necessidades de saúde, vinculando a lógica econômica com a lógica sanitária. Com esse intento, as lacunas de saúde pública deveriam ser preenchidas pela pesquisa básica e aplicada orientadas para a política nacional de saúde a partir do bem-estar social, gerando inovação com potencial de transformação em produto (Gadelha, 2003; MS, 2008). O recorte de indústrias de base química e biotecnológica (medicamentos, fármacos, vacinas, hemoderivados e reagentes para diagnóstico) e de indústrias de base mecânica, eletrônica e de materiais (equipamentos mecânicos, eletrônicos, próteses, órteses e materiais) são setores industriais que protagonizam complementariedade e conectividade e formam o ecossistema do CEIS. Os serviços de saúde (hospitais, ambulatoriais e serviços de diagnóstico) são clientes desses setores industriais, que fornecem suprimentos como insumos, produtos e serviços (REZENDE, 2013).

O CEIS é uma área estratégica da Política Industrial do País, conforme o Plano Brasil Maior (PBM), instituído pelo Decreto nº 7.540, de 2 de agosto de 2011. O PBM é a política industrial, tecnológica e de comércio exterior do governo federal, reúne um conjunto articulado de medidas de apoio à competitividade do setor produtivo brasileiro e como tal, propõe a adoção de diretrizes e iniciativas que permitam o fortalecimento da indústria nacional com o aumento de capacidade produtiva, inovadora e a competitividade internacional, com a conseqüente ampliação do mercado interno e externo dos insumos da saúde (MS, 2012; MDIC, 2015).

A Portaria Nº 506, de 21 de março de 2012 criou o Programa para o Desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde (PROCIS). O documento descreve que o Ministério da Saúde definiu como estratégia prioritária o desenvolvimento do CEIS, configurado como um conjunto das atividades econômicas, públicas e privadas, voltado não só para a racionalização orçamentária da área da saúde, mas também para a concretização do direito fundamental de acesso à saúde e dos objetivos fundamentais da República.

O PROCIS, com o intuito de fortalecer os produtores públicos e a infraestrutura de produção e inovação em saúde do setor público, tem um papel relevante nas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs). Estas parcerias envolvem a

cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS (Sistema Único de Saúde) ; as parcerias firmadas entre o Ministério da Saúde, produtores públicos e empresas privadas, têm por objetivo o fortalecimento dos produtores públicos e a ampliação de seu papel de regulação de mercado, o estímulo da produção local de produtos de alto custo ou de grande impacto sanitário e social e do desenvolvimento de tecnologias estratégicas, como também a ampliação do acesso da população aos insumos para a saúde (MS, 2012 e 2014)

A Portaria Nº 2.531, de 12 de novembro de 2014 *“redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS e o estabelecimento das PDPs e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação”* (MS, 2014).

O art. 3º enumera os objetivos das PDP:

I ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS;

II reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazos, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde;

III racionalizar o poder de compra do Estado, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no País de produtos estratégicos;

IV proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais;

V fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do CEIS e para torna-las competitivas e capacitadas;

VI promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS;

VII buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade produtiva

e de inovação do País, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde; e

VIII estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no País e do seu papel estratégico para o SUS.

Sendo os princípios da economicidade e vantajosidade *drivers* importantes das parcerias e avaliados pelo Ministério da Saúde durante o processo; os preços propostos dos produtos obtidos deverão ser compatíveis com os praticados pelo SUS e deverão seguir em escala decrescente de valores, ao longo da vigência da PDP (MS, 2014). Tais medidas implicam em uma economia de divisas, reduzindo a dependência do mercado internacional, disponibilizando um medicamento estratégico e de alto valor agregado no mercado nacional.

As encomendas tecnológicas vinculadas às demandas de produtos estratégicos e objetos das PDPs pertencem aos seguintes grupos: fármacos, medicamentos, adjuvantes, hemoderivados e hemocomponentes, vacinas, soros; produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana, animal ou recombinante, produtos para a saúde, tais como equipamentos e materiais de uso em saúde, produtos para diagnóstico de uso *in vitro* e *software* embarcado no dispositivo médico ou utilizado na transmissão de dados em saúde, na recuperação, reconstrução e processamento de sinais e imagens ou na comunicação entre dispositivos (MS, 2014).

Os atores do processo das PDPs deverão ter portabilidade tecnológica ou seja, capacidade técnica e gerencial de transferência de determinada tecnologia pela entidade privada ou instituição pública que a detém para outra instituição pública. As instituições públicas, individual ou conjuntamente a outras instituições públicas devem apresentar capacidade de absorção tecnológica e inovação e as entidades privadas, individual ou conjuntamente a outras entidades privadas devem ter dinamicidade no processo de transferência de tecnologia (MS, 2014).

Essas entidades representam distintos papéis nestas parcerias, mas existe um modelo básico de atuação (FIGURA 51):

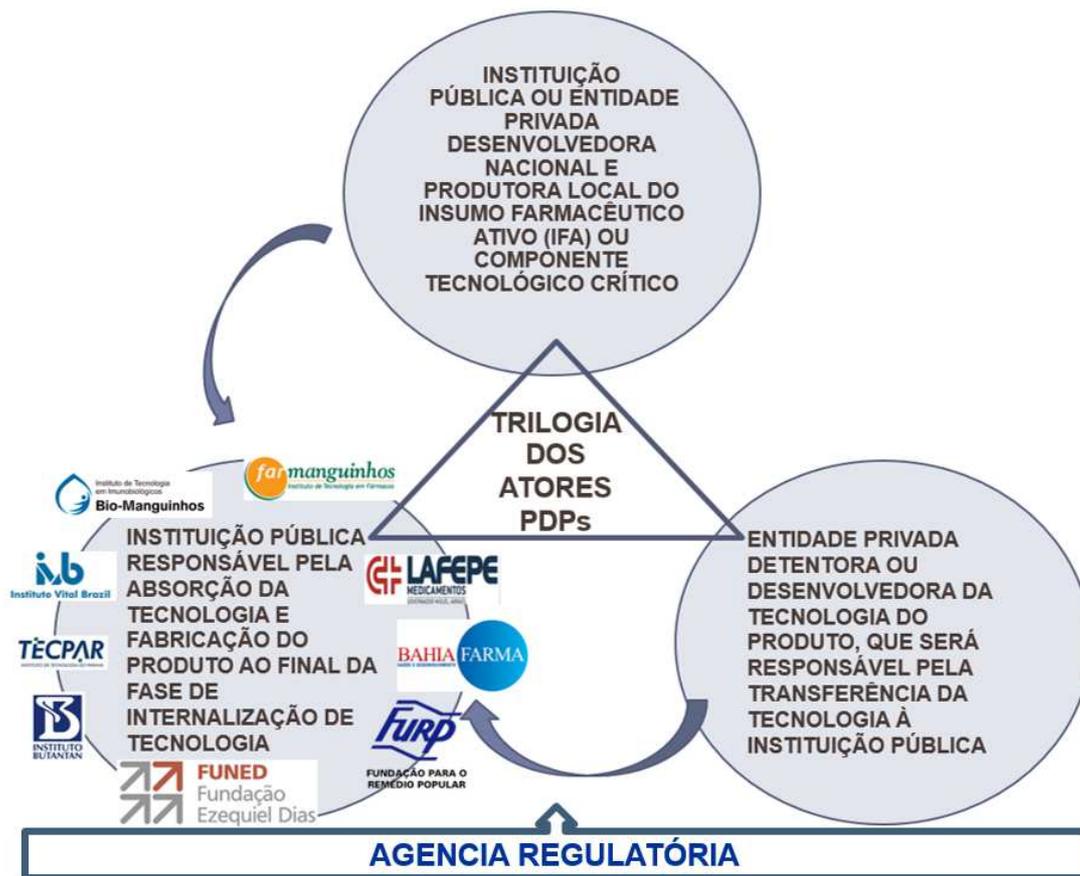


FIGURA 51: SUPORTE REGULATÓRIO E A TRILOGIA DOS ATORES DAS PDPs
FONTE: ADAPTADO REZENDE, 2013; MS, 2014

Os laboratórios públicos desempenham um papel significativo no balanceamento dos preços de medicamentos no mercado nacional, além de protagonizar a produção de medicamentos para doenças negligenciadas, despojados de interesse pelas grandes indústrias pela baixa atratividade lucrativa. Esses atores atuam com forte sustentação de questões emergenciais e de saúde pública como epidemias, guerras, acidentes naturais, desabastecimento no mercado mundial e elevado custo de medicamentos do mercado mundial e se destacam no fornecimento de medicamentos para programas estratégicos do Ministério da Saúde como, por exemplo, o Programa DST/Aids e o Programa Nacional de Imunização (PNI) (REZENDE, 2013).

Com relação ao registro sanitário do produto resultante da PDP, a RESOLUÇÃO RDC Nº 50, DE 13 DE SETEMBRO DE 2012 da ANVISA dispõe sobre os procedimentos no âmbito para registro de produtos em processo de desenvolvimento ou de transferência de tecnologias objetos de PDP, onde o registro sanitário do produto, objeto da PDP será concedido pela ANVISA em nome dos participantes da PDP. As questões sanitárias estão apontadas como critérios de desempate em caso do número de propostas de projetos de PDP aprovadas para o mesmo produto for superior ao número

de propostas cabíveis. Nesse caso as três partes envolvidas (instituição pública, parceiro privado produtor do produto e o parceiro privado produtor do insumo farmacêutico ativo/IFA ou componente tecnológico crítico) deverão apresentar Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido para a linha de produção do produto objeto de PDP ou relatório de inspeções sanitárias com a comprovação de condições de fabricação (MS, 2014).

No caso das PDPs, onde a IFA será produzida e disponibilizada para a etapa de formulação em outro site, é preciso garantir o armazenamento, transporte, *holding time* e estabilidade, identificação, potência ou atividade biológica e atendimento a todas as especificações descritas no acordo, com consequências claras caso o contratado não se cumpra. Procedimentos de desembaraço aduaneiro envolvendo medicamentos, altamente burocráticos, também acontecem com práticas diversificadas, por vezes comprometendo a qualidade do medicamento sob retenção temporária, que pode demandar cuidados restritivos de validade, exposição à luz ou temperatura, enquanto aguarda sua liberação. São inúmeras possibilidades de desvios de qualidade e ocorrência do risco sanitário, que devem ser conhecidos e previstos, para garantir que não ocorram.

A Anvisa instituiu Comitês Técnicos Regulatórios (CTR), para cada Laboratório Oficial com o objetivo de acompanhar as atividades relativas ao desenvolvimento, produção, registro e pós-registro de medicamentos originários das PDPs aprovadas pelo Ministério da Saúde. As portarias preveem a proposição de cronogramas de acompanhamento dos marcos estabelecidos pelos parceiros, com prazos do desenvolvimento e absorção tecnológica, incluindo-se as etapas regulatórias, logo os parceiros devem perseguir e se estruturar para fazer certo da primeira vez, uma máxima da gestão de qualidade que faz todo sentido nesse esforço nacional.

ANEXO II: AGENTES E ENTIDADES DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Além das agências regulatórias propriamente ditas, existem entidades conformadas por atores da indústria, associações, área técnica e regulatória, com intuito de fortalecer o segmento, unificando padrões e regulação locais em globais. Entre as entidades regulatórias e agentes relacionados, de proeminência deste mercado, é possível destacar:

1) *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA*

Em 1937, o elixir de sulfanilamida, que continha em sua fórmula um componente tóxico, o dietilenoglicol, causou 107 óbitos, muitos dos quais em crianças. No ano seguinte, o Congresso aprovou a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, que exigia que novas drogas comprovassem sua segurança antes que chegassem ao mercado (*FDA, 2006*). Foi o marco inicial do novo sistema de regulação de medicamentos. A lei também exigia que os limites de segurança para matéria potencialmente venenosa fossem definidos quando seu uso fosse inevitável e estabelece inspeções nas fábricas.

Em 1941, cerca de trezentas mortes e injúrias foram resultantes da utilização de comprimidos sulfatiazol, um antibiótico que estava contaminado com o sedativo fenobarbital. Como resposta ao trágico acontecimento, o *FDA* fortalece suas ações e começa a introduzir mudanças drásticas na fabricação e controle de qualidade, que se tornam o embrião das boas práticas de fabricação.

Cerca de vinte anos depois, em 1962, o consumo da talidomida por um grupo de risco que não havia sido considerado, as gestantes, teve severos eventos adversos, com repercussão da opinião pública. Todo esse clamor implicou na criação da Emenda Kefauver-Harris, que estabelecia que os produtores deveriam comprovar a ação do produto antes de iniciar as vendas.

Esses marcos acompanham a linha do tempo do *FDA*, conformando sua atuação até os dias atuais. Esses eventos adversos graves ocorridos foram se traduzindo em maior rigor legal, maior aparelhamento técnico científico dos agentes, diretrizes regulatórias das boas práticas.

A pré-história do *FDA* se inicia em 1820, quando onze médicos se reuniram para criar a farmacopeia americana, com o primeiro registro de drogas padronizadas. Em 1930, a agência é nomeada *Food and Drug Administration (FDA, 2006)*.

O *FDA* é uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos Americano e sua estrutura organizacional é composta do Gabinete do Comissário e quatro diretorias que supervisionam as funções fundamentais da instituição: Produtos

Médicos e de Tabaco, Alimentos, Operações Políticas e Regulatórias Globais e Operação. É responsável por proteger a saúde pública, ao garantir a segurança, eficácia, segurança e disponibilidade dos medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação, por meio de atividades regulatórias com base científica e dessa forma respondendo às ameaças emergentes à saúde pública. A agência atua também no o avanço da saúde pública, contribuindo para a velocidade inovações e do acesso e ajudando o público usuário a obter a informações precisas sobre medicamentos e alimentos para manter e melhorar a sua saúde, garantindo a segurança do abastecimento. Regula a fabricação, comercialização e distribuição de produtos de tabaco para proteger a saúde pública e para reduzir o uso do tabaco por menores.

O Gabinete de Assuntos Regulatórios do *FDA* tem como visão “Todos os alimentos são seguros; todos os produtos médicos são seguros e eficazes; e a saúde pública é avançada e protegida”. Sua missão é “Proteger os consumidores e melhorar a saúde pública, maximizando a conformidade dos produtos regulamentados pelo *FDA* e minimizar os riscos associados a esses produtos”. Sua política de qualidade se declara comprometida com a qualidade e melhoria contínua, com ações dedicadas a atender de forma eficaz às necessidades dos clientes.

A estrutura organizacional do *FDA* encontra-se na FIGURA 52:

Unwound *SD* 2/25/16
 Approved by the FDA Reorganization Coordinator and Principal
 Delegation Control Officer

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

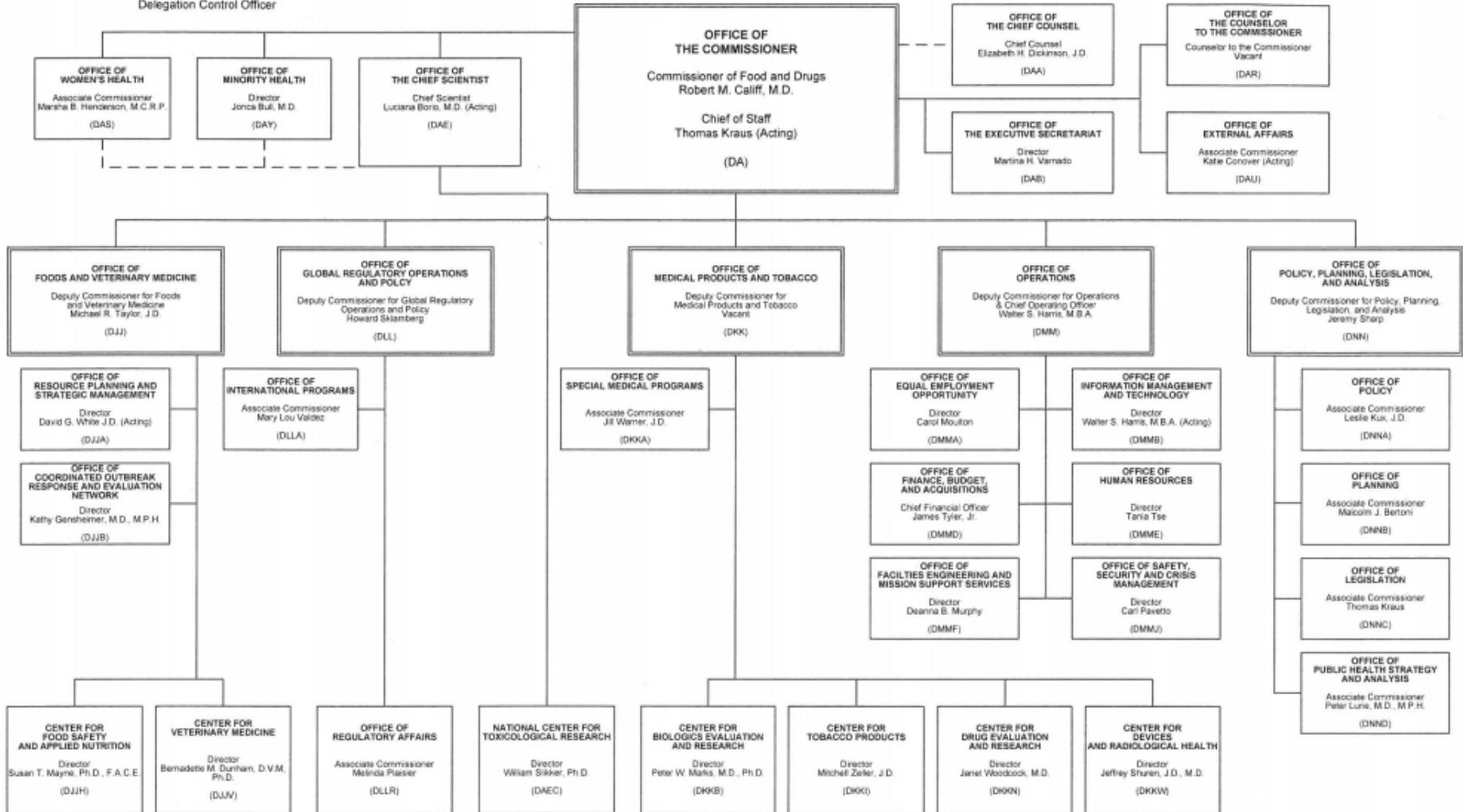


FIGURA 52: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL FDA

Fonte: <http://www.FDA.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm393155.htm>

2) AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS - *EMA*

A Agência Europeia de Medicamentos (*EMA*) é órgão da União Europeia (*UE*) responsável pela coordenação dos recursos científicos existentes disponibilizados pelos Estados-Membros para a avaliação, supervisão e farmacovigilância dos medicamentos. É uma agência descentralizada, independente, localizada em Londres, responsável pela avaliação científica dos medicamentos desenvolvidos por empresas farmacêuticas para uso na *UE* e começou a operar em 1995. À Agência são encaminhadas as solicitações de autorização de comercialização de medicamentos humanos e veterinários na *UE*, que uma vez concedida possibilita a introdução do novo produto na *UE*. Entre seus princípios de orientação, encontram-se: o forte compromisso com a saúde pública e animal, apoio à pesquisa e inovação para estimular o desenvolvimento de melhores medicamentos, aderência aos altos padrões de integridade profissional e pessoal, comunicação transparente com todos parceiros, agentes e colegas, promoção do bem-estar, motivação e desenvolvimento profissional contínuo. Suas atividades podem ser destacadas pelas recomendações de base científica sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, e questões gerais relevantes para a saúde pública e animal, procedimentos transparentes de avaliação para ajudar a trazer novos medicamentos para o mercado por meio de uma concessão de comercialização única em toda a *UE*, supervisão contínua da qualidade, segurança e eficácia de medicamentos autorizados para assegurar que seus benefícios superam os seus riscos, recomendação de limites de segurança para resíduos de medicamentos veterinários utilizados na produção de alimentos de animais, para o estabelecimento de limites máximos de resíduos por parte da Comissão Europeia (*EMA*, 2015). A estrutura organizacional do *EMA* está ilustrada na FIGURA 53:

Os guias editados pelo *FDA* e *EMA* são referências para as agências globais e locais, as boas práticas de fabricação brasileiras são fortemente baseadas em suas recomendações.

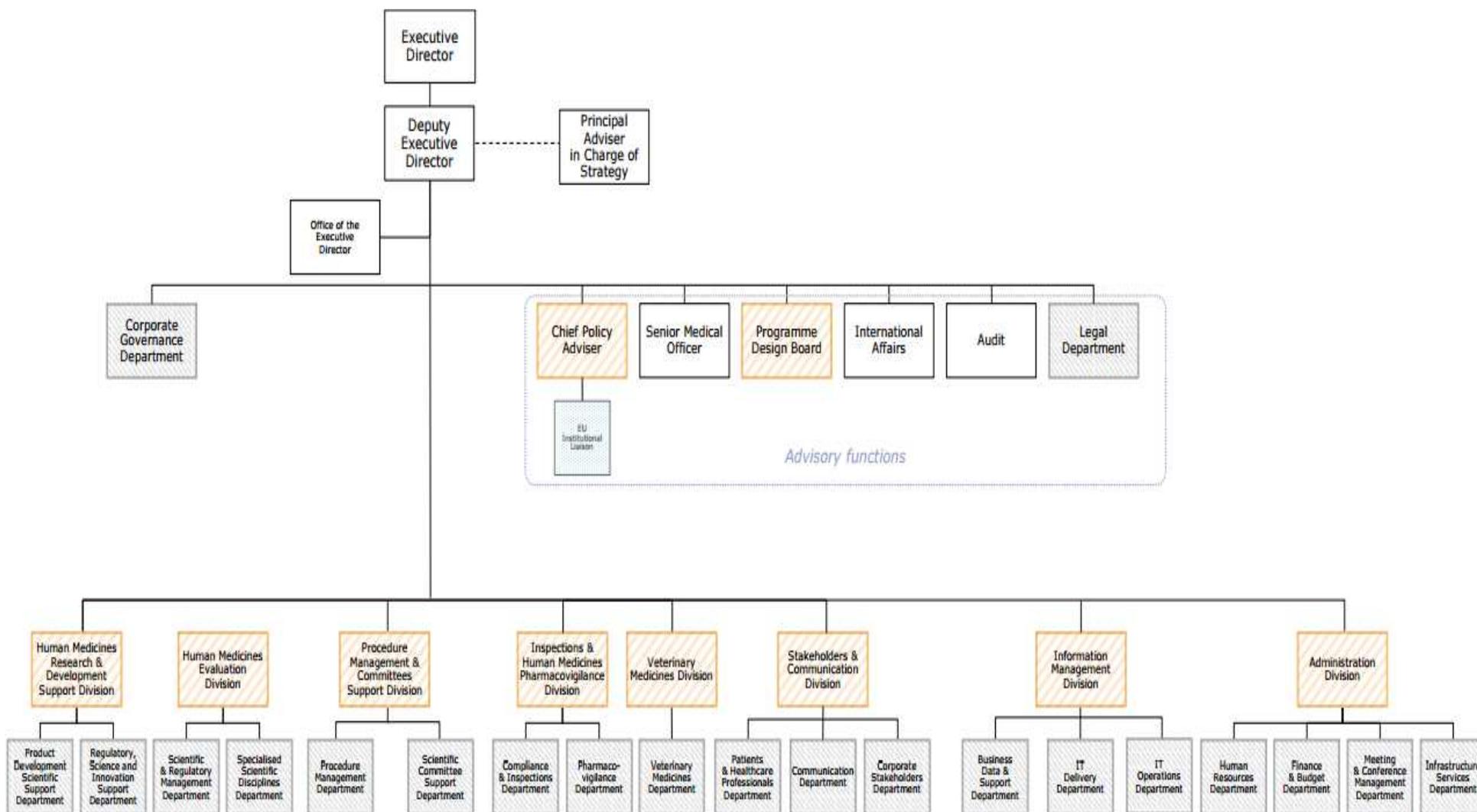


FIGURA 53: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL EMA

Fonte: EMA home page (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017948.pdf)

3) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA - ANVISA

No Brasil, a Constituição Federal de 1988 e a Lei Orgânica da Saúde (Lei nº 8.080/90) sagram a saúde como direito de todos e dever do Estado, que deve exercê-lo por meio da formulação e da execução de políticas econômicas e sociais que mirem à redução de riscos de doenças e de outros agravos. Adicionalmente, o Estado deve estabelecer as condições que garantam o acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para a promoção, a proteção e a recuperação da saúde. A saúde é então entendida como conceito associado à qualidade de vida do indivíduo e a seu bem-estar, tanto físico quanto mental e social, tendo como fatores determinantes e condicionantes a alimentação, o meio ambiente, a moradia, o saneamento básico e o trabalho, entre outros.

Na segunda metade da década de 1990 e no início da seguinte, estabeleceram-se as primeiras agências reguladoras brasileiras de iniciativa da União, como a Agência Nacional de Energia Elétrica (Aneel/1996), Agência Nacional de Telecomunicações (Anatel/ 1997), Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Combustíveis (ANP/ 1997), entre outras. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Anvisa enquadra-se no desenho institucional proposto para as agências reguladoras. É uma autarquia especial, com maior agilidade e flexibilidade administrativa. Essa proposta de autonomia reforçada fundamenta-se na possibilidade de redução dos riscos de interferência política no processo de regulação, bem como na predominância de critérios técnicos de decisão. O objetivo é atribuir estabilidade e previsibilidade ao processo regulatório. A criação da Anvisa, em 1999, marcou a introdução da regulação em saúde sob a forma de agências. O contexto foi totalmente favorável, pois àquela época estava na mídia a discussão da onda de falsificação de medicamentos, como o anticoncepcional de uso oral de farinha, que teve como consequências gravidez indesejada e acordos financeiros. Primeiramente projetado para incluir apenas a regulação de alimentos e medicamentos, nos moldes do *FDA*, o escopo inicial foi ampliado para incorporar a regulação de produtos e serviços de interesse da saúde (ANVISA, 2006 e 2015a).

A Anvisa é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados, de serviços de saúde e de produtos (medicamentos, cosméticos, saneantes, alimentos, derivados do tabaco, produtos médicos, sangue e hemoderivados, entre outros). Controla também os ambientes, os processos, os insumos e as tecnologias a eles relacionados e realiza o monitoramento de preços de medicamentos. Também dá anuência prévia no processo de concessão de patentes de produtos e processos farmacêuticos pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(INPI) e faz a fiscalização da propaganda de produtos sujeitos ao regime de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2006).

Em 2015, o Diretor da Autorização e Registros Sanitário, Renato Alencar Porto, fez uma apresentação no SINDUSFARMA, intitulada “Reestruturação do ICH e Anvisa Brasil se tornará Membro?” (PORTO, 2015) onde fazia considerações sobre a potencial participação da ANVISA como membro do Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para o Registro de Fármacos para Uso Humano (ICH). A avaliação da participação da ANVISA considerava algumas etapas como:

- 1 Participação da ANVISA no processo de discussão e reforma do ICH;
1. Avaliação da ANVISA quanto a viabilidade de se tornar membro do ICH;
2. Avaliação do Setor Produtivo quanto aos impactos para as empresas no caso do Brasil se tornar membro do ICH; e
3. Discussão da Anvisa com demais órgãos brasileiros.

O objetivo final dessa avaliação seria ter um diagnóstico feito por parte do setor produtivo e um por parte da própria ANVISA quanto a participação do Brasil no ICH e a partir dessas informações traçar uma estratégia para os próximos “passos” de negociação que a ANVISA realizará no âmbito do ICH²⁴.

A estrutura organizacional do Anvisa está representada na FIGURA 54.

²⁴ Em 9 de novembro de 2016, em Osaka, no Japão, a Anvisa foi aceita como novo membro do ICH. A decisão foi tomada, após recomendação positiva do comitê gestor, que reconheceu que a Agência cumpre satisfatoriamente os requisitos estabelecidos para se tornar membro (Fonte: <https://portal.bio.fiocruz.br/acontece/conteudos/noticias/anvisa-e-novo-membro-do-ich>, em 12/12/16).

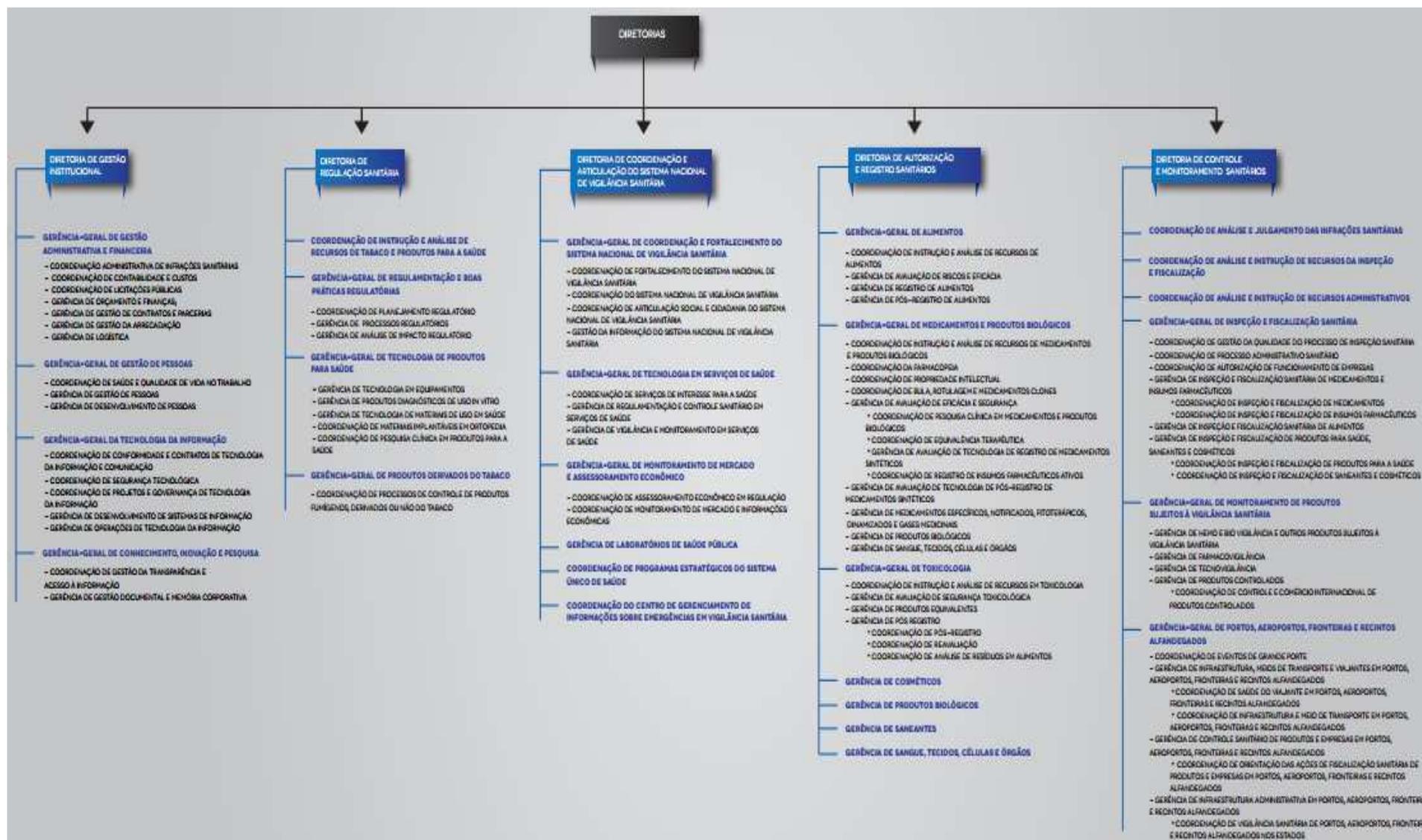


FIGURA 54: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL ANVISA
 Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/0/Organograma/77b0e5e6-ba28-45f4-b751-cf6c34a57c0d>

4) CONFERÊNCIA INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA O REGISTRO DE FÁRMACOS PARA USO HUMANO (ICH)

O ICH teve início como uma iniciativa conjunta dos elos constituintes (indústria e autoridades regulatórias), com o propósito de tornar o desenvolvimento do setor farmacêutico, bem como os processos de registro, mais eficientes, com melhor custo efetividade e tendo em conta os interesses da saúde pública, por meio da proposição da harmonização dos regulamentos técnicos sanitários, padronizando e unificando as diferentes abordagens de diretrizes legais em guias agregados, com vistas ao mercado global.

Os eventos adversos graves e óbitos decorrentes do desconhecimento do mecanismo de ação de medicamentos e de más práticas produtivas induziram entre 1960 e 1970 um aumento rápido nas leis, regulamentos e diretrizes para elaboração de relatórios e avaliação dos dados sobre a segurança, qualidade e eficácia de novos medicamentos. A indústria, naquele momento, estava se tornando mais internacional e buscando novos mercados globais, no entanto, a divergência de requisitos técnicos de país para país era tal que a indústria considerou necessário duplicar muitos procedimentos de testes demorados e caros, a fim de comercializar novos produtos, internacionalmente.

A constatação de que era importante ter uma avaliação independente dos medicamentos antes de serem autorizados no mercado foi atingida em momentos diferentes em diferentes regiões.

A necessidade urgente de racionalizar e harmonizar regulamentos foi impulsionada por preocupações sobre o aumento dos custos dos cuidados de saúde, a escalada do custo de P&D e a necessidade de atender a expectativa do público que não pode esperar por novos tratamentos seguros e eficazes disponíveis para pacientes necessitados.

O desenvolvimento de um mercado único de produtos farmacêuticos no bloco unificado da comunidade europeia levou a harmonização legal e o sucesso alcançado na Europa demonstrou que a harmonização era viável. Ao mesmo tempo houve discussões bilaterais entre a Europa, o Japão e os EUA sobre possibilidades de harmonização. Foi, no entanto, na Conferência da OMS de Entidades Reguladoras de Drogas em Paris, em 1989, que o projeto de harmonização internacional conjunta da indústria foi gerado e o ICH foi concebido (ICH, 2015 - home page <http://www.ich.org/about/history.html>).

O nascimento do ICH teve lugar em 1990, com significativa contribuição no desenvolvimento de Diretrizes ICH tripartites para os temas segurança, qualidade e eficácia.

A harmonização regulatória oferece muitos benefícios para as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica com impacto benéfico na proteção da saúde pública (GAVA, 2005). Os principais benefícios incluem: prevenir a duplicação de ensaios clínicos em seres humanos e minimizar o uso de testes em animais, sem comprometer a segurança e eficácia; acelerar o processo de avaliação regulatória para novas aplicações de drogas; e reduzir os tempos e recursos de desenvolvimento para novas drogas.

As *guidelines* publicadas pela ICH são as diretrizes mais amplamente utilizadas no âmbito global, não possuem caráter obrigatório legal, mas são documentos vastamente recomendados pelas agências reguladoras internacionais e suas entidades filiadas devem buscar a adequação. Os guias ICH Q8 (desenvolvimento farmacêutico), Q9 (Gestão de Risco à qualidade) e o Q10 (Sistema da Qualidade) compõe um artefato teórico que visa estruturar uma forma eficaz de confrontar todos os desafios do setor farmacêutico: harmonizar como regulatório e regulados devem se organizar e convergir seus entendimentos para dar conta desse panorama vigente.

A FIGURA 55 ilustra a estrutura organizacional do ICH, no momento em revisão.

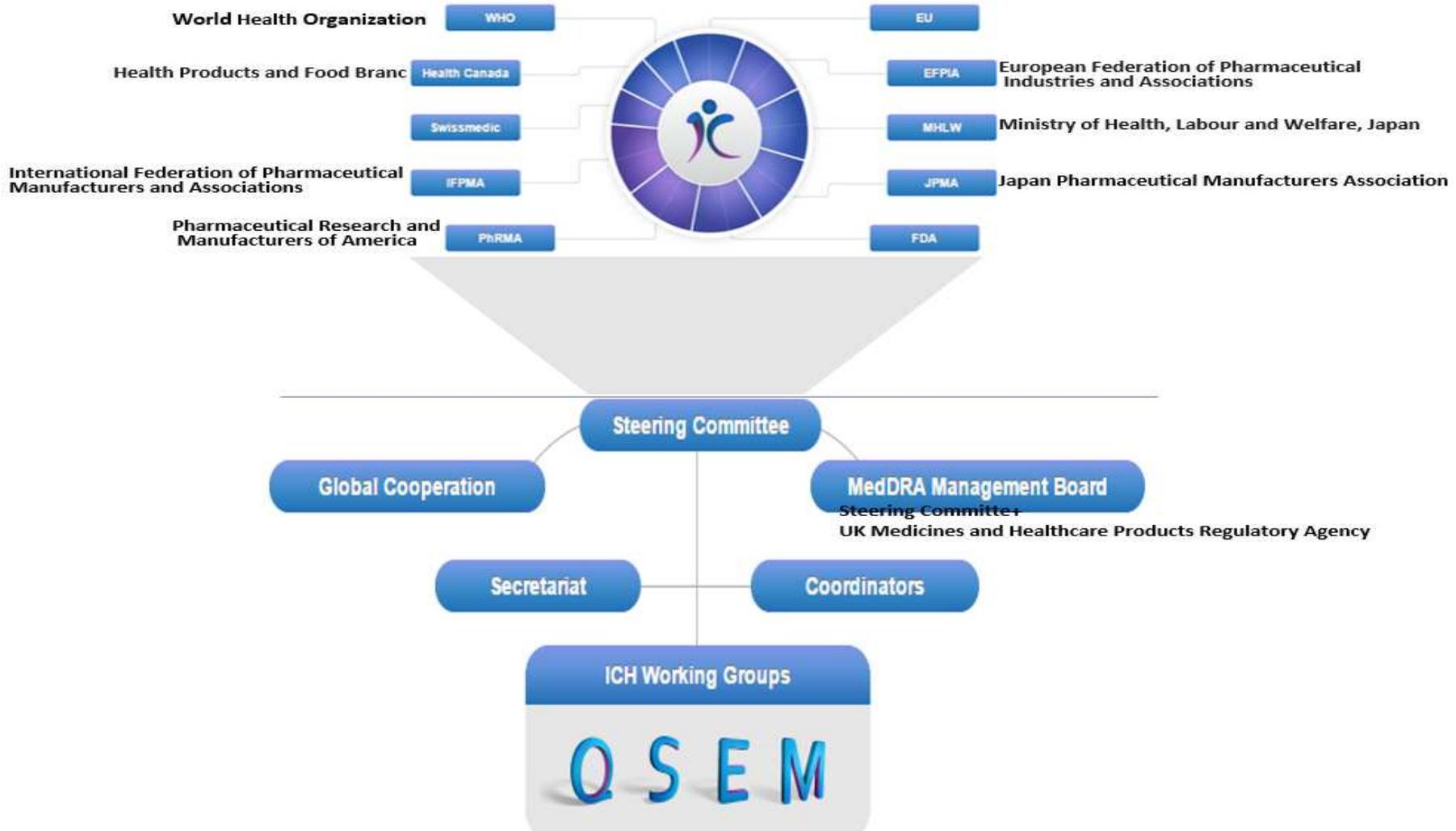


FIGURA 55: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DO ICH (EM REVISÃO)
 Fonte: <http://www.ich.org/about/organisation-of-ich.html>

5) ORGANIZAÇÃO INTERNACIONAL DE PADRONIZAÇÃO (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION- ISO)

Identifica-se a criação da Organização Internacional de Padronização (*International Organization for Standardization- ISO*) como um dos esforços preliminares no sentido de desenvolver normas que certificam produtos e serviços em várias organizações no mundo, oferecendo um modelo padrão para a implantação do Sistema de Gestão da Qualidade. A entidade foi criada a partir da união da *International Federation of the National Standardizing Associations (ISA)* e a *United Nations Standards Coordinating Committee (UNSCC)*. No Brasil, estas normas são compostas pela sigla NBR (Norma Brasileira) e são criadas e gerenciadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). (Fonte: <http://gestao-de-qualidade.info/normas-iso.html>).

A ABNT é o Foro Nacional de Normalização por reconhecimento da sociedade brasileira desde a sua fundação, em 28 de setembro de 1940, e confirmado pelo governo federal por meio de diversos instrumentos legais. Entidade privada e sem fins lucrativos, a ABNT é membro fundador da *International Organization for Standardization (Organização Internacional de Normalização - ISO)*, da *Comisión Panamericana de Normas Técnicas (Comissão Pan-Americana de Normas Técnicas - Copant)* e da *Asociación Mercosur de Normalización (Associação Mercosul de Normalização - AMN)*. Desde a sua fundação, é também membro da *International Electrotechnical Commission (Comissão Eletrotécnica Internacional - IEC)*

A ABNT é responsável pela publicação das Normas Brasileiras (ABNT NBR), elaboradas por seus Comitês Brasileiros (ABNT/CB), Organismos de Normalização Setorial (ABNT/ONS) e Comissões de Estudo Especiais (ABNT/CEE).

Desde 1950, a ABNT atua também na avaliação da conformidade e dispõe de programas para certificação de produtos, sistemas e rotulagem ambiental. Esta atividade está fundamentada em guias e princípios técnicos internacionalmente aceitos e alicerçada em uma estrutura técnica e de auditores multidisciplinares, garantindo credibilidade, ética e reconhecimento dos serviços prestados. Trabalhando em sintonia com governos e com a sociedade, a ABNT contribui para a implementação de políticas públicas, promove o desenvolvimento de mercados, a defesa dos consumidores e a segurança de todos os cidadãos (ABNT, 2015).

De uma forma geral, a norma brasileira (NBR) ISO 9001:2008 (Sistemas de Gestão da Qualidade – Requisitos) é utilizada para implantação de sistema de gestão da qualidade das empresas de diferentes setores. As organizações devem planejar e implementar processos necessários de monitoramento, medição, análise e melhoria

para demonstrar a conformidade com os requisitos do produto (entradas e saídas) e assegurar a conformidade e melhoria contínua da eficácia do sistema de qualidade. Os requisitos da (NBR) ISO 9001:2008 são o insumo da NBR ISO 19.011 **Diretrizes para auditoria de sistema de gestão** para orientação nos processos de auditoria. O escopo da nova versão da NBR ISO 19.011:2012 (publicada em março de 2012) foi ampliado da auditoria de sistemas de gestão da qualidade e meio ambiente para auditoria de sistemas de gestão de qualquer natureza e métodos de auditoria remota e conceito de risco foram introduzidos (ABNT, 2012 e MOREIRA, 2013).

A estrutura organizacional da ABNT está representada na FIGURA 56.

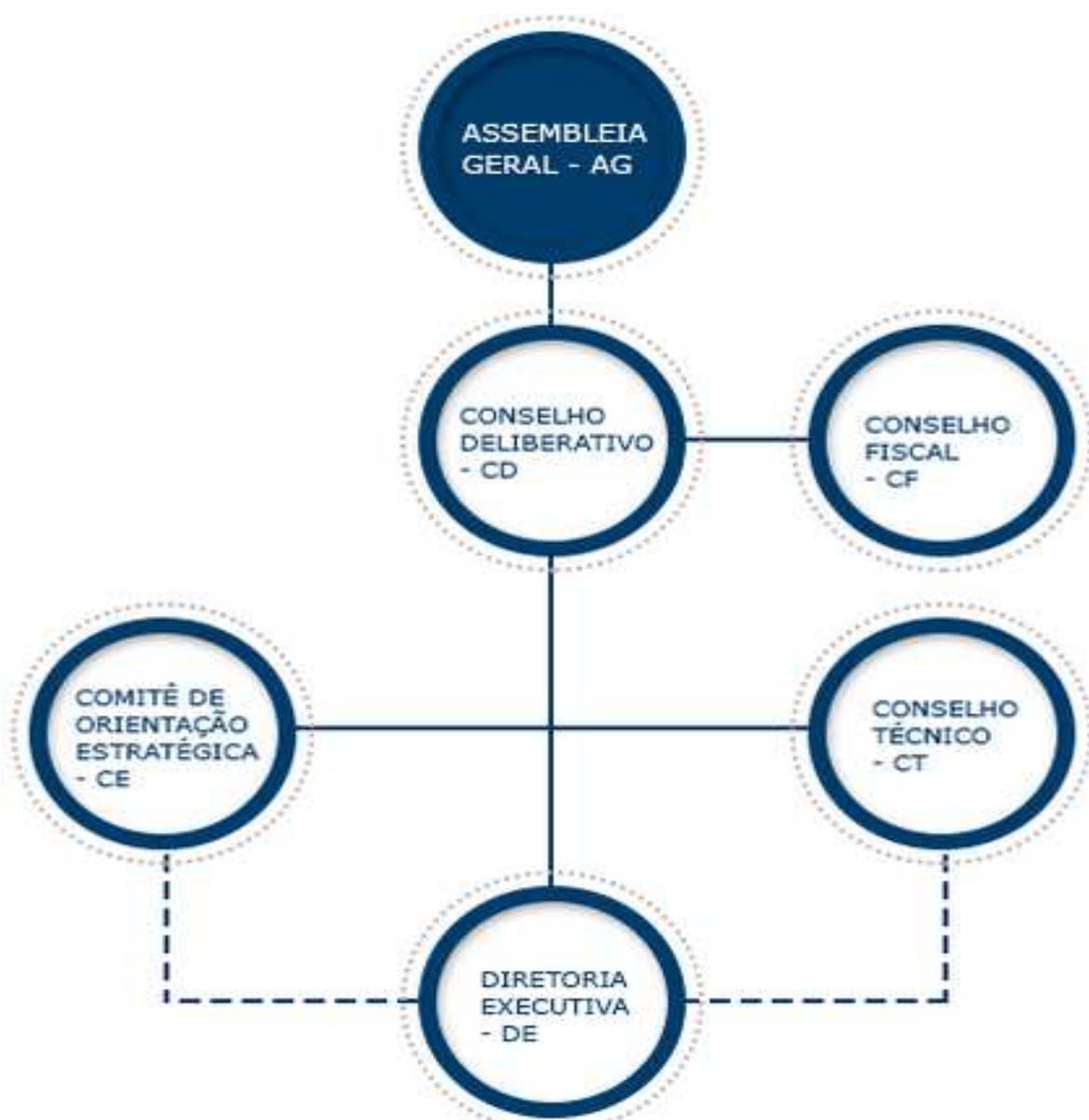


FIGURA 56: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL ABNT
FONTE: <http://www.abnt.org.br/abnt/estrutura>

6) ESQUEMA DE COOPERAÇÃO EM INSPEÇÃO FARMACÊUTICA
(PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME -
PIC/S)

O Esquema de Cooperação em Inspeção Farmacêutica (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme / *PIC/S*) foi criado em 1995 como uma extensão da Convenção de Inspeção Farmacêutica (*PIC*) de 1970. O *PIC/S* é um arranjo cooperativo informal entre autoridades regulatórias, no campo da BPF de medicamentos para uso humano ou veterinário. É aberto a qualquer autoridade que tenha um sistema de inspeção comparável às BPFs e compreende mais de 40 autoridades participantes, oriundos de diferentes localidades (Europa, África, América, Ásia e Austrália).

O *PIC / S* tem como objetivo harmonizar os procedimentos de inspeção em todo o mundo por meios do desenvolvimento de normas comuns em matéria de BPF e por proporcionar oportunidades de capacitação aos inspetores. Ele também visa facilitar a cooperação e o trabalho em rede entre as autoridades competentes, organizações regionais e internacionais, aumentando assim a confiança mútua. Sua estrutura organizacional ilustra a FIGURA 57.

PIC/S foi uma organização pioneira no campo das inspeções de BPF farmacêuticas e vem se adaptando com êxito a um ambiente em constante mudança proporcionada globalização. A instituição oferece uma série de benefício às autoridades participantes: treinamentos adaptados, *networking*, compartilhamento de informações, simpósios sobre harmonização, entre outros. Existem benefícios indiretos para a indústria quando a autoridade regulatória de seu país se torna membro do *PIC/S*, como redução da duplicação de inspeções, minimização de custos, exportação facilitada e ampliação do acesso ao mercado (*PIC/S*, 2016).

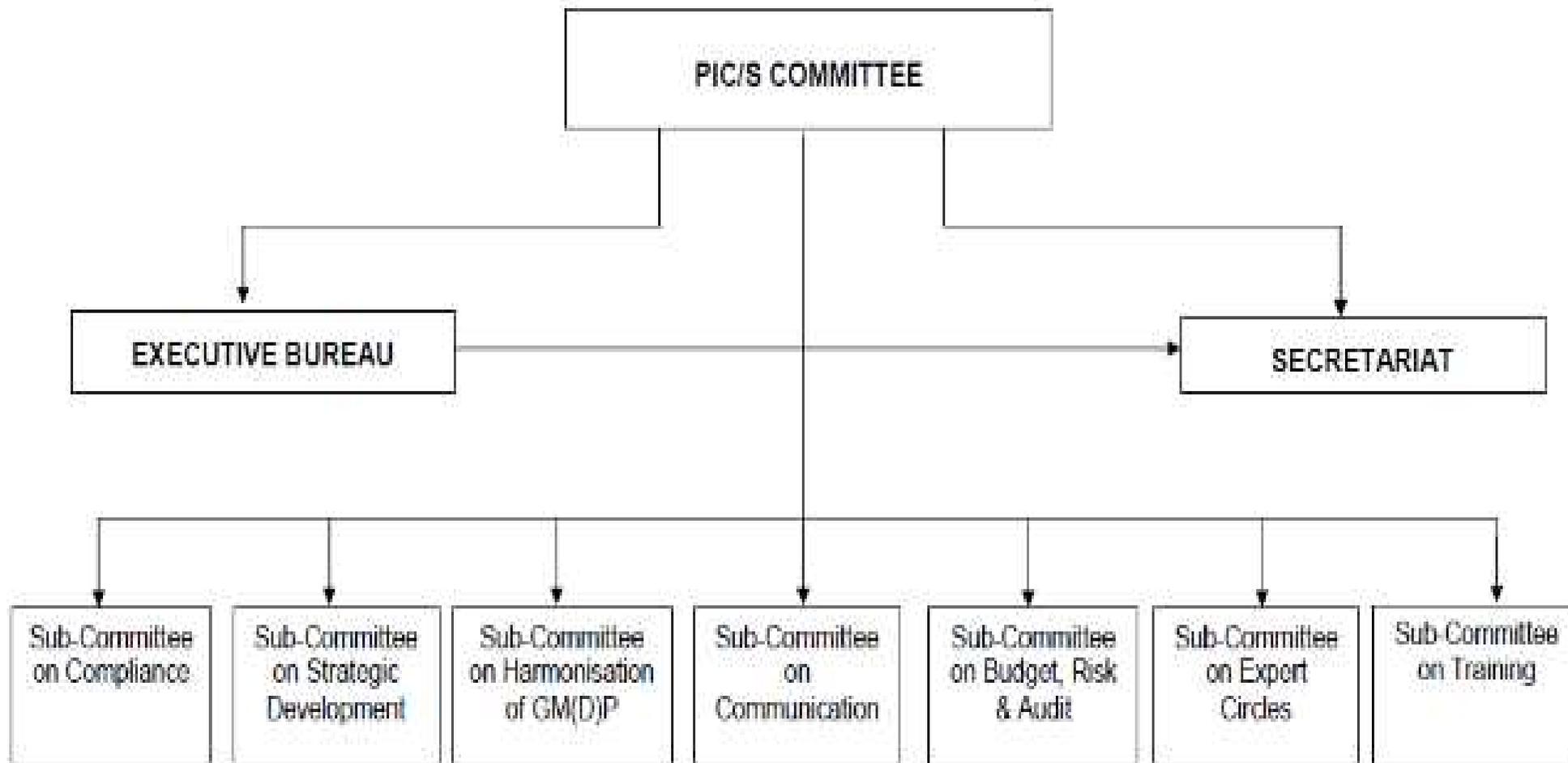


FIGURA 57: ESTRUTURA ORGANIZACIONAL PIC/S
FONTE: <https://www.picscheme.org/en/organisational-structure>