

VALÉRIA ANTUNES CORRÊA

**UMA PROPOSTA DE NÍVEIS DE MATURIDADE BASEADO NO TRL PARA
TECNOLOGIAS IMUNOBiolÓGICAS**

BELO HORIZONTE

2018

VALÉRIA ANTUNES CORRÊA

**UMA PROPOSTA DE NÍVEIS DE MATURIDADE BASEADO NO TRL PARA
TECNOLOGIAS IMUNOBIOLOGICAS**

Dissertação do Mestrado Profissional
em Inovação Biofarmacêutica e Propriedade
Intelectual da Universidade Federal de Minas
Gerais.

Orientador(a): Dr. Raoni Barros Bagno

Co-orientador(a): Dr. Luíz Guilherme
Dias Heneine

BELO HORIZONTE

2018

Ringrazio le persone che hanno inciso in modo profondo sul mio sviluppo emozionale: mia amata sorella, Vanessa e suo sposo e amico, Raimondo Violoni. Non ci sono parole per dire la mia gratitudine. Questo lavoro non sarebbe stato ideato e realizzato senza la vostra accoglienza e amicizia, e non sarebbe diventato realtà senza il vostro l'affettuoso e partecipativo supporto.

AGRADECIMENTOS

A vida requer cuidados diários para que possa germinar e crescer, florescer e frutificar. Igualmente, eu tive a imensa alegria de receber cuidados de pessoas especiais que dedicaram carinho, tempo, competências e atenção, cultivando minha vida para que pudesse colher esse plantio. A Primeira Pessoa a quem agradeço é o meu Senhor, Jesus Cristo, que a cada manhã, seu cuidado me fez “combater um bom combate” físico, financeiro e intelectual, lançando luz, recursos e entendimento sobre o tema estudado.

Agradeço minha Família, meu pai e irmãos, que em nome de minha mãe Carmen (*in memoriam*), me ensinou a ser uma pessoa determinada, de caráter e coragem.

Agradeço a todos os colegas da Funed pelo apoio e generosidade nas discussões em diversos estágios de nossos trabalhos, me socorrendo em todos os momentos de desespero quanto à formatação e correções diversas, em especial a minha amiga Karyne.

Agradeço meu orientador, Prof. Raoni Barros Bagno pela confiança e orientação em todos os momentos desta dissertação! Agradeço sua paciência indizível diante de tantas limitações minhas.

Agradeço meu co-orientador, professor, parceiro de projetos de pesquisa, Prof. Luiz Guilherme Dias Heneine, pela valiosa colaboração e eterna paciência.

Por fim, agradeço aos componentes da banca pela gentileza da participação, avaliando e pontuando este estudo.

DEFINIÇÕES

Aditivos: Substância adicionada aos medicamentos, produtos dietéticos, cosméticos, perfumes, produtos de higiene e similares, com a finalidade de impedir alterações, manter, conferir ou intensificar seu aroma, cor e sabor, modificar ou manter seu estado físico geral ou exercer qualquer ação exigida para a tecnologia de fabricação.

Adjuvantes: Substância adicionada com a finalidade de potencializar, de forma inespecífica a resposta imunológica a um antígeno.

Anticorpo: uma molécula produzida pelos animais, em resposta a um antígeno, o qual tem a propriedade peculiar de combinar-se especificamente com o antígeno que induziu sua formação.

Antígeno: uma molécula que induz a formação do anticorpo.

Área limpa: Área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas e contaminação microbiana.

Biofármaco: Medicamento biológico ou biofármaco são produzidos ou extraídos de seres vivos por meio de processos biotecnológicos. São, em geral, proteínas, moléculas grandes, de alta complexidade e fundamentalmente muito diferentes das moléculas sintéticas, muito menores e mais simples.

Boas Práticas Clínicas (BPC): Conjunto de princípios e regras aplicados a estudos clínicos que compreende o desenho, conduta, monitoramento, terminação, auditoria, análise, relatório e documentação dos estudos, na qual se assegura que os estudos são cientificamente e eticamente idôneos e que as propriedades clínicas do produto sob investigação estão apropriadamente documentadas.

Boas Práticas de Fabricação (BPF): Conjunto de princípios e regras, parte da Garantia da qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido no ato de registro destes junto ao órgão federal de vigilância sanitária. As Boas Práticas de Fabricação objetivam primariamente a eliminação ou diminuição de riscos inerentes a qualquer produção

farmacêutica, como contaminação cruzada (em particular de contaminantes inesperados) ou mistura de produtos causados pela rotulagem equivocada de recipientes.

Boas Práticas de Laboratório (BPL): Conjunto de princípios e regras concernentes ao processo organizacional e condições sob as quais estudos de segurança não clínicos e ambientais são planejados, executados, monitorados, registrados, arquivados reportados de forma a assegurar a qualidade, consistência e integridade dos estudos, relatório de conclusões confirmáveis e a rastreabilidade dos dados.

Carga de doença: Diferença entre o estado “real” de saúde da população comparado com uma população de referência.

Controle de Qualidade- Conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade de cada lote de produtos, objetivando verificar se satisfazem as especificações e normas de atividade, pureza, eficácia e segurança.

Controle em Processo- Verificações realizadas durante a produção, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também deve ser considerado parte integrante do controle em processo.

Estabilidade: É a capacidade de um produto manter inalteráveis suas propriedades e seu desempenho durante um tempo definido, de acordo com as condições previamente estabelecidas, relacionadas a sua identidade, concentração ou potência, qualidade, pureza e aparência física.

Estudos Clínicos: Qualquer pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

Estudos pré-clínicos: Todos aqueles estudos realizados no desenvolvimento de um medicamento que se efetuam "*in vitro*" ou em animais de experimentação, com a finalidade de obtenção de informações prévias necessárias aos estudos em seres humanos.

Fármaco: Conhecido como princípio ativo ou base medicamentosa, e a substância que produz o efeito terapêutico desejado.

Garantia da Qualidade: É um conceito amplo que cobre todos os assuntos que individualmente ou coletivamente, direta ou indiretamente influenciam a qualidade de um produto. É a totalidade de ações tomadas com o objetivo de garantir que os produtos ou insumos farmacêuticos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos e que possam ser utilizados para os fins propostos, portanto, a garantia da qualidade incorpora as BPF e outros fatores como o desenho e desenvolvimento do produto.

Medicamento genérico: é produzido após a expiração da proteção patentária ou outros direitos de exclusividade, independente de autorização da indústria farmacêutica proprietária do medicamento referência. Os genéricos são comercializados com o nome da substância ativa e passam obrigatoriamente por testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência.

Medicamento Referência ou Inovador: São medicamentos cuja eficiência, segurança e qualidade foram patenteadas, e há exclusividade sobre a comercialização da fórmula durante um determinado período. Medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal Medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos

Potência: Atividade terapêutica do produto farmacêutico conforme indicada por ensaios de laboratório, ou por dados clínicos desenvolvidos e controlados adequadamente.

Procedimento Operacional Padronizado (POP) - Procedimentos escritos de forma objetiva e padronizada, que dão instruções detalhadas para a realização de operações específicas na produção e controle de produtos farmacêuticos e outras atividades de natureza geral como, por exemplo, a manutenção e higienização das instalações, dos equipamentos e dos utensílios, o controle de águas purificadas e de abastecimento, o controle integrado de vetores e pragas urbanas, controle da higiene e saúde dos operadores entre outros.

Reação Adversa - É qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica.

Resposta imunológica: As células do sistema imunológico se dividem em duas grandes categorias - inatas e adaptativas - com as células do sistema imune inato proporcionando defesa frontal por meio de receptores invariáveis para componentes microbianos conservados, e os linfócitos B e T do sistema imunológico adaptativo, com Receptores diversificados somaticamente variáveis, proporcionando reforço após proliferação seletiva em resposta a antígeno específico.

Vacina: Medicamentos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.

Validação - Ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

LISTA DE ABREVIACÕES

- ABDI** - Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
- ADI** - Análise de Depósito Internacional
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- CTE** - Elemento Crítico da Tecnologia
- DCB** - Denominação Comum Brasileira
- DCI** - Denominação Comum Internacional
- DNA** - Ácido Desoxirribonucleico
- DOD** - Departamento de Defesa Americano
- FDA** - Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA
- I&D** - Inovação e Desenvolvimento
- IFA** - Insumos Farmacêuticos Ativos
- ISO** - Organização Internacional para Padronização
- ICT** - Instituto de Ciência e Tecnologia
- NASA** - Administração Nacional da Aeronáutica e Espaço
- NIT** - Núcleos de Inovação tecnológica
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- P&D** – Pesquisa e Desenvolvimento
- PDP** – Processo de desenvolvimento de produto
- SNI** – Sistema Nacional de Inovação
- TRA** – Avaliação de prontidão tecnológico
- TRL** - Níveis de prontidão tecnológico
- WHO** – Organização Mundial da Saúde

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Ranking das Maiores Empresas Farmacêuticas Mundiais (US\$) | 16 |
| Figura 3 - Caracterização do complexo industrial da saúde | 19 |
| Figura 4 - Contexto Político e Institucional do Complexo Industrial da Saúde | 20 |
| Figura 5 - Pontos de decisões e marcos da indústria. | 22 |
| Figura 6 - Cadeia de medicamentos veterinários | 28 |
| Figura 7 - Ranking das maiores Farmacêuticas Veterinárias mundiais | 30 |
| Figura 8 - Medicina geral de humanos, animais domésticos e de vida livre | 34 |
| Figura 9 - Processo de Desenvolvimento de Produtos | 42 |
| Figura 10 - Stage-Gate | 45 |
| Figura 11 - Funil de Desenvolvimento | 46 |
| Figura 12 - Etapas do Processo de Desenvolvimento de Produtos | 46 |
| Figura 13 - Termômetro de representação dos níveis TRL | 49 |
| Figura 14 - Fluxograma | 58 |
| Figura 15 - Representação simplificada e didática sem o conteúdo textual. | 74 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|------------|
| Quadro 1 - Fases de desenvolvimento de um medicamento | 23 |
| Quadro 2 - Medicamentos Veterinários | 25 |
| Quadro 3 - Produtos para saúde animal | 26 |
| Quadro 4 - Definições TRL..... | 52 |
| Quadro 5 - Métodos Fundamentados no TRL..... | 53 |
| Quadro 6 - Entrevistados da pesquisa de campo..... | 61 |
| Quadro 7 - 1º fórum de discussões e desdobramento do TRL | 63 |
| Quadro 8 – Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 1..... | 76 |
| Quadro 9 - Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 2 | 83 |
| Quadro 10 - Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL3..... | 85 |
| Quadro 11 - Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 4..... | 88 |
| Quadro 12 - TRL adaptado para imunobiológicos veterinários. | 111 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|-----------|
| Gráfico 1 - Mercado mundial de Saúde Animal (U\$ Milhões)..... | 31 |
| Gráfico 2 - Mercado Brasileiro de Saúde Animal (R\$ Milhões)..... | 32 |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 6 |
| 1.1 Apresentação do Tema e Problema de Pesquisa | 6 |
| 1.2 Objetivo Central..... | 8 |
| 1.3 Objetivos específicos | 8 |
| 1.4 Justificativa..... | 9 |
| 1.5 Organização do Trabalho..... | 12 |
| 2 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E TECNOLOGIAS IMUNOBIOLOGICAS | 13 |
| 2.1 Indústrias farmacêuticas mundiais: aspectos históricos e econômicos. | 13 |
| 2.2 Indústria Farmacêutica Brasileira | 17 |
| 2.3 Processos de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos | 21 |
| 2.4 Indústria Farmacêutica Veterinária..... | 24 |
| 2.5 Medicamentos Veterinários..... | 24 |
| 2.6 Processos de Desenvolvimento de Produtos Veterinários..... | 27 |
| 2.7 Medicamentos Veterinários no Brasil | 30 |
| 2.8 Vacinas Veterinárias..... | 32 |
| 2.9 Regulatórios Veterinários..... | 35 |
| 3 DESENVOLVIMENTO DE PRODUTO E NÍVEIS DE MATURIDADE TECNOLÓGICA..... | 40 |
| 3.1 Processos de Desenvolvimento de Produtos (PDP) | 40 |
| 3.2 Modelos de referência | 42 |
| 3.3 Maturidade Tecnológica | 47 |
| 3.4 Modelo Métrico TRL (Nível de Maturidade Tecnológica)..... | 48 |
| 3.5 Avaliações da Prontidão Tecnológica (TRA)..... | 54 |
| 4 METODOLOGIA DE PESQUISA..... | 57 |
| 4.1 Abordagem e conceitos | 57 |
| 4.2 Métodos e etapas de desenvolvimento da pesquisa | 57 |
| 4.3 Caracterizações dos profissionais entrevistados..... | 64 |
| 5 ANÁLISE E RESULTADOS | 65 |
| 5.1 Lacunas do contexto brasileiro de desenvolvimento de produtos imunobiológicos de aplicação veterinária: uma perspectiva dos dados de campo..... | 66 |
| 5.2 Propostas de níveis de maturidade para tecnologias imunobiológicas veterinárias. | 71 |
| 5.3 Discussão e implicações da aplicação de TRLs para tecnologias imunobiológicas veterinárias. .. | 90 |

| | |
|---|-----|
| 5.3.1 Implicações para empresas públicas e privadas de desenvolvimento de produtos imunobiológicos..... | 91 |
| 5.3.2 Como uma escala deste tipo pode orientar aqueles que elaboram políticas de incentivo à inovação (ex. agências de fomento ou tomadores de decisão de investimento do dinheiro público) a incentivar adequadamente os esforços de inovação neste setor. | 92 |
| 5.3.3 Como a escala poderia ser usada para comparar diferentes oportunidades do portfólio de inovação da empresa ajudando nas decisões go-kill..... | 93 |
| 5.3.4 Implicações para a sociedade e para as políticas públicas: Como uma escala deste tipo pode orientar aqueles que elaboram políticas de incentivo à inovação (ex. agências de fomento ou tomadores de decisão de investimento do dinheiro público) a incentivar adequadamente os esforços de inovação neste setor..... | 93 |
| 5.3.5 Implicações para a pesquisa universitária e em centros de pesquisa: como a proposta pode impactar a forma como se faz pesquisa nesta área hoje nas universidades e que ganhos podem advir disso, tanto para a própria universidade quanto para a sociedade como todo? De que maneiras esta nova perspectiva poderia alavancar o empreendedorismo acadêmico em biotecnologia e/ou catalisar melhorias nas relações universidade-empresa..... | 95 |
| 6 CONCLUSÃO | 96 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 98 |
| APÊNDICE I - FORMULÁRIO 1 DAS ENTREVISTAS DA PESQUISA DE CAMPO | 109 |
| APÊNDICE II - PERGUNTAS DE NÍVEL GERENCIAL TRL | 111 |
| APÊNDICE III – GUIA TRL..... | 114 |

RESUMO

Buscou-se neste estudo a proposição de uma escala de níveis de maturidade tecnológica baseada na métrica TRL (*Technology Readiness Level*) que pudesse orientar esforços de desenvolvimento de tecnologias imunobiológicas entre as fases de pesquisa básica e desenvolvimento, que contemplasse, não somente aspectos técnicos do alvo, mas também dimensões de maturidade gerencial e regulatória. Mais especificamente, o trabalho se propôs a estudar as fases de pesquisa básica e desenvolvimento no âmbito da universidade, instituto de ciência e tecnologia (ICT) e indústrias. Para o estudo, foram revisados aspectos estratégicos da indústria farmacêutica mundial e nacional no tocante à inovação, mercado, políticas públicas e demandas da sociedade. Outros aspectos estudados foram os processos de desenvolvimento de produtos (PDP) e de medição da maturidade tecnológica. A partir daí, um quadro teórico preliminar com base no modelo métrico TRL foi adaptado à tecnologias imunobiológicas com abordagens das fases de pesquisa e desenvolvimento, respectivas definições e descrições das etapas. Diante desse cenário, um questionário foi elaborado e aplicado aos especialistas que representam diferentes agentes do sistema de inovação no Brasil. Adicionalmente, o estudo de campo reforçou que os projetos de pesquisa básica e desenvolvimento de imunobiológicos, no Brasil, carecem de requisitos de maturidade. Por fim, o estudo propôs um modelo de TRL para orientar a construção de projetos de pesquisa e desenvolvimento para aumentar a probabilidade de superar as fases de desenvolvimento do projeto resultando em um produto viável.

Palavras-chave: Maturidade Biotecnológica, Níveis da Maturidade Tecnológica (TRL), Avaliação da Maturidade Tecnológica (TRA).

ABSTRACT

The aim of this study was to propose a scale of technological maturity levels based on the TRL (*Technology Readiness Level*) metric that could guide efforts to develop immunobiological technologies beyond the phase of basic research into the development phase. This would include not only technical aspects but also dimensions of managerial and regulatory maturity. More specifically, the paper set out to study the characteristics of basic research and development within universities, institutes of science and technology (ICT) and industries. For the study, strategic aspects of the global and national pharmaceutical industry were reviewed regarding innovation, market, public policies and demands of society. Other aspects studied were product development processes (PDP) and measurement of technological maturity. Thereafter, a preliminary theoretical framework based on the metric TRL model was adapted to immunobiological technologies, with definitions of maturity measurements for the research and development phases, relative to levels one to nine of the TRL methodology. Given this scenario, a questionnaire was prepared and applied to specialists representing different agents of the innovation system in Brazil. The field study reinforced that basic research and immunobiological development projects lack maturity requirements. Finally, the study proposed a TRL model to guide the construction of research and development projects to increase probability to surpass project development phases resulting in a viable product.

Keywords: Biotechnology Maturity, Technology Readiness Level (TRL), Technology Readiness Assessment (TRA).

1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo, é apresentada a introdução do trabalho com a delimitação do tema e do problema de pesquisa. A Seção 1.1, trata o tema da pesquisa com uma breve explanação do assunto que será abordado. Em seguida, as Seções 1.2 e 1.3, apresentam-se o objetivo central da pesquisa, bem como os objetivos específicos a serem alcançados. A Seção, 1.4 discorre-se sobre a justificativa, e, por fim, a Seção 1.5, apresenta a estrutura do trabalho identificando sua organização em capítulos.

1.1 Apresentação do Tema e Problema de Pesquisa

A literatura clássica divide a pesquisa científica biofarmacêutica em fase de pesquisa básica (fase exploratória da concepção da ideia), pré-desenvolvimento (desenvolvimentos de ensaios, otimização química, farmacologia, por exemplo), desenvolvimento (escalonamento dos resultados obtidos anteriormente e estudos clínicos), e, ao final, a produção. Quanto à pesquisa e desenvolvimento (P&D) de produtos biofarmacêuticos, a indústria farmacêutica representa o principal investidor nesse segmento (PALMEIRA FILHO *et al.* 2003; STEENHUIS, 2000). Dentre suas fases, alguns autores discorrem sobre as fases de pré-desenvolvimento e desenvolvimento como sendo de extrema importância, pois os resultados nelas obtidos são determinantes para a tomada de decisão de seguir com o desenvolvimento de uma nova droga ou não. São fases complexas, que seguem exigências rigorosas com grandes somas de dinheiro investidas (WHO¹, 2012; FARDELONE *et al.* 2006; PALMEIRA FILHO *et al.* 2003).

A capacidade de desenvolver novos produtos e levá-los ao mercado de forma eficaz tem se mostrado essencial às empresas biofarmacêuticas a fim de se manterem competitivas

¹ A WHO é uma organização em nível mundial composta por 194 estados membros e tem como principal objetivo contribuir para a saúde mundial através de uma gama de serviços prestados. Dentre esses serviços se destacam o combate a doenças e o acompanhamento de ameaças e novas oportunidades no âmbito da saúde pública. Atualmente, a WHO conta com uma lista de seis prioridades para atingir as metas de desenvolvimento para a saúde: ampliar a cobertura universal da saúde, atingir metas de desenvolvimento relacionadas à saúde, dar atenção a doenças mentais, garantir que todos os países consigam detectar e responder a ameaças à saúde pública, ampliar o acesso a produtos médicos de qualidade a um preço acessível e atuar em questões sociais, econômicas e ambientais para melhorar o acesso a saúde. (WHO, 2016)

(PARANHOS, 2010; KOTLER *et al.* 2003; KOTLER; 2000). Dentre todas as competências, uma se destaca pela importância, que é saber identificar qual dos candidatos a novas drogas ou produtos se mostram promissores e, que ao mesmo tempo, estejam alinhados às estratégias e objetivos de longo prazo da empresa.

Parâmetros para avaliar a real probabilidade de se ter um produto de sucesso nesse segmento é crucial para a tomada de decisão quanto ao investimento a ser feito. Quanto mais cedo no processo de desenvolvimento forem obtidos parâmetros que medem a maturidade da tecnologia, mais robusto será o conjunto de resultados experimentais, facilitando assim a tomada de decisão quanto à passagem das fases do processo de desenvolvimento até chegar à geração de um produto (HESLOP *et al.* 2001; PRONKER *et al.* 2013, MANKINS, 2007; NOLTE, 2008).

Atualmente, indústrias, institutos de ciência e tecnologia (ICTs) e universidades utilizam indicadores de bancos de dados de pesquisa e desenvolvimento (P&D), de artigos científicos, de relatórios técnicos e patentes como forma de medir a capacidade tecnológica em diversos setores produtivos (RONAN, 2013; FIGUEIREDO, 2001, 2004; SIQUEIRA, 2005, 2010; AVILA-PIRES, 1997; BELL: PAVITT, 1993, 1995).

Cooper *et al.* (1997) e Altman *et al.* (2006) abordam que muitas empresas usam uma gama estreita de ferramentas de avaliação da maturidade e que identificar a progressão da maturidade tecnológica por meio dos diferentes estágios de desenvolvimento tecnológico, principalmente quando há muitas incertezas, é primordial para entender a dinâmica do processo de desenvolvimento das pesquisas dessa indústria atual.

Diversas ferramentas têm sido identificadas e empregadas pelas empresas para esse fim. Dentre essas ferramentas, encontra-se o modelo métrico de Prontidão Tecnológica (*Technology Readiness Level* ou TRL). O TRL é um método de Prontidão da Maturidade Tecnológica desenvolvido pela NASA, desde a década de 1960, que se apresenta como uma ferramenta para determinar a maturidade de uma tecnologia, uma vez que oferece um sistema de medição, o que facilita a tomada de decisão e a comparação entre tecnologias por parte de gestores, pesquisadores e técnicos de projetos.

Os TRL's baseiam-se numa escala de 1, uma ideia, ou seja, a pesquisa científica está começando e seus resultados poderão ser traduzidos para futuras pesquisas e desenvolvimento, até chegar na escala 9, que se traduz em um produto, ou seja, a tecnologia mais madura que

permite discussões consistentes e uniformes sobre a maturidade técnica em diferentes tipos de tecnologia (DoD, 2005).

Com relação à identificação de maturidade das tecnologias em projetos que possam gerar produtos imunobiológicos ou biotecnológicos, o importante não é apenas identificar se essa capacidade existe ou não, mas sim realizar a avaliação da maturidade biotecnológica de desenvolvimento dentro de parâmetros específicos de boas práticas de laboratório, que permitam de forma eficiente perpassar o “gap” da fase exploratória para o pré-desenvolvimento e, deste, ao desenvolvimento e futura difusão.

A partir desses pressupostos e também de experiências no meio acadêmico, na qual se observa uma baixa taxa de transferência, julgou-se necessário o entendimento das tecnologias imunobiológicas, especificamente as veterinárias, bem como o desenvolvimento de produtos e níveis de maturidade na cadeia biofarmacêutica enquanto parceira de universidades e ICTs (institutos de ciência e tecnologia).

1.2 Objetivo Central

Propor uma escala de níveis de maturidade tecnológica para orientar esforços de desenvolvimento de tecnologias imunobiológicas veterinárias entre as fases de pesquisa básica e desenvolvimento.

1.3 Objetivos específicos

- Entender a dinâmica da Cadeia Biofarmacêutica quanto ao processo de desenvolvimento de produtos (PDP) e dinâmica dos modelos referenciais existentes;
- Identificar entre os principais agentes (universidades, institutos de ciência e tecnologia (ICTs) e indústria) que desenvolvem pesquisa básica, a razão das baixas taxas de transferência dos projetos de pesquisa básica para o desenvolvimento tecnológico.

- Identificar a existência de problemas que dificultam a passagem de fase exploratória para o desenvolvimento de projetos de pesquisa das universidades e centros de pesquisa (ICTs) para a indústria através de questionário baseado na métrica TRL de 1 a 4;
- Interpretar a escala TRL em seu contexto de aplicação original e identificar os ajustes necessário para ganhar significação no contexto biofarmacêutico.

1.4 Justificativa

A transferência de tecnologia é o processo de cessão de resultados científicos de uma organização para outra com o objetivo de desenvolvimento e comercialização. Pode-se utilizar de finalidade econômica ou não, com vistas a ampliar a capacidade inovativa da organização receptora. Entretanto, acredita-se que o objetivo principal da transferência de tecnologia é alavancar a economia do país por meio de novos produtos e processos acessíveis ao consumidor (FAPEMIG, 2017; ROGERS, 2001; INPI, 2017).

O processo de transferência tecnológica normalmente inclui a identificação de novas tecnologias, proteção de tecnologias através de patentes e direitos autorais, formalização de estratégias de desenvolvimento, comercialização, licenciamento para empresas existentes do setor privado ou a criação de novas empresas com base na tecnologia. As instituições acadêmicas e de pesquisa, por outro lado, envolvem-se em transferência de tecnologia por uma variedade de razões, tais como o reconhecimento nas descobertas feitas na instituição, valorização para a instituição como inovadora, desenvolvimento econômico local, atração do apoio à pesquisa corporativa, licenciamento com receita de apoio a pesquisas adicionais.

Neste contexto, observa-se, no Brasil, que as tecnologias provenientes das universidades e institutos de ciência e tecnologia (ICT), que poderiam ampliar essa capacidade inovativa, não têm sido aproveitadas na sua totalidade para serem refletidas em melhorias de processos, produtos e serviços (PINTEC 2000, 2005; SIQUEIRA, 2005, 2010; MAGALHÃES, 2003; CAMPOS *et al.* 1991).

Este estudo, originou-se dos questionamentos em torno dos projetos acadêmicos desenvolvidos na bancada, que morrem antes mesmo de serem pré-desenvolvidos ou transferidos

para o desenvolvimento., fato este observado e corroborado por inúmeras referências bibliográficas, que abordam a baixa taxa de transferência tecnológica dos projetos de pesquisa básica para a o desenvolvimento (indústria), quando comparado ao número de publicações científicas e patentes depositadas no Brasil (TIGRE *et al.* 2016; FERRER *et al.* 2004; PINTEC 2000, 2005; MAGALHÃES, 2003; J. SIQUEIRA, 2005, 2010; CAMPOS *et al.* 1991; ROMAN, 2013).

Sabe-se que o Brasil é um grande produtor de conhecimento científico, figurando na 23º posição no ranking mundial (BRASIL, 2017). Todavia, mesmo se destacando na produção científica, o país ocupa a 69º no ranking de inovação (WIPO, 2016). Entre os fatores que justificam essa posição, destaca-se o baixo índice de transferência do conhecimento produzido pelas universidades e ICTs para o setor produtivo, corroborado por dados da FORMICT (FORMICT ² 2015, 2017).

Percebe-se uma lacuna existente entre os institutos e o setor produtivo, no qual o conhecimento gerado não é sequer difundido ou transferido e, desta forma, não contribuindo para o desenvolvimento sustentável nacional. Outro ponto é um distanciamento entre o que é pesquisado e as exigências do mercado. Culturalmente, ocorre que o pesquisador, não raro, considera os resultados de sua pesquisa um fim em si mesmo e nas demandas acadêmicas da Capes e do CNPq, contribuindo, desta forma, para que muitas tecnologias desenvolvidas nas universidades sequer cheguem a ser transferidas (TIGRE *et al.* 2016; AVILA-PIRES, 1997; FERRER *et al.* 2004; J. SIQUEIRA, 2005, 2010; PINTEC 2000, 2005; MAGALHÃES, 2003; CAMPOS *et al.* 1991; ROMAN, 2013).

Não obstante, sabe-se que não basta ter uma boa ideia somente e tentar capitalizá-la às oportunidades de negócios trazendo uma tecnologia inovadora ao mercado. É necessário considerar estratégias de desenvolvimento de produto como um todo, a fim de acessar e identificar a maturidade da tecnologia, para saber se ela está pronta para ser transferida por meio de projetos de pesquisa que contemplem aspectos diversos (MALERBA, 2015; WIERENGA, 2016). Por exemplo, investimento financeiro, mercadológicos, regulatórios, o que conformaria uma preparação mercadológica, e resultaria em maiores chances de transferências de resultados da pesquisa básica para a indústria.

². Formulário de informações sobre política de propriedade intelectual das instituições científicas e tecnológicas do Brasil.

O conceito de maturidade se traduz no processo de acúmulo de conhecimento realizado ao longo do tempo e, sobretudo, como este conhecimento se transforma em resultados tangíveis, replicáveis e mensuráveis. A literatura está cheia de modelos e metodologias para mensurar ou avaliar a maturidade de uma tecnologia, mas todas são unânimes ao relacionar o nível de maturidade à maneira como as organizações utilizam os processos, as ferramentas, os modelos de gestão, orientados ou não segundo uma estratégia (FISHER, 2004; SPANYI, 2004).

Uma das estratégias desta dissertação, a partir desse cenário, encontra-se na construção de projetos imunobiológicos maduros que contemplassem não somente aspectos diversos de desenvolvimento, mas também dimensões quanto a investimento financeiro, mercado, propriedade intelectual, regulatórios, o que configuraria em projetos com preparação mercadológica robusta e, assim resultaria em maiores chances de transferência de resultados da pesquisa básica para a indústria (MALERBA, 2015; WIERENGA, 2016).

Dessa forma, parte-se já sabendo dos desafios extras laboratoriais e laboratoriais que serão fundamentais à transferência e passagem das fases de desenvolvimento, alinhados às diferenças e aos diferentes processos que permeiam o desenvolvimento da tecnologia (pesquisa básica) até chegar ao produto (comercialização da invenção) (BUCKLAND, 2005; KUHLMANN, 1999; BASHA, 2007; DOGRA *et al.* 2013).

O modelo métrico TRL (*Technology Readiness Level*) foi escolhido devido à possibilidade de flexibilização temporal, qualitativa e quantitativa dos níveis de maturidade, sendo, desta forma, o modelo de medição da maturidade tecnológica com possibilidades de adaptação às diferentes cenários e realidades institucionais, como as das universidades, ICTs e indústria.

Através do TRL, é possível medir o nível de maturidade de uma vacina conjugada utilizando os recursos existentes nas estruturas em questão. Outra adaptação possível é a antecipação de ensaios de um nível para outro, de forma a atender ao cronograma e à realidade laboratorial e gerencial dos institutos. O resultado esperado desta adaptação ou adaptações é que o projeto possa avançar de forma consistente através do conjunto de resultados que refletem o nível de maturidade da tecnologia de forma a catalisar uma transferência tecnológica futura e/ou transpassar com maior linearidade desafios de escalonamento e regulamentação para comercialização.

É fato que a assertividade nas fases iniciais de um projeto é fundamental e que tomar decisões coordenadas, eficientes e em tempo hábil é essencial para que universidades e institutos

de ciência e tecnologia (ICTs) disponibilizem boas tecnologias na geração de produtos inovadores no mercado (MUNOS *et al.* 2009; KUHLMANN, 1999).

Pretende-se neste trabalho oferecer subsídios a pesquisadores, técnicos e gestores de universidades e instituições de ciência e tecnologia (ICT), na construção de projetos de imunobiológicos adaptados a métrica TRL, bem como melhores práticas para a interação universidades, ICT, indústria.

1.5 Organização do Trabalho

Este trabalho está estruturado em seis capítulos. No Capítulo 1, encontra-se a introdução do tema com a descrição do problema, objetivo geral e específico, bem como a justificativa e a metodologia da dissertação.

No Capítulo 2, contextualiza-se a Indústria Farmacêutica, suas tecnologias, bem como seus processos.

No Capítulo 3, apresenta-se o referencial teórico do Desenvolvimento de Produtos e dos Níveis de Maturidade Tecnológica.

No Capítulo 4, apresenta-se a metodologia de pesquisa através do estudo de campo, propondo a integração dos questionamentos e relatos à escala TRL Biofarmacêutica Veterinária.

No capítulo5, seguem os resultados e respectivas análises.

No Capítulo 6, seguem as Conclusões.

2 A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E TECNOLOGIAS IMUNOBIOLOGICAS

Este capítulo é dedicado a apresentar um panorama da indústria farmacêutica mundial, buscando abranger as principais características que moldaram a indústria e estabeleceu o terreno para o resto deste estudo. A ênfase deste capítulo é delinear as características distintivas da indústria farmacêutica em toda a sua cadeia, da farmacêutica humana a veterinária.

2.1 Indústrias farmacêuticas mundiais: aspectos históricos e econômicos.

A saúde é o “estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas ausência de enfermidade, é uma das necessidades básicas da espécie humana” (WHO, 2017).

Observa-se pela própria história que a sociedade, desde a sua concepção, sempre esteve amparada em diversos tipos de paliativos contra doenças (WALSH, 2010; MELLO, 2008). Para manter ou restaurar a saúde, o ser humano tem utilizado de recursos variados, tais como práticas corporais, hábitos de higiene, alimentação, cirurgias e o uso de medicamentos.

No início do século passado, a fabricação de medicamentos se dava através de misturas empíricas, na melhor das hipóteses, em misturas caseiras à base de tintura, cataplasma, sopas, chás à base de água ou álcool ou produtos à base de animais frescos ou secos, tudo isso associado a orações (WALSH, 2010; LAPORTE, TOGNONI *et al.* 1989; AW JONES, 2011; MELLO, 2008). A partir do século XIX, com o advento da Revolução Industrial, do desenvolvimento da medicina e da introdução da química analítica³, a farmácia química, muito parecida como a que conhecemos hoje, surgiu em oposição à farmácia tradicional e, com ela, novos acessos terapêuticos tornaram-se possíveis como ferramenta de produção (MELLO, 2008; BELLODI, 2001; MARTINS, 2008).

A Indústria Farmacêutica Mundial é por tradição um setor altamente intensivo em inovação e desenvolvimento (I&D) e, desta forma, vem ao longo dos tempos passando por diversas transformações tecnológicas (MALERBA *et al.* 2002). Em termos gerais, a história

³ Processo que estuda o conjunto de técnicas, princípios e métodos para a identificação das substâncias ou de misturas de uma dada amostra de material (Atkins, 2008)

dessa indústria pode ser analisada como um processo evolutivo de adaptação às principais evoluções tecnológicas e institucionais mundiais. Destaca-se três grandes períodos de inovação, sendo o primeiro, ou de primeira geração, introduzida pelo pesquisador Lavoisier e pela escola francesa de química, período esse que corresponde aproximadamente de 1850 a 1945, quando o desenvolvimento dos medicamentos se instituía através de pesquisas exploratórias mínimas baseadas em métodos relativamente primitivos (PARANHOS, 2010; 1990; MALERBA *et al.* 2002).

O segundo período de evolução dessa indústria ou de segunda geração surgiu com a Segunda Guerra Mundial, 1945 a 1970, e com os interesses dos laboratórios públicos de pesquisa médica em produzir soros e vacinas utilizando as expertises em química orgânica das indústrias alemãs, francesas e suíças. Bem como, o desenvolvimento em larga escala da penicilina caracterizada pela abertura de programas de pesquisa e desenvolvimento (P&D) e pela necessidade de introdução rápida de novos medicamentos no mercado (PARANHOS, 2010; MALERBA *et al.* 2002; ROBIN WALSH, 2010).

Na década de 1970, inicia-se nessa indústria, uma nova transição com a chamada “explosão tecnológica”, 1970 a 1980, (Achilladelis *et al.* 1990), que permitiu uma maior compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e homeostáticos relacionados com a saúde e a doença, dando início ao terceiro período ou terceira geração através uso de ferramentas de engenharia genética (PARANHOS, 2010; MALERBA *et al.* 2002).

Na década de 1980, essa indústria farmacêutica já consolidada modifica sua estratégia de crescimento com altos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) (1º geração), com a produção dos insumos necessários ao desenvolvimento (2º geração), bem como a produção de especialidades farmacêuticas (3º geração), e por fim, a 4º geração representada pela força competitiva das indústrias mundiais, utilizando de concentração de mercados no domínio global com ações efetivas de marketing e altos investimentos em inovação e comercialização (ACHILLADELIS *et al.* 1990).

A partir desse cenário, um novo olhar quanto a liderança, posições mercadológicas e internacionalizações começam a ser vinculadas pelas grandes indústrias farmacêuticas, dando início a uma série de fusões e aquisições por novos mercados, pressionados, principalmente por rígidas leis reguladoras americanas, pela entrada dos genéricos ao redor do mundo ou mesmo

pela expiração de diversas patentes estratégicas que ocasionaram perdas financeiras às grandes farmacêuticas (ACHILLADELIS *et al.* 1990; QUEIROZ *et al.* 2001; MAGALHÃES, 2003).

Gadelha (2013) avalia o setor farmacêutico como um ecossistema complexo, e o qualifica como oligopólio de empresas de grande porte baseado nas ciências, que tem uma diferenciação de produtos sistematizados nos esforços de pesquisa e desenvolvimento (P&D) por um lado e a força de marketing por outro.

Dados da IgeaHub⁴ (Figura 1) demonstram que o mercado farmacêutico global foi estimado em US\$ 1,1 trilhão em 2016. Mercado este, altamente maduro, consolidado por grandes organizações que estão localizadas, principalmente, nos EUA e Europa. Além disso, são grandes potências de Pesquisa e Desenvolvimento.

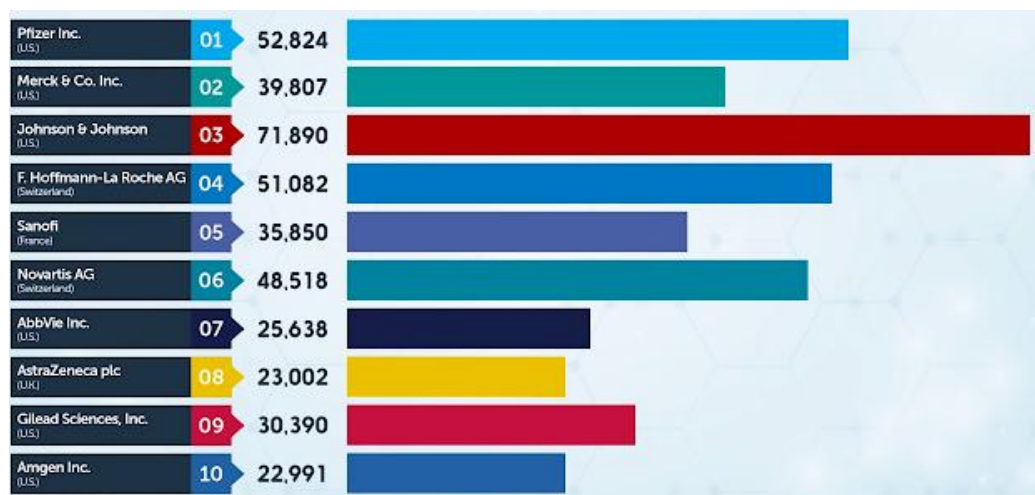
Para Capanema (2006), esse mercado é composto por empresas de grande porte, globalizadas, interdependentes entre as estratégias de cada grupo nos distintos mercados nacionais e entre os diferentes competidores. Considerado pouco fragmentado em virtude da complexidade dos conhecimentos e da capacidade técnica envolvida, representado por classes terapêuticas, e entre outros cortes possíveis (QUENTAL *et al.* 2001).

Historicamente, cinco países contribuem com 80% das inovações no setor, sendo eles, Estados Unidos, França, Suíça, Alemanha e Grã-Bretanha, (ACHILLADELIS *et al.* 2001). Em termos de vendas e investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), as vinte principais empresas mundiais se encontram instaladas em países da Tríade (EUA, Europa Ocidental e Japão). Quanto à competição de produtos, Vargas (2009) ressalta que é baseada na diferenciação do produto, alcançada através de elevados investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), sempre amparados pelo marketing.

Para Palmeira Filho *et al.* (2007), nessa indústria distinguem-se dois grandes grupos: O primeiro das grandes farmacêuticas, que detêm a maioria das patentes de fármacos inovadores, sempre amparados nos P&D e marketing, e o segundo, das emergentes especializadas na produção de fármacos com patentes vencidas, sendo a principal competência desse segundo grupo o domínio da tecnologia de síntese de princípios ativos, o que possibilita a cópia da maioria dos fármacos, patenteados ou não.

⁴ Clube Farmacêutico para executivos da indústria de saúde, pesquisadores, investidores, formuladores de políticas de saúde americana. Disponível em <https://igeahub.com/>

Figura 1 - Ranking das Maiores Empresas Farmacêuticas Mundiais (Bilhões US\$)



Fonte: IGEAHUB (2017)

De acordo com *Pharmaceuticals Report* (2016), o mercado mundial de produtos farmacêuticos está em constante crescimento, de US\$ 1 trilhão investido em 2015 para US\$ 1,3 trilhão até 2020, representando uma taxa de crescimento anual de 4,9% desse mercado.

Todo esse investimento, pode-se dizer que é impulsionado por várias tendências demográficas e econômicas globais, destacando-se o envelhecimento da população mundial, bem como o aumento das doenças crônicas, da urbanização, dos gastos de governos com saúde pública, e o mais importante, o clamor por tratamentos mais eficazes.

Sabe-se que, quando se trata da saúde, os principais financiadores de pesquisa e desenvolvimento (P&D), que nessa indústria se traduz em inovação, têm sido historicamente os governos (QUENTAL *et al.* 2001). Cita-se o governo americano, que em 2016 destinou cerca de US\$ 145 bilhões em pesquisa e desenvolvimento (P&D). Desse montante, US\$ 60 bilhões foram destinados a investimentos, especificamente, na área da saúde (AAAS, 2016)⁵. Também nos Estados Unidos, país que concentra metade dos investimentos mundiais em pesquisa e desenvolvimento (P&D) em saúde, o investimento governamental é executado principalmente por universidades (53%) e instituições federais públicas (24%), cabendo à indústria apenas 5% desse total (QUENTAL *et al.* 2001; FAVA-DE-MORAES, 2000).

⁵ Jornal da Associação Americana para o Avanço da Ciência – Disponível em www.aaas.org/fy16budget/federal-rd-fy-2016-budget-overview

No Brasil, a grande diferença quanto ao volume de investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D), frente ao volume de investimento de países desenvolvidos, está bem explícito nos 0,55% do PIB da iniciativa privada aplicados pelas empresas brasileiras, distante dos 2,68% investidos pelo setor privado da Coreia do Sul ou dos 1,22% da China (BRASIL, 2017). Em resumo, pode-se dizer que a indústria farmacêutica mundial caracteriza-se por sua estrutura, padrões de demanda, sistemas de patentes, regulamentos rigorosos, e a busca por produtos e processos inovadores através de altos investimentos (PALMEIRA FILHO *et al.* 2007; ACHILLADELIS: ANTONAKIS, 2001; QUENTAL *et al.* 2001).

2.2 Indústria Farmacêutica Brasileira

A indústria farmacêutica, responsável pela produção de medicamentos e outros produtos ligados à saúde humana e animal, representa um importante segmento industrial, tanto do ponto de vista econômico quanto social, em virtude da característica dos produtos que disponibiliza a sociedade (MESQUITA *et al.* 2004).

O desenvolvimento do setor Farmacêutico Brasileiro teve início na década de 1920, quando os primeiros laboratórios nacionais começaram a ser instalados, mas foi, sobretudo, nas décadas de 1930 e 1940 com produções locais e dependentes de importações de diversos insumos que essa indústria consolidou-se no país (BASTOS, 2005).

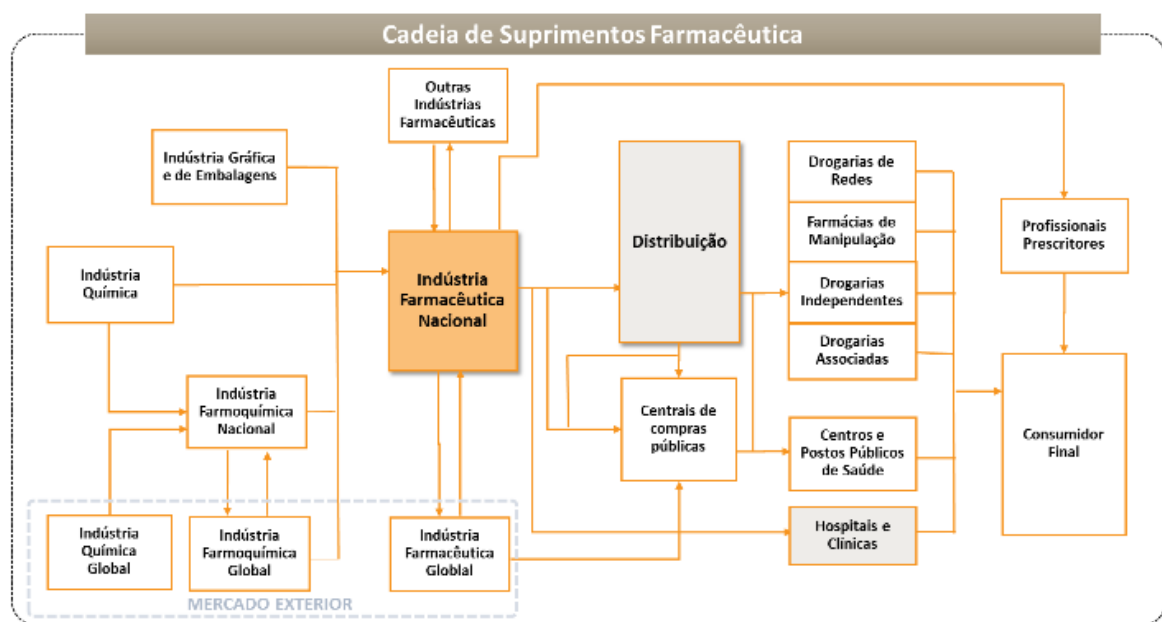
Nesse período, já existiam alguns importantes laboratórios de pesquisa, criados no século XIX, que contribuíam com as empresas nacionais recentemente instaladas, efetuando pesquisas básicas e epidemiológicas. Entre esses laboratórios destaca-se o Instituto Bacteriológico (1892), Instituto Vacinogênico (1892), Instituto Butantã (1899), Instituto Soroterápico Federal de Manguinhos (1900), com sua filial inaugurada em Belo Horizonte, em 1907, que após a morte de Ezequiel Dias, pesquisador chefe, em 1922, passou a se chamar Instituto Ezequiel Dias, em sua homenagem (URIAS, 2009)

Já na década de 1950, as empresas farmacêuticas mundiais começaram a incorporar novos mercados, dentre eles o Brasil (PARANHOS, 2010). Com o passar dos anos, já na década de 1990, os processos de fusões e aquisições de empresas brasileiras pelas multinacionais iniciam com a conformação nacional ditada à lógica da indústria farmacêutica internacional, com limites e barreiras à evolução tecnológica nacional. Políticas de atração ao capital estrangeiro ajudaram a

atrair grandes empresas para o Brasil, mas, a ausência de uma política setorial impediu que houvesse uma verticalização da produção e uma maior participação das empresas nacionais nesse processo (PARANHOS, 2010; BERMUDEZ *et al.* 2000; GADELHA *et al.* 2012).

Desde então, a atuação das empresas nacionais têm sido regida principalmente por marcas estrangeiras com forte expansão dos registros de medicamentos genéricos⁶ e similares⁷. As multinacionais, no Brasil, instalaram-se com suas etapas de produção e comercialização, mas não trouxeram a produção de fármacos ou às atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D) (Figura 2), submetendo a cadeia produtiva de medicamentos brasileira e o Sistema Nacional de Inovação (SNI) a simples atravessadores e distribuidores de medicamentos.

Figura 2 - Cadeia produtiva de medicamentos



Fonte: Logística Reversa para o Setor de Medicamentos – ABDI (2013)

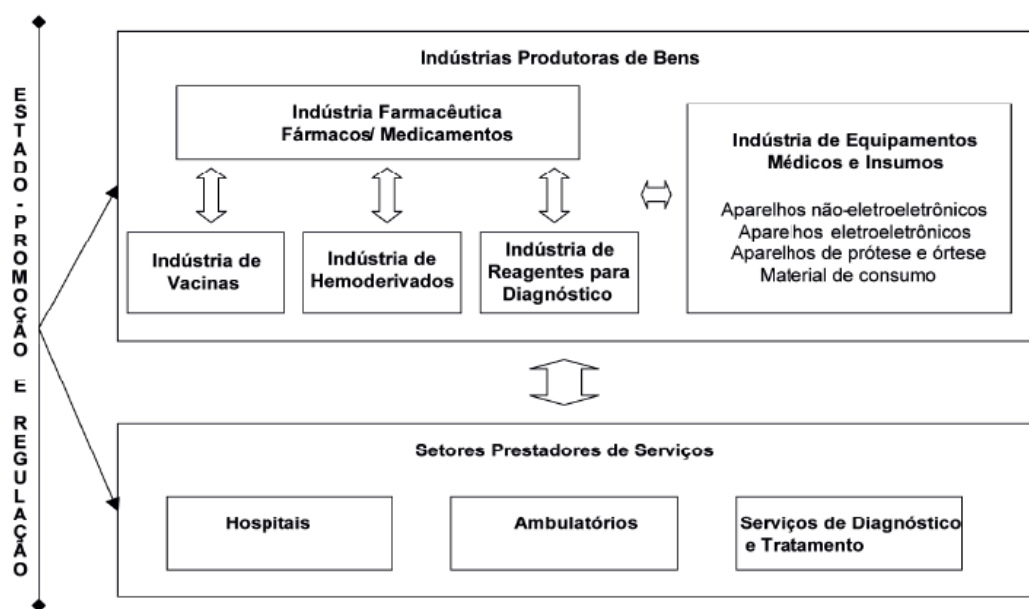
Para Gadelha (2006) (2003) e Qental *et al.* (2010), o segmento Farmacêutico brasileiro deve ser discutido amplamente, uma vez que requer mediação do estado e da

⁶ Os medicamentos genéricos e similares podem ser considerados “cópias” do medicamento de referência. Para o registro de ambos medicamentos, genérico e similar, há obrigatoriedade de apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica (Anvisa, 2007).

⁷ Estratégia permitida pela suspensão dos direitos de propriedade industrial que entre 1945 e 1996 não concedia proteção a produtos da área farmacêutica (Bermudez *et al.*, 2000).

sociedade, a fim de compensar as desigualdades associadas às operações do mercado. Para esses autores, o segmento Farmacêutico Brasileiro transpõe o campo da saúde, por se constituir em um conjunto de setores produtivos que mantêm relações intersetoriais para a realização das atividades de pesquisa e desenvolvimento, bem como de conhecimentos e tecnologia frente às distorções ocasionadas pelo entendimento de medicamento como mercadoria (Figura 3) (CORDEIRO, 1984; 1985; GADELHA, 2003; GADELHA; QUENTAL; FIALHO, 2009).

Figura 3 - Caracterização do complexo industrial da saúde



Fonte: Gadelha (2013)

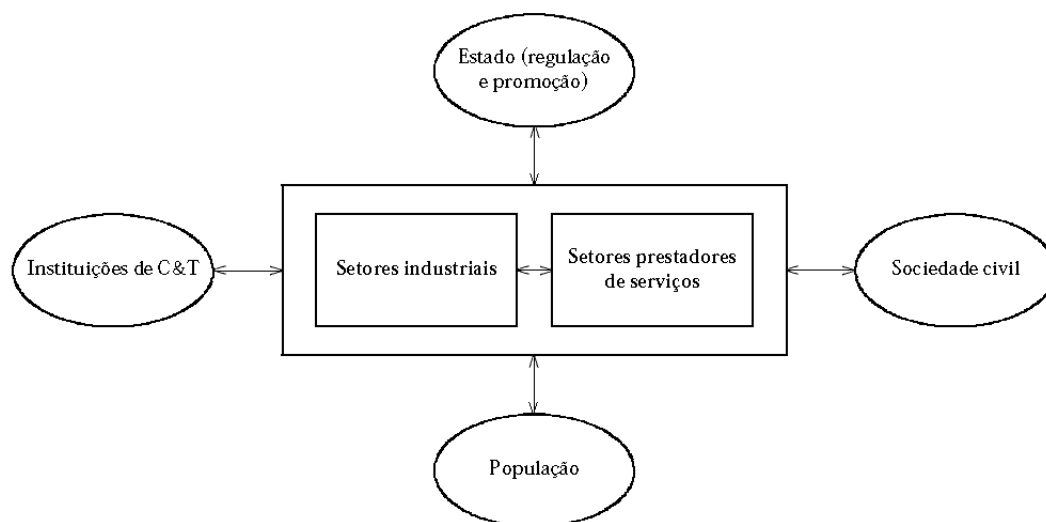
Na figura 3, identifica-se um conjunto de setores industriais que guardam relações entre si e com os setores de prestação de serviços. Três grandes grupos de atividades se destacam:

- i. O primeiro de indústrias de fármacos, medicamentos e vacinas que envolvem as indústrias de base química e tecnológica;
- ii. O segundo congrega as indústrias de base mecânica, física, eletrônica e de matérias voltadas para a produção próteses, órteses, de equipamentos biomédicos e materiais de consumo em geral;
- iii. O terceiro grupo engloba os setores envolvidos na prestação de serviços de saúde como unidades hospitalares e laboratórios de diagnósticos.

Para Gadelha (2006), o conceito de Complexo Industrial da Saúde privilegia a atividade produtiva, considerando que o cerne da vulnerabilidade econômica do país, na área da saúde, é a fragilidade do sistema industrial e do empresariado brasileiro. Ainda, segundo Gadelha, a capacidade inovativa brasileira é descolada da base científica e tecnológica nacional, das necessidades do sistema de saúde, principalmente pela baixa capacidade em realizar atividades de pesquisa e desenvolvimento.

A Figura 4 ilustra as características do contexto político e institucional em que o complexo industrial da saúde está inserido (GADELHA, 2003). Segundo Gadelha, é incontestável o papel do estado, das instituições de pesquisa como fonte essencial de inovação para a competitividade do setor, bem como a participação da população e da sociedade civil como peças chaves nessa dinâmica. Para esse autor, o estado constitui um elo determinante da dinâmica industrial, em razão de seu poder regulatório e de seu elevado poder de compra de bens e serviços. Também, de maneira evidente na criação de políticas regulatórias, de segurança e produção de políticas de incorporação de novos produtos pelo sistema público, através de um papel estratégico nesse cenário, uma vez que a saúde tem características de um bem público (GADELHA *et al.* 2009).

Figura 4 - Contexto Político e Institucional do Complexo Industrial da Saúde



Fonte: Gadelha (2003)

2.3 Processos de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos

A descoberta de novas drogas inicia-se, geralmente, porque existe uma doença ou condição clínica sem produtos médicos adequados disponíveis, e é essa necessidade clínica não atendida que é a motivação de desenvolvimento e obtenção de um novo “alvo” a ser identificado (HUGHES, 2011).

Em geral, o processo para a obtenção de um novo medicamento é dividido em três fases: descoberta, desenvolvimento e registro no órgão regulador. A fase de descoberta, que é desenvolvida durante dois a quatro anos, envolve a identificação de novos alvos terapêuticos, a síntese de grupos funcionais, a triagem de moléculas com atividade farmacológica e sua identificação, a priorização e a otimização de moléculas líderes com potencial de se tornarem novas entidades moleculares para o desenvolvimento clínico (BHATTACHARYA *et al.* 2005; VIEIRA, 2006).

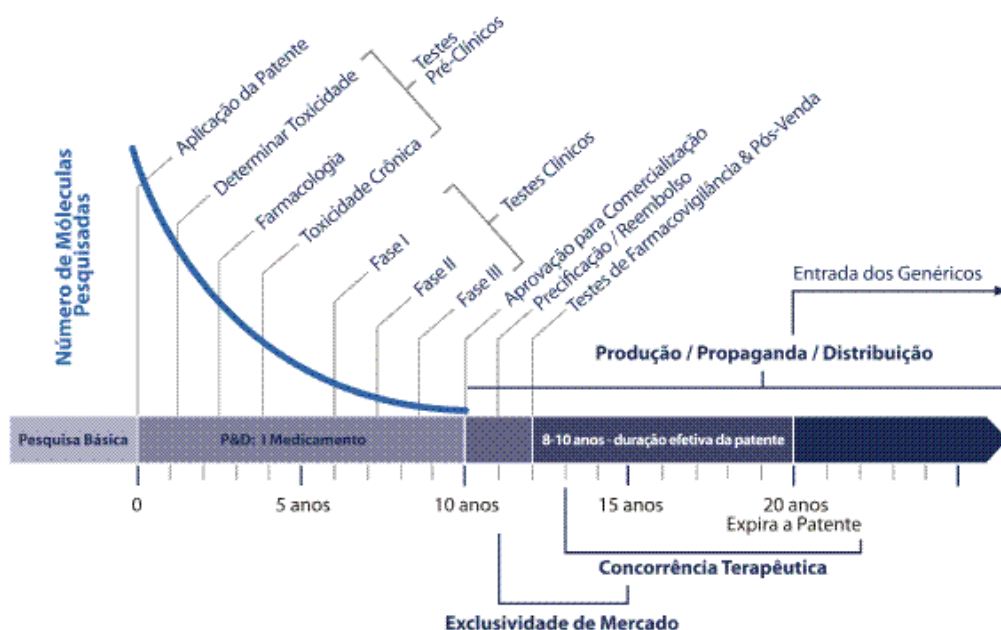
A pesquisa inicial, frequentemente é desenvolvida em colaboração com as universidades, institutos de ciência e tecnologia (ICTs) e P&D das empresas que geram dados para desenvolver, inibir ou ativar uma proteína, ou mesmo indicar qual o melhor caminho para se obter um efeito terapêutico frente à doença estudada. O resultado dessa atividade é a seleção de um alvo que poderá exigir uma validação antes mesmo de prosseguir pelas fases iniciais, na tentativa de justificar um esforço de descoberta de uma nova droga, visto que um novo medicamento leva em média de 10 a 15 anos para ser desenvolvido (figura 5) (INTERFARMA, 2014).

A fase do desenvolvimento, que dura de oito a dez anos, implica na realização dos estudos não clínicos e clínicos e requer uma base de conhecimento multidisciplinar, que visa à produção industrial e a formulação final do medicamento, isto é, qual via de administração e como o fármaco atingirá seu alvo no organismo. Nos primeiros dois anos dessa fase, estudam-se a farmacologia da molécula líder e o perfil toxicológico agudo e subagudo em modelos animais. Também são desenvolvidos métodos bioanalíticos para avaliar a farmacocinética da molécula e sua resposta à exposição em animais, seguido pelo estudo de toxicidade da molécula, avaliada de forma mais definitiva em espécies roedoras e não roedoras. Nesse estágio, inicia-se também a seleção do “veículo” e o desenvolvimento da formulação para essa molécula (BHATTACHARYA *et al.* 2005).

Após a obtenção de informações confiáveis sobre a segurança da molécula em estudos não clínicos, são elaborados protocolos experimentais de controle (contendo todas as informações coletadas nas fases anteriores sobre a molécula líder e sua formulação) para dar início aos primeiros estudos clínicos (estudos em humanos) (BHATTACHARYA *et al.* 2005). Os estudos clínicos são realizados em três fases, sendo denominadas fase I, fase II e fase III.

Na fase I, os estudos são realizados em voluntários saudáveis para avaliar, de forma preliminar, a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética do fármaco. As fases II e III são realizadas em pacientes, a fim de avaliar a segurança e a eficácia para a indicação pretendida. Essa etapa do desenvolvimento de um novo fármaco dura, em média, de seis a oito anos.

Figura 5 - Pontos de decisões e marcos da indústria.



Fonte: INTERFARMA (2014)

Segundo Paula (2004), os modelos de desenvolvimento de medicamentos incorporam duas grandes etapas: a etapa química, que envolve a descoberta da molécula farmacologicamente ativa e a etapa tecnológica, que compreende as atividades de desenvolvimento de produto em escala piloto, transferência para a escala industrial e lançamento do produto no mercado.

Quadro 1 - Fases de desenvolvimento de um medicamento

| Etapas | PDP | Fases do desenvolvimento | Atividades |
|-------------------|-----------------------------|--|--|
| Etapa química | Desenvolvimento do fármaco | Síntese química e farmacologia pré-clínica | Pesquisa bibliográfica Planejamento químico Métodos de síntese Molécula protótipo e síntese de análogos <i>Scale up</i> do fármaco Estudos pré-clínicos Desenvolvimento da produção do fármaco |
| | | | Estudos físico-químicos e de identificação do fármaco; testes preliminares dos excipientes |
| Transição | | Pré-formulação | Definição de excipientes e desenvolvimento da forma farmacêutica |
| Etapa tecnológica | Desenvolvimento galênico | Formulação em escala piloto | Desenvolvimento de metodologia analítica Estudos clínicos fases I e II <i>Stepping up</i> da forma farmacêutica <i>Scale up</i> do processo de produção da forma farmacêutica |
| | Desenvolvimento da produção | Transição de escala | Validação da metodologia analítica |
| | | Escala de produção industrial | Desenvolvimento da produção Desenvolvimento de controle de produto e processo Validação do processo Estudos clínicos fase III |
| | Lançamento do produto | Produção e comercialização em larga escala | Concessão de registro sanitário pelo órgão regulatório Farmacovigilância Estudos clínicos fase IV |

Fonte: Esteves (2009)

A última etapa do desenvolvimento de um novo medicamento é a realização de registro com a aprovação regulamentar. Toda a documentação deve ser submetida e entregue às autoridades regulatórias do país onde o medicamento será comercializado. As autoridades regulatórias também apresentam perguntas e pedidos durante o desenvolvimento, e esses devem ser respondidos a fim de demonstrar que o novo tratamento apresenta alguma vantagem em relação a outro já registrado.

A estratégia de marketing é desenvolvida juntamente com a concepção do material promocional e a formação da força de venda. As instalações de produção comercial são construídas e as negociações de preços com fornecedores e distribuidores são conduzidas. Após a inserção do medicamento no mercado, são iniciados os estudos de fase IV ou estudos de pós-comercialização, a fim de obter mais informações de segurança e eficácia do medicamento na prática cotidiana utilizando mecanismos de farmacovigilância (ANVISA, 2017).

2.4 Indústria Farmacêutica Veterinária

Para uma melhor compreensão das dinâmicas envolvidas no processo de desenvolvimento de novos produtos do setor de imunobiológicos veterinários, é importante compreender as estruturas econômicas, políticas sociais que as permeiam. Nesse contexto, essa seção do capítulo procura abordar a dinâmica da indústria farmacêutica veterinária, que é o foco específico da pesquisa em questão.

2.5 Medicamentos Veterinários

O segmento de saúde animal caracteriza-se como a indústria fabricante de produtos farmacêuticos veterinários. O artigo 2º do Decreto 1.662/95 define os produtos da indústria veterinária ou produtos veterinários como:

“... toda substância química, biológica, biotecnológica ou de preparação manufaturada, cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suplementos, melhoradores de produção animal, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais e/ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas. Compreendem-se ainda, nesta definição os produtos destinados à higiene e ao embelezamento dos animais”.

Na indústria farmacêutica veterinária brasileira os medicamentos veterinários são divididos em duas categorias:

Quadro 2 - Medicamentos Veterinários

| Medicamento de referência | Medicamento similar |
|--|--|
| Introduz no mercado um produto novo, com alguma inovação para o mercado. Eficácia comprovada cientificamente (testes químicos e clínicos) para fins de registro, e devidamente registrado no órgão federal competente (Mapa) e comercializado no país. | Medicamento que apresenta características comuns ao medicamento de referência, como princípio ativo, excipientes, posologia e indicação terapêutica, porém não possui sua bioequivalência (indicador da velocidade e a extensão da absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem) com o medicamento de referência comprovada. |

Fonte: SINDAM⁸ (2017)

Os produtos farmacêuticos veterinários, assim como os farmacêuticos dedicados à saúde humana são subdivididos em classes terapêuticas, tais como, parasiticidas, biológicos (vacinas), tratamento de infecções, aditivos alimentares e também por seguimentos de espécies de grande porte (equídeos, ruminantes, aves de produção e suínos) e espécies de pequeno porte (cães, gatos, peixes, aves ornamentais, coelhos, iguanas e roedores) (CAPANEMA *et al.* 2007).

O Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAM) divide o mercado de medicamentos veterinários em:

⁸ Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Anima - O Sindicato Nacional da Indústria de Produtos Para Saúde Animal - SINDAN, Constituído para fins de estudo, coordenação, defesa, proteção e representação legal da categoria econômica da Indústria de Produtos para Saúde Animal.

Quadro 3 - Produtos para saúde animal

| Produtos para saúde Animal | Exemplos |
|--|---|
| Biológicos: produtos cujo princípio ativo e derivado de organismos vivos | Vacinas e soros. |
| Antimicrobianos | Destinam-se a eliminação de microrganismos parasitas por meio da inibição de crescimento. Quando são produzidos por microrganismos são denominados antibióticos e os que são gerados de forma sintética, recebem o nome de quimioterápicos. |
| Ectoparasiticidas: | Doenças causadas por parasitas externos como moscas, ácaros, pulgas e carrapatos. |
| Endectocidas | Substancias que atacam os principais ectoparasitas e endoparasitas que afligem os animais. |
| Endoparasiticidas | São utilizados no controle de parasitas internos; Vermes. |
| Terapêuticos: | Componentes químicos utilizados na prevenção e tratamento de doenças; Anti-inflamatórios, analgésicos e hormônios. |
| Desinfetantes | Empregados na higienização de instalações e equipamentos utilizados na criação de animais. Nesta classe também se encontram os antissépticos |
| Dermatológicos | Subst. para tratamento de doenças de pele. |
| Outros | Aqui se encontram vários outros tipos de produtos, como suplementos alimentares e embelezadores. |

Fonte: SINDAM (2017)

Divididos em categorias, os produtos veterinários possibilitam um rápido atendimento às necessidades de praticamente todos os grupos animais, sendo alguns mais específicos para dadas espécies (CAPANEMA *et al.* 2007). Consta que a indústria de saúde animal é responsável por manter a saúde e a produtividade dos diversos rebanhos em todo o mundo, bem como assegurar a qualidade e quantidade do alimento que produzem.

Todas as espécies não humanas estão incluídas nessa indústria. No entanto, duas categorias principais são consideradas:

- i. Categorias que produzem alimentos (leite, carne, ovos);
- ii. Animais de companhia (CAPANEMA et al. 2007; HUNTER, 2011). Para Souza (2001), o setor farmacêutico veterinário possui uma função comercial complementar muito importante no contexto farmacêutico de saúde humana, uma vez que a produção de medicamentos de uso em animais facilita a diluição dos elevados custos investidos em P&D, bem como amplia a diversidade produtiva e lucrativa dessa indústria.

2.6 Processos de Desenvolvimento de Produtos Veterinários

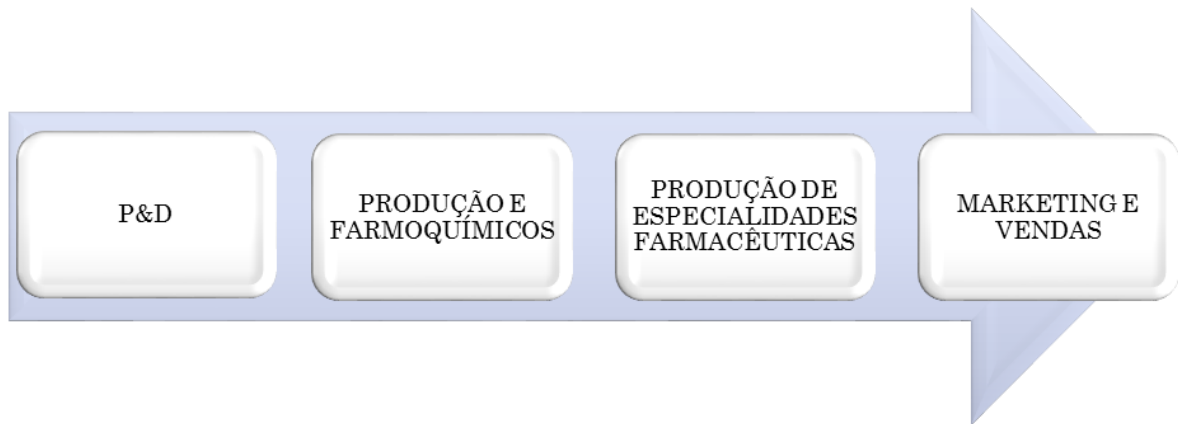
Em termos gerais, a cadeia produtiva farmacêutica animal muito se assemelha à cadeia farmacêutica humana, que leva em torno de 15 a 20 anos da pesquisa básica exploratória até as fases de registros pelos órgãos competentes (TUFTS CSDD, 2003).

Em multinacionais americanas e da comunidade europeia, o processo de descoberta, desenvolvimento e registro de um novo biofármaco veterinário, embora cada empresa tenha sua própria estrutura organizacional interna e sua abordagem à comercialização, em geral trabalham em três fases distintas (WOODS DJ *et al.* 2010; HUNTER, 2011; SHRYOCK TR *et al.* 2010; PALMEIRAS e PAN (2003); CAPANEMA *et al.* 2007):

- i. A pesquisa (que se caracteriza pela descoberta, isso é, quando uma nova entidade é identificada);
- ii. Fase de desenvolvimento (quando informações adicionais são geradas para decidir se o medicamento deve prosseguir);
- iii. Fase de registro. Quando os estudos são realizados para satisfazer a qualidade, critérios de aprovação de segurança e eficácia das agências reguladoras.

Para Palmeiras e Pan (2003), a cadeia farmacêutica veterinária brasileira, pode ser caracterizada em elos, conforme o conjunto de atividades e competências tecnológicas envolvidas em cada um deles (Figura 6)

Figura 6 - Cadeia de medicamentos veterinários



Fonte: Palmeiras *et al.*(2003)

Para Capanema *et al.* (2007), no início dessa corrente, encontram-se os países desenvolvidos, responsáveis pela cadeia completa, que compreende a pesquisa química exploratória, o isolamento de novas moléculas até a comercialização do medicamento amparados pela pesquisa e desenvolvimento (P&D).

No segundo elo, encontram-se os países que possuem o setor de química fina de eficiência razoável, sendo capazes de produzir seus próprios insumos, assim dominando produção e farmoquímicos.

No terceiro elo, encontra-se a produção de especialidades farmacêuticas desenvolvida em países com capacidade de formulação de medicamentos e domínio das atividades produtivas em nível moderado, mesmo que tais países importem quase que a totalidade dos insumos necessários.

Já no quarto elo, aparece a força do marketing e vendas sem nenhuma capacitação produtiva, restando às empresas a tarefa de comercializar os medicamentos que são geralmente importados (HUNTER, 2011; OMOTE; SLUZZ, 2013).

Estados Unidos, Alemanha, Reino Unido dominam e representam fielmente a cadeia dos quatro elos (HUNTER, 2011; FRENKEL, 2002). Países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, têm suas empresas amparadas no terceiro e quarto elos, sejam elas nacionais ou multinacionais subsidiárias (BARRAGAT, 2001). Nesse mesmo contexto, observa-se que a indústria veterinária caracteriza-se entre dois modelos de empresas: multinacionais químico-farmacêuticas com atuação mundial e líderes nos processos de inovação, e as empresas nacionais

de pequeno porte especializadas nas necessidades locais. As multinacionais caracterizam-se por liderar o processo de inovação e as nacionais por serem seguidoras (CAPANEMA *et al.* 2007; OMOTE; SLUZZ, 2013).

Para Capanema *et al.* (2007), essa indústria diferencia-se por ser intensa em aquisições e fusões, motivada por constante sinergia em pesquisa e desenvolvimento (P&D) e aportes financeiros, especialmente no desenvolvimento de produtos, no aumento do portfólio, da abrangência mercadológica, reestruturação organizacional e transformação de empresas amparadas em nicho em corporações com portfólios mais abrangentes (WAACK, 2000). Outras motivações podem ser identificadas por constantes pressões econômicas e regulamentares, por recorrentes desmandos de drogas empregadas no ambiente agrícola e em animais, além das questões de biossegurança dos produtos OGM (organismos geneticamente modificados) (WAACK, 2000).

Nesse cenário em expansão, o crescimento por meio de fusões, troca de ativos e aquisições, tornou-se estratégico às grandes farmacêuticas incluírem o segmento de saúde animal em seu portfólio. Uma explicação a essa estratégia pode ser o fato do mercado global de saúde animal, como registrado em 2015 ter sido da ordem de US\$ 34,5 bilhões, com estimativa crescente até 2025, da ordem de US \$ 58 bilhões (KEITHSPEIGHTS, 2017).

Como exemplo, a Zoetis Saúde Animal desvinculou-se da Pfizer em 2013 e manteve o primeiro lugar desde então, acumulando vendas da ordem de US\$ 4,7 bilhões no ano de 2015. Do mesmo modo, adquiriu a Pharmaq por US\$ 765 milhões e domina o mercado de vacinas de peixes. Entretanto, uma das maiores ofertas dessa indústria foi atingida pela Boehringer Ingelheim e Sanofi, que concordaram com um swap⁹ de ativos de US\$ 12,5 bilhões, que impulsionou a unidade Vetmedica da Boehringer Ingelheim para o topo da próxima lista, como um dos três primeiros classificados (FIERCEPHARMA, 2017).

⁹ Em finanças, swap é uma operação em que há troca de posições quanto ao risco e à rentabilidade, entre investidores. O contrato de troca pode ter como objeto moedas, commodities ou ativos financeiros. Swap é um contrato derivativo. Disponível em <https://dictionary.cambridge.org/pt/dicionario/ingles/swap>

Figura 7 - Ranking das maiores Farmacêuticas Veterinárias mundiais



Fonte: FIERCEPHARMA (2015)

Semelhante ao produto farmacêutico humano, a inovação nessa indústria é essencial para a sobrevivência de farmacêuticas veterinárias ou de saúde animal, uma vez que se leva de 5 a 15 anos e, talvez, mais de US\$ 100 milhões para adiantar um conceito de medicamento de saúde animal até a comercialização, não muito diferente do conceito de desenvolvimento de um produto para humanos (HUNTER, 2011).

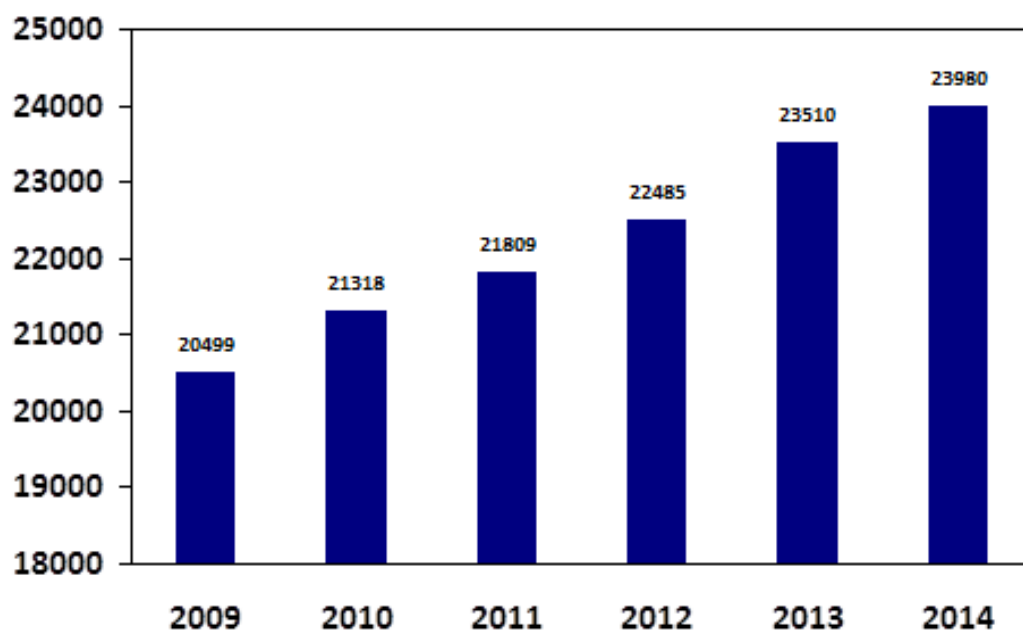
2.7 Medicamentos Veterinários no Brasil

O Brasil possui um setor de medicamentos veterinário bem desenvolvido. Porém, a estrutura mundial dessa indústria é extremamente fragmentada (Capanema *et al.* 2007), ou seja, existe um grande número de empresas mono produtoras atuantes mundialmente com estrutura de produção, distribuição complexa e fortemente integrada. Em contrapartida, existe um número pequeno de empresas nacionais atuantes em nichos, devido às diferenças entre o padrão de distribuição das espécies animais pelo território nacional, por ocorrência de problemas sanitários, nutricionais próprios de cada região, que dependem de clientes que atuam na ponta do consumo.

Segundo Capanema *et al.* (2007), a ocupação desses nichos por empresas locais ocorrem de forma harmônica, sem que haja um confronto com as grandes empresas mundiais, dado que todos os medicamentos para saúde animal (excluindo dispositivos médicos) passam pela apreciação da agência reguladora no intuito de validar e garantir a qualidade, segurança e eficácia desses medicamentos.

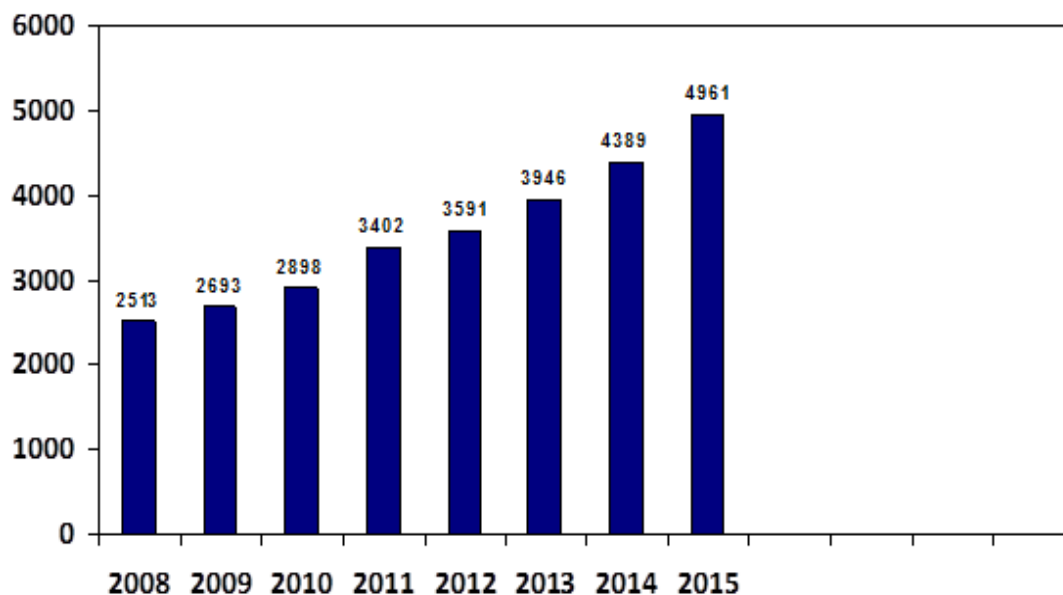
No ranking mundial de vendas de medicamentos farmacêuticos veterinários, o Brasil se destaca com a terceira posição em termos de volume de vendas e receitas crescentes desde 2009 da ordem anual de 10,56%, atrás dos Estados Unidos e da China (VETNOSIS, 2014).

Gráfico 1 - Mercado mundial de Saúde Animal (U\$ Milhões)



Fonte: VETNOSIS (2014)

Gráfico 2 - Mercado Brasileiro de Saúde Animal (R\$ Milhões)



Fonte: SINDAM (2017)

2.8 Vacinas Veterinárias

Para uma melhor compreensão das dinâmicas envolvidas no processo de desenvolvimento de novos produtos no setor veterinário é importante compreender as estruturas econômicas, políticas e sociais que as permeiam. Neste contexto, esta seção procura abordar a dinâmica da indústria farmacêutica veterinária com uma abordagem específica em vacinas veterinárias.

Igualmente aos medicamentos, as vacinas são classificadas como produtos farmacêuticos em virtude de suas semelhanças (MILSTIEN *et al.* 2005). Para Milstien; Batson; Wertheimer (2005), a vacina pode ser definida como um produto farmacêutico de origem biológica, composto, produzido e testado a partir de organismos vivos, com a finalidade principal de prevenir doenças. A vacinação é considerada a intervenção médica mais eficaz da história moderna e uma das principais estratégias de saúde pública para o controle de doenças infecciosas (RAPPUOLI, 2002; LEAL, 2004). Relatos estimam que cerca de 2,5 milhões de vidas são salvas no mundo, anualmente, como consequência das campanhas de vacinação (WHO, 2013).

O entendimento da ação das vacinas pode ser explorado na perspectiva de que o cuidado contínuo com a saúde reforça a proteção do organismo, que associado à imunização,

propicia maior qualidade de vida (VACCINES, 2012). As vacinas não são apenas para prevenir doenças infecciosas, são instrumentos incontestáveis de saúde pública disponível a governos e autoridades sanitárias, responsáveis por salvar vidas, evitar a propagação de doenças, na preparação do corpo e ou indivíduo para combater a doença sem expor aos sintomas da doença (VACCINES, 2012).

Porém, gerar a proteção mediada pela imunização através da vacina é um desafio complexo e o processo de desenvolvimento não é fácil. É necessária muita pesquisa, testes aprofundados, validações de protocolos, estudos clínicos diversos antes de serem aprovados para utilização pelo público alvo, humano ou não (MALERBA, 2012).

Quando surgiu a primeira geração de vacinas com Louis Pasteur, encontrava-se em sua composição a constituição completa do agente patogênico inativo ou atenuado dos microrganismos. Nessa categoria, destaca-se a estratégia em que microrganismos não patogênicos derivados de outros hospedeiros são utilizados como antígenos para vacinas voltadas para o controle de doenças causadas por patógenos assemelhados.

A segunda geração de vacinas surgiu com a ajuda de técnicas de engenharia genética compostas principalmente por partes de proteínas do patógeno, tais como antígenos proteicos ou proteínas recombinantes, que causam a resposta desejada do sistema imunológico.

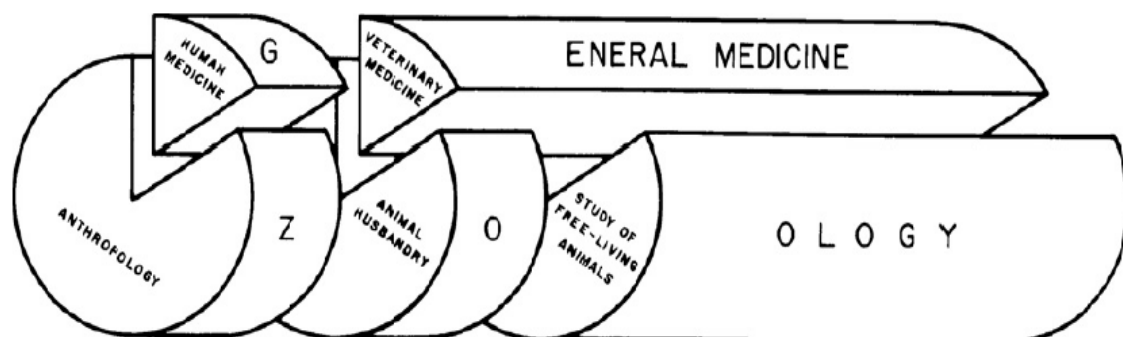
A terceira geração de vacinas é sintéticas, carregadas por plasmídeos de DNA bacteriano modificado, a fim de liberar proteínas, conhecidas também por antígeno. Após a injeção da vacina de DNA, as células do receptor traduzem o DNA em proteínas tóxicas que são vistas como invasores estranhos, o que serve para iniciar uma resposta autoimune (CDC, 2017; VACCINES, 2017).

Historicamente, as vacinas foram sendo desenvolvidas a partir de métodos convencionais, instituídos até hoje (AUNINS *et al.* 2011). Observa-se que a vacinação se apresenta como foco primário no indivíduo humano, enquanto a medicina veterinária trata, especificamente, rebanhos, animais domésticos e pets. No entanto, várias epidemias conhecidas no decorrer dos séculos, como varíola, cólera de aves, antraz, erisipela suína, raiva, tuberculose, ilustram a proximidade entre pesquisas veterinárias e humanas (LOMBARD *et al.* 2007).

Schwabe (1984) descreve que, em culturas milenares, antigos curandeiros cuidavam de seres humanos e de animais, decidindo através da autoridade a eles concedida o poder de decisão da vida e da morte. Ou seja, os fundamentos da medicina veterinária eram tão

abrangentes e sutis quanto os da medicina humana, permeando uma linha tão tênue entre elas, impossível de colocar uma acima da outra, demonstrando claramente a importância do trabalho conjunto (ZINSSTAG *et al.*, 2011; LOMBARD *et al.* 2007).

Figura 8 - Medicina geral de humanos, animais domésticos e de vida livre



Fonte: Schwabe (1984)

Para esses autores, Zinsstag *et al.* (2011) e Schwabe (1984), a ciência médica e a veterinária se integram como uma medicina única. Um corpo comum de conhecimento de anatomia, fisiologia e patologia, evidentes através de uma estreita genomia de infecções possíveis e atuantes tanto em humanos quanto em animais (CARDIFF *et al.*, 2008; PITASSI, MORENO e GONÇALVES, 2013; LOMBARD *et al.* 2007).

Em muitos aspectos, a vacinação veterinária tem em sua história científica, ligação intrínseca, à vacinação humana para a qual serviu de modelo. Sem mencionar que, para muitas doenças humanas o reservatório são animais, indicando a necessidade de uma estreita integração entre as espécies e, respectivamente, de estudos. Por exemplo, dependendo dos grupos de animais, os critérios para rebanhos e animais de companhia são semelhantes aos da vacina humana, uma vez que a saúde e o bem-estar do animal individual são preocupações primárias (MEEUSEN *et al.* 2007).

Quanto aos critérios de vacinas veterinárias bem sucedidas frente aos critérios de vacinas humanas, pode-se dizer que há diferenças. O objetivo principal da vacinação de rebanho é melhorar a produção de corte e leite, agregando valor, protegendo de doenças infecciosas associadas à mortalidade, e evitando sequelas de longo prazo que possam interferir no desempenho, ou até mesmo interromper o período de vida produtivo-reprodutiva do animal, ou de todo o rebanho.

Sabe-se que a vacinação contra infecções zoonóticas ou transmitidas em alimentos visa reduzir ou eliminar o risco para o consumidor e, em alguns casos, melhorar a produtividade do animal individual. No caso de vacinação da vida selvagem, geralmente considera-se apenas em relação às infecções transmissíveis aos humanos (doenças zoonóticas), embora as preocupações com o bem estejam cada vez mais importantes (MEEUSEN *et al.* 2007).

No seu conceito original, a vacinação visa imitar o desenvolvimento da imunidade naturalmente adquirida por inoculação de componentes não patogênicos, mas ainda imunogênicos do patógeno em questão ou organismos estreitamente relacionados. À medida que os processos de desenvolvimento de novas drogas e/ou biológicos, bem como seus controles (qualidade, potência, robustez e a eficiência) melhoram, o uso clínico torna-se mais acessível e econômico, refletindo na erradicação global de diversas doenças e beneficiando seres humanos, animais e ecossistemas em que coexistem (ZADOKS, 2006; ZINSSTAG *et al.* 2011).

Semelhante à indústria farmacêutica humana, a inovação é essencial para a existência de empresas de saúde animal, podendo levar de 5 a 15 anos e, talvez, mais de U\$ 100 milhões para criar uma droga de saúde animal do conceito inicial até o mercado (HUNTER, 2011).

2.9 Regulatórios Veterinários

A indústria farmacêutica veterinária tem como base legal o Decreto-Lei 467, de 13.2.1969, o Decreto 1.662, de 6.10.1995, a Portaria Ministerial 301, de 19.4.1996, e a Instrução Normativa/SDA 36, de 7.6.2002.

A fiscalização do uso de produtos veterinários no Brasil compete ao MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) através do Serviço de Defesa Animal do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária. E todos os produtos de uso veterinário, nacionais ou não, dentre eles vacinas e antissoros, devem ser devidamente registrados e aprovados pela Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV) do Departamento de Defesa Animal (DDA) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).

Neste cenário, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pelo controle e a fiscalização de resíduos de medicamentos veterinários em produtos de origem animal. Antes de qualquer produto obter autorização para ser comercializado, passa-se por um

rigoroso processo baseado num conjunto de documentos, relatório técnico e comprovação de sua eficácia, qualidade e segurança.

Conceitua-se produtos de uso veterinário segundo a Redação dada pela Lei nº 12.689, de 2012:

I - toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012)

II - medicamento de referência de uso veterinário: medicamento veterinário inovador registrado no órgão federal competente e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente nesse órgão, por ocasião do registro; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012)

III - medicamento similar de uso veterinário: medicamento de uso veterinário que contém o mesmo princípio ativo do medicamento de referência de uso veterinário registrado no órgão federal competente, com a mesma concentração e forma farmacêutica, mas cujos excipientes podem ou não ser idênticos, devendo atender às mesmas especificações das farmacopeias autorizadas e aos padrões de qualidade pertinentes e sempre ser identificado por nome comercial ou marca; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012)

IV - medicamento genérico de uso veterinário: medicamento que contém os mesmos princípios ativos do medicamento de referência de uso veterinário, com a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, podendo ser com este intercambiável, permitindo-se diferir apenas em características relativas ao tamanho, formato, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos do produto, geralmente produzido após a expiração ou a renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada sua bioequivalência, eficácia e segurança por meio de estudos farmacêuticos, devendo sempre ser designado pela Denominação Comum Brasileira - DCB ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional - DCI; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012)

V - Denominação Comum Brasileira - DCB: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovado pelo órgão federal competente; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012)

VI - Denominação Comum Internacional - DCI: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendado pela Organização Mundial da Saúde - OMS ou, na sua falta, a denominação reconhecida pela comunidade científica internacional; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

VII - biodisponibilidade: indica a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou a sua forma molecular terapeuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

VIII - bioequivalência: equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, e que tenham comparável biodisponibilidade quando estudados sob um mesmo desenho experimental, nas mesmas espécies animais; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

IX - equivalência terapêutica: quando a administração, na mesma dose, de medicamentos veterinários terapeuticamente equivalentes gera efeitos iguais quanto à eficácia, à segurança e, no caso de animais de produção, ao período de carência, avaliados por meio de ensaios clínicos nas mesmas espécies animais. (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

Art. 2º A fiscalização de que trata o presente Decreto-Lei será exercida em todos os estabelecimentos privados e oficiais, cooperativas, sindicatos rurais ou entidades congêneres que fabriquem, fracionem, comerciem ou armazenem produtos de uso veterinário, estendendo-se essa fiscalização à manipulação, ao acondicionamento e à fase de utilização dos mesmos.

Art. 3º Todos os produtos de uso veterinário, elaborados no País ou importados, e bem assim os estabelecimentos que os fabriquem ou fracionem, e ainda aqueles que comerciem ou armazenem produtos de natureza biológica e outros que necessitem de cuidados especiais, ficam obrigados ao registro no Ministério da Agricultura, para efeito de licenciamento.

§ 1º A licença que habilitará ao funcionamento do estabelecimento será renovada anualmente.

§ 2º A licença que habilitará a comercialização dos produtos de uso veterinário elaborados no País ou importados, total ou parcialmente, será válida por 10 (dez) anos. (Redação dada pela Lei nº 12.730, de 2012)

§ 3º (Revogado). (Redação dada pela Lei nº 12.730, de 2012) (Revogado pela Lei nº 12.730, de 2012).

§ 4º Decorridos 45 (quarenta e cinco) dias da entrada do pedido de registro ou da renovação da licença do produto no Órgão Central competente, quando este não houver se manifestado, serão imediatamente emitidas licença provisória válida por 1 (um) ano, salvo os casos especiais definidos na regulamentação do presente Decreto-Lei.

Art. 3º-A. Para fins de registro de medicamento genérico de uso veterinário no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, o

interessado deverá comprovar, cumulativamente: (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

I - bioequivalência em relação ao medicamento de referência de uso veterinário; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

II - equivalência terapêutica nas espécies animais a que se destina; (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

III - taxa de excreção, determinação de resíduos e período de carência equivalente aos do medicamento de referência de uso veterinário, quando destinados a animais de consumo e exigidos no regulamento deste Decreto-Lei. (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

Art. 3o-B. Os medicamentos de referência e similares de uso veterinário ostentarão também, obrigatoriamente, com o mesmo destaque e de forma legível, nas embalagens, nos rótulos, nas bulas, nos impressos, nos prospectos e nos materiais promocionais, a DCB ou, na sua falta, a DCI. (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

Parágrafo único. A DCB e a DCI deverão ser grafadas em letras ou em caracteres cujo tamanho não seja inferior a 2 (duas) vezes o tamanho das letras e caracteres do nome comercial ou da marca. (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012)

Art. 3o-C. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento fará análise fiscal do medicamento genérico de uso veterinário, mediante coleta de amostras do produto na indústria e no comércio, para confirmação da bioequivalência. (Incluído pela Lei nº 12.689, de 2012).

Art. 6º As infrações ao presente Decreto-Lei e respectiva regulamentação ficam sujeitas a penas de advertência ou multas correspondentes ao valor de 1 (um) a 3 (três) vezes o maior salário-mínimo vigente no País, dobrados sucessivamente nas reincidências até 3 (três) vezes, sem prejuízo, quando for o caso, do cancelamento do registro do produto ou da cassação do registro do estabelecimento, além das sanções penais cabíveis.

Art. 7º Das multas e demais penalidades, aplicadas pelo órgão incumbido da execução deste Decreto-Lei, caberá pedido de reconsideração ao Diretor-Geral do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, dentro do prazo de 30 (trinta) dias e recurso dentro de igual período, subsequente, ao Senhor Ministro da Agricultura, ressalvado o recurso ao Poder Judiciário, se cabível.

Art. 8º A responsabilidade técnica dos estabelecimentos a que se refere este Decreto-Lei, caberá obrigatoriamente a veterinário, farmacêutico ou químico, conforme a natureza do produto, a critério do órgão incumbido de sua execução.

Art. 9º É vedado a todo servidor em exercício no órgão fiscalizador e ao seu consorte, empregarem sua atividade em estabelecimentos particulares que produzam, fracionem, comerciem ou armazenem produtos de uso veterinário, ou manterem com os mesmos qualquer relação comercial, ainda que como acionistas cotistas ou comanditários.

Art. 10. Fica criada, no Ministério da Agricultura, subordinada ao Serviço de Defesa Sanitária Animal do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, a Comissão de Biofarmácia Veterinária, que terá a sua organização e atribuições definidas na regulamentação do presente Decreto-Lei.

Art. 11. Compete ao Ministério da Agricultura, através do Serviço de Defesa Sanitária Animal, do Departamento de Defesa e Inspeção Agropecuária, a execução do presente Decreto-Lei, bem como da respectiva regulamentação.

Art. 12. O presente Decreto-Lei, que entrará em vigor na data de sua publicação, será regulamentado pelo Poder Executivo no prazo de 60 (sessenta) dias, ficando revogadas as disposições em contrário.

Ao término de todo esse processo, o produto deverá estar apto para ser submetido à aprovação pelo MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento) e para a comercialização.

Porém, quando se trabalha assuntos regulatórios para produtos biológicos, o conceito de genérico não se aplica, uma vez que produtos sintéticos são produzidos por meio de reações químicas bem definidas e reagentes conhecidos, facilmente replicáveis e que permitem cópias idênticas. Quanto aos medicamentos biológicos, ao contrário, são produzidos através de células vivas, insumos variáveis e a identidade do produto final dependem de muitos fatores e da consistência do processo de produção com extensa documentação sobre manufatura, qualidade, eficácia e segurança clínica, estudos comparativos não clínicos (ou pré-clínicos). Estudos comparativos devem ser planejados com capacidade de detectar diferenças e seguir as metodologias de não inferioridade ou equivalência ao produto comparador (biológico novo), imunogenicidade deve ser sempre investigada, programas de Farmacovigilância e Gerenciamento de Risco devem ser implementadas obrigatoriamente (ANVISA, 2012).

3 DESENVOLVIMENTO DE PRODUTO E NÍVEIS DE MATURIDADE TECNOLÓGICA

O principal objetivo deste capítulo é realizar uma revisão conceitual e apresentar um levantamento da literatura pertinente ao desenvolvimento de produto. Este capítulo apresenta os fundamentos teóricos que dão suporte ao tema deste trabalho, agregando argumentos para a aplicação do método a que se propõe e organiza em seções a exposição do estado da arte do PDP (Processo de Desenvolvimento de Produto) e seus principais modelos referenciais, bem como o modelo métrico TRL.

3.1 Processos de Desenvolvimento de Produtos (PDP)

Clark e Fujimoto (1991) descrevem que, na década de 1990, já se podiam identificar empresas com efetiva capacidade de desenvolver produtos, enquanto outras se defrontavam com os elevados custos alcançados, bem como a demora no lançamento, com o fraco desempenho, problemas de qualidade ou mesmo com a falta de mercado para o produto desenvolvido. Segundo esses autores, um processo eficaz de desenvolvimento de produto é difícil de realizar e, sem ele, as empresas estão provavelmente fadadas ao fracasso.

Já para Rozenfeld *et al.* (2006), a excelência em processo de desenvolvimento de produto ocorre quando a empresa consegue se organizar de forma adequada por meio de sua estrutura organizacional alinhada às estratégias, bem como a sistematização das atividades e habilidades técnicas a resolução de problemas. Compreende-se desde o tratamento das informações necessárias para identificação do público e do mercado, passando pelo processo de desenvolvimento de produto através da interface entre a empresa e seus colaboradores, passando pela própria produção, uso de produto, bem como seu descarte (ROZENFELD *et al.* 2006; BACK *et al.* 2008). Também, é de suma importância que os processos atendam às expectativas dos nichos de mercado, isto é, agilidade e facilidade em produzir um respectivo produto e, que atenda às restrições de custos, produtividade e qualidade (ROZENFELD *et al.* 2006; TOLEDO *et al.* 2008).

Sendo assim, para esses autores, o que define o sucesso é o padrão de consistência presente em todo o sistema de desenvolvimento de produtos, ou seja, o processo como um todo, incluindo a estrutura organizacional, as habilidades técnicas. Essa consistência e coerência estariam presentes não apenas na arquitetura do sistema de desenvolvimento, como também no detalhamento das atividades executadas. Dessa forma, o bom desempenho do produto seria uma consequência da consistência na organização e no gerenciamento do seu próprio desenvolvimento.

Segundo Clark, Chew e Fujimoto (1987), o desenvolvimento de produtos subdivide-se em quatro macros atividades:

- i. Conceito;
- ii. Planejamento do produto;
- iii. Engenharia do produto
- iv. Planejamento da produção.

Nessas etapas, informações pertinentes às atividades desenvolvidas são usadas na criação, todas vinculadas diretamente a estratégia da empresa, a cultura de inovação, a estrutura organizacional, as qualificações técnicas e a análise de resoluções de problemas.

Para Rozenfeld *et al.* (2006), a maneira com que a empresa conduz, organiza e gerencia o desenvolvimento determinará como o produto será visto pelo mercado, bem como a velocidade, eficiência e qualidade do trabalho determinarão sua competitividade. Para esse autor, o processo de desenvolvimento de produto compreende todo o processo de planejamento estratégico e acompanha todo o processo de produção (Figura 9).

Figura 9 - Processo de Desenvolvimento de Produtos



Fonte: Rozenfeld *et al.* (2006)

Entende-se que toda empresa que desenvolve produto pode seguir um modelo ou não de processo de desenvolvimento, que tenha como propósito orientar a equipe e padronizar o modo de se realizar um projeto. Na área biofarmacêutica, percebe-se a necessidade dessa construção, a fim de auxiliar com processos semelhantes aos descritos acima, o que leva a debruçar sobre o tema com a finalidade de contribuir para o preenchimento dessa lacuna.

3.2 Modelos de referência

Modelo de referência é um padrão que pode ser usado para o desenvolvimento ou de uma avaliação particular a ser desenvolvida a partir de situações reais ou teóricas (VERNADAT, 1996). Esses modelos/ padrões, distinguem-se em procedimentos ou implementação e, recomendam-se práticas comuns através de uma variedade de organização e processos específicos que visa apoiar projetos, facilitando, agilizando e habilitando organizações a aplicar conhecimento (SCHEER *et al.* 2000).

Para Fettke *et al.* (2003, 2007), existe três características encontradas na literatura que classificam um modelo de referência:

- i. Boas práticas: o modelo prevê boas práticas para conduzir o negócio; formalizar e sistematizar o conhecimento prático e teórico sobre colaboração e transferência tecnológica e/ ou produto.
- ii. Aplicabilidade universal: modelo não representa um negócio particular, isto é poder ser utilizado por segmento e empresas diversas e servir de base a proporcionar oportunidades de melhoria, tanto para colaboradores internos e externos, mas especificamente para gerar a transferência tecnológica e /ou do produto. Orientar empresas e setores quanto aos requisitos necessários ao desenvolvimento e posterior difusão. Potencializar o processo de identificação de necessidades quanto aos projetos Macro, melhorias e mudanças. Melhorar a comunicação entre os diferentes envolvidos nos processos (pesquisadores e técnicos, Instituições “meio” e “fim”, colaboradores, fornecedores, etc.). Melhorar a qualidade das operações e das relações dos envolvidos.
Potencializar processos de modelos parciais a serem transferidos. Permitir que todos os envolvidos tenham uma linguagem comum, quanto aos temas utilizados.
- iii. Reusabilidade: Estrutura conceitual que pode ser reutilizado em diferentes projetos.

A literatura do processo de desenvolvimento de produto descreve diversas abordagens de gestão, etapas e/ou fases de processos, seus controles e ferramentas necessárias para desenvolver um novo produto, dentro de parâmetros de qualidade, agilidade e controle de custo, por se tratar de um processo de desenvolvimento incerto (DAVILA, 2000). Nessa abordagem, novos modelos surgem e sugerem formas de apresentação gerencial e operacional do processo de desenvolvimento de produto (PDP), no intuito de que os envolvidos nesse processo compreendam todo o ciclo de desenvolvimento. Percebe-se que cada autor atribui à sua estrutura diferentes nomenclaturas e níveis de detalhamento específicos do processo, e nestes, representações de experiências de pesquisadores e de empresas pesquisadas (CAMPOS *et al.* 2011).

A apresentação da estrutura facilita a entrada e a saída de informações de cada fase e uma melhor visualização dos processos necessários, que muitas vezes são utilizados como informações de entrada para a próxima fase, além de delimitarem o projeto (PAULA, 2004; PENSO, 2003; ROZENFELD *et al.* 2006; LAIDENS, 2007).

O desenvolvimento de novos produtos é abordado na literatura como sendo de suma importância para o sucesso contínuo dos negócios, do crescimento econômico, bem como do

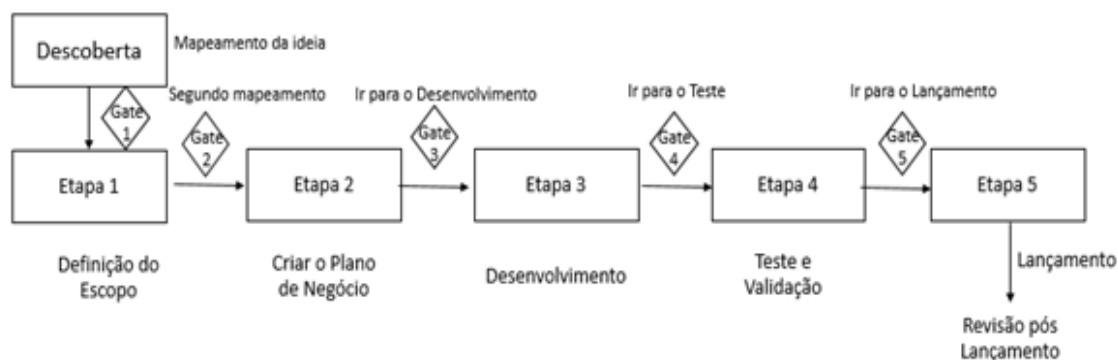
progresso tecnológico. Portanto, não se pode deixar de destacar a importância dos processos pelos quais esses estudos emergem (COOPER, 2001; ULRICH e EPPINGER, 2011).

Clark e Fujimoto (1991) abordam o caráter abstrato do processo e ampliam a sistematização a ele atribuída através de um monitoramento constante de mercado e de sua tecnologia, bem como a necessidade de analisar a variável tecnológica para entender o processo de desenvolvimento de produto (PDP) na indústria-alvo. Complementarmente, Rozenfeld *et al.* (2006) expõem que a abordagem utilizada na condução do processo de desenvolvimento de produto (PDP) é influenciada pela maturidade de gestão que a empresa se encontra, podendo ser conduzida sob diferentes concepções. Contudo, para Rudder *et al.* (2001) uma empresa não precisa seguir um modelo de referência em particular, podendo este ser adaptado e alterado às situações particulares e a sua realidade.

Em 1993, Cooper apresenta o sistema *stage-gate*, que aborda a condução do processo de desenvolvimento de produto (PDP) através de estágios de desenvolvimento. O sistema *stage-gate* parte de uma lista de estágios predeterminados, que consistem numa lista de atividades prescritas, interfuncionais e paralelas. Após a conclusão de cada estágio de desenvolvimento há um *gate* que controla a qualidade do projeto, podendo variar o número de estágio de 4 a 6. Para Cooper, o processo inicia-se com a geração de ideia e vai além do lançamento do produto nas prateleiras, permitindo um balanceamento compatível de atividades realizadas nas fases do processo com decisões coordenadas entre os *gate* (COOPER, 1993).

A figura 11 mostra um modelo defendido por Cooper (2001), com cinco fases (definição do escopo, criação do plano de negócio, desenvolvimento, testes e validação e lançamento e uma pré-fase (descoberta). O processo de desenvolvimento começa na pré-fase, descoberta, no intuito de identificar oportunidades e gerar novas ideias, seguido pela primeira fase, a definição do escopo, no qual são realizadas pesquisas técnicas e de mercado para se determinar qual ideia de produto deve prosseguir para a próxima fase, com os *gate* entre as mesmas. Cria-se o plano de negócio, no qual se detalha a investigação preliminar determinando o produto e seu plano de negócio e, nas fases seguintes, respectivamente o desenvolvimento do produto, seus testes e seu lançamento no mercado

Figura 10 - Stage-Gate



Fonte: adaptado de Cooper (2001)

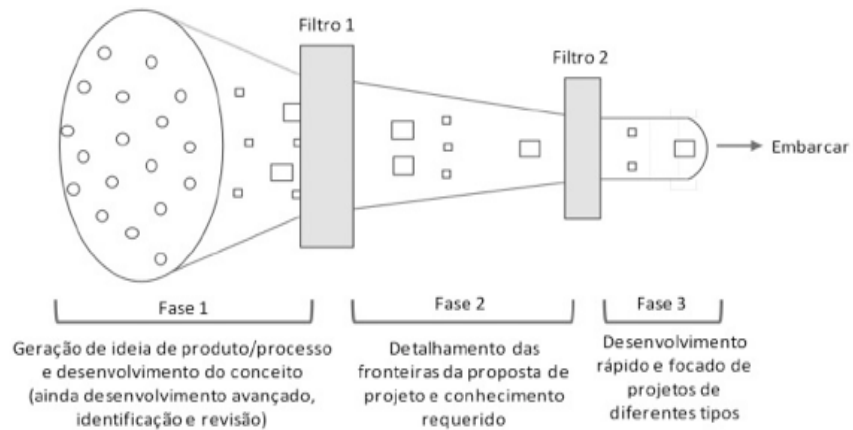
Segundo Cooper, o sucesso atribuído a um novo produto está relacionado às atividades desenvolvidas no processo de desenvolvimento de produto (PDP), como elas são desenvolvidas, executadas e como se encaixam no processo. Embora muitas empresas possuam um controle eficiente no processo de desenvolvimento de produtos (PDP), o sucesso pode não ocorrer devido à deficiência na condução de alguma atividade crítica e é nesse momento, que, havendo um processo de avaliação das principais atividades em *gate*, os danos poderão ser minimizados (COOPER; KLEINSCHMIDT, 1986; CAMPOS e RIBEIRO, 2011).

Para Silva *et al.* (2014), o modelo de Cooper caracteriza-se, sobretudo, pelo entendimento da inovação tecnológica como um processo essencial ao desenvolvimento de novos produtos (NPD). Para esses autores, o modelo permite abordagens e aplicabilidade necessária às atividades de cada fase, a conexão com o mercado e os níveis decisórios. Entretanto, segundo esses autores, os modelos gráficos privilegiam o aspecto processual que explica a construção do conhecimento, materializado em um bem/serviço ao longo das etapas propostas.

O modelo seguinte é o de Clark e Wheelwright (1992), graficamente representado pela ideia de um funil, que se caracteriza pela seletividade dos projetos de P&D. O funil de Clark e Wheelwright (1992) se aplica à lógica da seletividade, filtra diversas ideias geradas e resulta no desenvolvimento de apenas algumas delas de interesse (CLARK; WHEELWRIGHT, 1992).

Clark e Wheelwright (1992) entendem que bons processos possuem "bocas" largas e gargalos estreitos, o que permite um processo globalizado de captação de ideias e eficiente para identificar aquelas de maior valor e que devem receber recursos para implantação (SILVA *et al.* 2014).

Figura 11 - Funil de Desenvolvimento

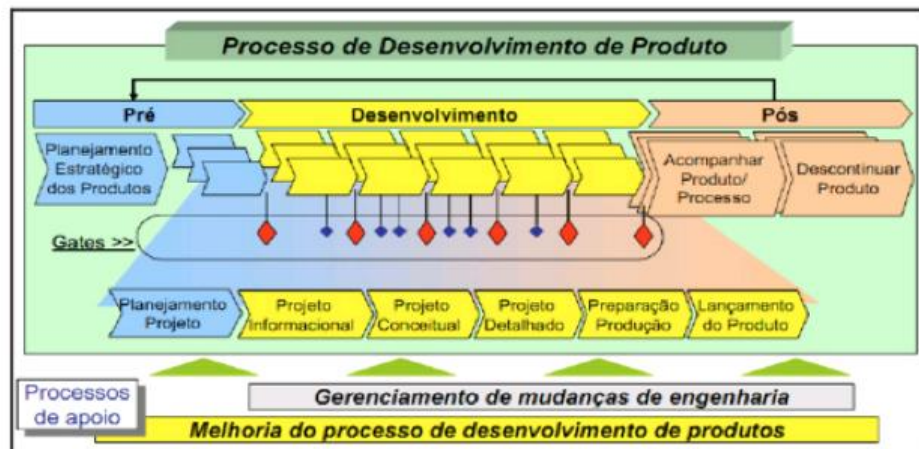


Fonte: adaptado de Clark e Wheelwright (1992)

A premissa do modelo de Clark e Wheelwright é a geração de ideias: quanto maior o número delas, maiores serão as possibilidades inovadoras (CLARK; WHEELWRIGHT, 1992).

Outro exemplo de modelo é apresentado por Rozenfeld *et al.* (2006), que contempla três macro fases: o pré-desenvolvimento, o desenvolvimento e o pós-desenvolvimento. Esse modelo é exemplificado na Figura 12 e mostra que em cada uma dessas macro fases tem uma série de atividades que ocorrem sucessivamente.

Figura 12 - Etapas do Processo de Desenvolvimento de Produtos



Fonte: Rozenfeld *et al.* (2006)

Na primeira fase, o pré-desenvolvimento, temos o planejamento estratégico dos produtos, fase na qual se determina quais produtos do portfólio da empresa serão realizados. Essa decisão é responsabilidade da alta gestão da empresa, auxiliada por equipes multidisciplinares, principalmente o marketing. A próxima fase é o desenvolvimento, o qual possui cinco etapas desde o projeto informacional até o lançamento do produto. No projeto informacional, define as especificações do produto a ser desenvolvido, seguido pelo projeto conceitual onde são definidas as funções do produto e sua conformação. Na próxima etapa, temos um projeto detalhado do produto que será testado. Por fim, há as etapas de preparação para a produção e do lançamento do produto. No modelo, vários produtos são desenvolvidos simultaneamente. A última fase ocorre após a venda do produto com acompanhamento de mercado e, quando esse não é interessante para a empresa, o produto é descontinuado.

No modelo de Rozenfeld *et al.* (2006), há representações do *stage-gate* idealizado por Cooper (1990). Os “*stage*” do processo são etapas com atividades e objetivos definidos, enquanto os *gate* são pausas realizadas entre as etapas do projeto, com finalidade de controlar a qualidade e tomar decisões Continua-Cancela (*Go or Kill*). Nos *gate*’s, avalia-se o processo segundo critérios e métricas, critérios esses tanto qualitativos quanto quantitativos do projeto. Essas decisões permitem ou não o avanço para a próxima atividade. Rozenfeld *et al.* (2006) expõem que a abordagem utilizada para conduzir o PDP é influenciada pela maturidade de gestão que a empresa se encontra. O modo de conduzir o PDP pode ocorrer sob diferentes ângulos, visto que existem diversos modelos de referência na literatura e eles podem ser identificados por uma série de particularidades de cada segmento envolvido.

3.3 Maturidade Tecnológica

Nesta seção, é apresentada uma visão geral da avaliação da maturidade da tecnologia baseada no conceito métrico TRL. O *Technology Readiness Level* (TRL), em português, Nível de Maturidade Tecnológica, se apresenta como uma ferramenta para determinar a maturidade de uma tecnologia ao oferecer um sistema de medição e facilitar a tomada de decisão, a comparação entre tecnologias por parte de gestores de projetos, técnicos e pesquisadores.

O TRL se baseia numa escala de 1 = "uma ideia" a 9 = “o produto”, sendo o 9 a tecnologia mais madura. Para Mankins (1995), a utilização da métrica TRL permite a gestores,

técnicos e pesquisadores realizar discussões consistentes quanto à maturidade técnica e em diferentes tipos e níveis de tecnologia. Mesmo tendo sido delineado para o contexto aeroespacial, o modelo TRL pode ser facilmente adaptado e aplicado a outras áreas de atividade humana.

O objetivo proposto aqui é esclarecer o conceito métrico TRL (Nível de Maturidade Tecnológica) que possa consubstanciar o objetivo geral e secundário desse estudo.

3.4 Modelo Métrico TRL (Nível de Maturidade Tecnológica)

A escala TRL foi inicialmente idealizada por Stan Sadin, pesquisador da NASA, nas décadas de 1960 e 1970. Porém, só em 1989, a escala foi formalizada como a primeira ferramenta de avaliação de tecnologia, de custos, de gestão de riscos e de avaliação técnica global para desenvolvimento tecnológico aeroespacial (Figura 15) (MANKINS, 2007; NASA, 2010).

Desde a criação do TRL, a metodologia vem se aprimorando através de inúmeras adaptações e modificações, o que contribuiu para que a tecnologia difundisse para diferentes setores, e gerasse diversos níveis de maturidade tecnológica (NOLTE, 2011).

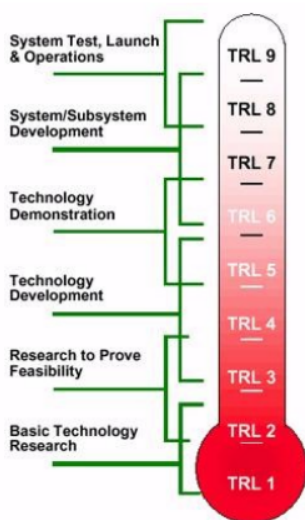
Em 1999, o GAO (Escritório de Responsabilidade de Governo Americano), declarou que as métricas usadas pelo DoD, (Departamento de Defesa Americano), para medir os impactos de investimentos e processos no desenvolvimento de novas tecnologias eram insuficientes e obsoletas, e que gerar novos modelos de maturidade tecnológica eram necessárias (GAO¹⁰, 1999).

Tanto o DoD quanto o GAO consideram que o valor de instituir métricas possibilitaria a gestores, técnicos e pesquisadores maior assertividade e eficiência na gestão, quanto às interferências em determinada tecnológica, considerada não madura em desenvolvimento (GAO, 1999). Neste contexto, apresenta-se o TRL (Nível de Maturidade Tecnológica), que identifica o estado da tecnologia através de uma medição sistemática, fornecendo uma compreensão comum do status, compara a maturidade entre diferentes tipos e estágios tecnológicos (MANKINS, 1995; DAWSON, 2007).

¹⁰ O GAO trabalha para o Congresso dos EUA e muitas vezes é chamado de "órgão de vigilância do Congresso". O GAO foi criado para apoiar o Congresso no cumprimento de suas responsabilidades constitucionais e para ajudar a melhorar o desempenho e garantir a responsabilidade do governo federal em benefício do povo americano.

A Figura 13 fornece uma ilustração da escala TRL, usando o "diagrama de termômetro" como uma metáfora para representar o aumento da maturidade da tecnologia, evoluindo através dos nove níveis, tendo início com a pesquisa básica, progredindo através do desenvolvimento, da geração de produto e sua comercialização.

Figura 13 - Termômetro de representação dos níveis TRL



TRL 9: Tecnologia disponível em ambiente real. disponibilidade Xima.

TRL 8: Tecnologia validada e certificada ambiente real.

TRL 7: Tecnologia validada em ambiente real

TRL 6: Tecnologia validada em ambiente relevante.

TRL 5: Componentes validados em ambiente relevante.

TRL 4: Componentes validados no laboratório

TRL 3: Prova de Conceito.

TRL 2: Conceito ou tecnologia formulada

TRL 1: Ideia Básica. Disponibilidade mínima

Fonte: Adaptado de NASA (2016)

Os modelos TRLs funcionam principalmente como uma ferramenta de suporte à tomada de decisões quanto a custos, cronogramas, gerenciamento de risco e avaliações de maturidade (NOLTE 2008; DAWSON, 2007).

Embora o conceito de TRL tenha sido criado pela NASA, o DOD (Departamento de Defesa Americano), foi quem mais o adotou na identificação de tecnologia considerada madura, isto é, tecnologia que ultrapassasse do conceito de uma ideia para o desenvolvimento de um produto, ou que essa ideia pudesse se tornar uma inovação. Dentre as agências de governos e as empresas que utilizam esse modelo, encontram-se a Agência Espacial Europeia (ESA), Comissão Europeia (CE), Departamento de Energia (DOE), Instituto Tecnológico Aeronáutico (ITA) (NOLTE 2008; DAWSON, 2007; FONSECA, 2016).

O princípio básico amparado pelo TRL é que a tecnologia, enquanto desenvolvida, passa por diferentes estágios de maturidade e, dessa forma, inúmeros pontos incertos surgem, os

quais são identificados logo no início, tratados, e os problemas minimizados antes de serem transferidos para outras fases (DAWSON, 2007).

Para Nolte (2008), o TRL é uma ferramenta de avaliação da maturidade de uma tecnologia, produto ou projeto, que permite um entendimento comum aos gestores, técnicos e pesquisadores, define o status em que se encontra a tecnologia e facilita o entendimento e a tomada de decisão quanto a problemas identificados antes que esses ocorram. Para Nolte, seu uso tem vários pontos positivos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), visto que fornece um instantâneo da maturidade em um determinado momento, indica o nível atual de tecnologia na escala e serve como meio de comunicação. E mais, ajuda a entender exatamente o que é necessário ao fornecer um ponto de referência comum, eliminando e mitigando ambiguidades nos processos de transição (NOLTE 2008).

Quando uma tecnologia está no TRL 1, a pesquisa científica está começando e esses resultados traduzidos para futuras pesquisas e desenvolvimento. O TRL 2 ocorre quando os princípios básicos forem apresentados, aplicações práticas realizadas e associadas às descobertas iniciais. O nível TRL 2 é muito especulativo e tem um foco intelectual intenso sobre o problema, pois há pouca ou nenhuma prova de conceito experimental para a tecnologia. Nesta fase, a ciência ou tecnologia já possui algum grau de sustentação, através de alguns princípios básicos observados, e dá-se o início do P&D, embora as aplicações ainda sejam especulativas.

Quando as pesquisas começam, eleva-se ao TRL 3. Em geral, estudos analíticos e laboratoriais são necessários neste nível para ver se uma tecnologia é viável e pronta para prosseguir através do processo de desenvolvimento. Muitas vezes, durante o TRL 3, um modelo de prova de conceito é construída. Uma vez executada, a tecnologia avança para TRL 4.

Durante o TRL 4, os componentes tecnológicos básicos são desenhados, desenvolvidos e integrados para verificar se trabalham em conjunto. O TRL 5 é uma continuação do TRL 4. No entanto, uma tecnologia que está em nível 5 é identificada como já contendo todos os componentes tecnológicos básicos definidos para que a configuração do produto que se propõe desenvolver aconteça. Dentre as informações já pré-definidas estão as de teste em escala laboratorial, análise das diferenças entre o laboratório e escala piloto. A principal diferença entre TRL 4 e 5 é o aumento na fidelidade da tecnologia e de sua reprodução quando aplicada em campo. O sistema é testado e é quase um protótipo.

Uma vez que a tecnologia no TRL 5 esteja completa, pode-se avançar para o TRL 6. Uma tecnologia TRL 6 possui um protótipo totalmente funcional ou em modo representacional. A principal diferença entre TRL 5 e 6 é o passo acima desde escala de laboratório até escala de engenharia e a determinação de fatores de escala que permitirão o design do sistema operacional. O protótipo deve ser capaz de desempenhar todas as funções que serão necessárias para o sistema operacional. O ambiente operacional para o teste deve representar o funcionamento efetivo no ambiente ideal.

No TRL 7, a tecnologia está completa (protótipo) e demonstrada em ambiente ideal. Isso representa um passo importante do TRL 6 para o 7, que exige a demonstração de um protótipo de sistema real em um ambiente ideal.

A tecnologia em TRL 8 foi testada e "habilitada para comercialização" e está pronta para implementação em um sistema tecnológico ou tecnologia existente. Uma vez que a tecnologia tenha sido "comprovada", ela poderá ser chamada TRL 9.

Quadro 4 - Definições TRL

| TRL | Definição | Descrição |
|------------|---|---|
| 1 | Princípios básicos observados e reportados | Transição da pesquisa científica para a pesquisa aplicada. Características essenciais, comportamentos de sistemas e arquiteturas. |
| 2 | Formulação de conceitos tecnológico e/ou de aplicação. | Pesquisa aplicada. A teoria e os princípios científicos são focados nas áreas de aplicação específica na definição dos conceitos. São descritas características analíticas são desenvolvidas para simulação ou análise comportamental. |
| 3 | Estabelecimento do conceito de forma analítica ou experimental - prova de Conceito. | Comprovação da validação do conceito. A pesquisa e o desenvolvimento (P & D) são iniciados com estudos analíticos e de laboratório. Demonstração de viabilidade técnica. |
| 4 | Validação funcional dos componentes em ambiente de laboratório | Implementação e testes. Integração de elementos de tecnologia. Experiências com identificação de problemas de escala completa ou conjuntos de dados. |
| 5 | Validação das funções críticas dos componentes em ambiente relevante | Testes completos de prototipagem em ambiente representativo. Elementos de tecnologia básica integrados com elementos de suporte razoavelmente realistas. As implementações de prototipagem estão em conformidade com o ambiente e interfaces de destino. |
| 6 | Demonstração de funções críticas do protótipo em ambiente relevante | Implementações de prototipagem em grande escala. Parcialmente integrado com os sistemas existentes. Documentação limitada disponível. Viabilidade totalmente demonstrada na aplicação do sistema real. |
| 7 | Demonstração de protótipo do sistema em ambiente operacional | Demonstração do protótipo do sistema em ambiente operacional. O sistema está perto da escala do sistema operacional, com a maioria das funções disponíveis para demonstração e teste. Bem integrado com sistemas colaterais e auxiliares. Documentação limitada disponível. |
| 8 | Sistema qualificado e finalizado | Fim do desenvolvimento. Totalmente integrado. A documentação do usuário, a documentação de treinamento e a documentação de manutenção foram completas. Toda a funcionalidade testada em cenários simulados e operacionais. Verificado e validado (V & V). |
| 9 | Sistema operando e comprovado em todos os aspectos | Totalmente integrado com sistemas operacionais. O sistema real foi completamente demonstrado e testado em seu ambiente operacional. Toda a documentação concluída. Experiência operacional bem sucedida. |

Fonte: Adaptado de NASA (2017)

O TRL se apresenta como uma ferramenta analítica do nível de maturidade de uma determinada tecnologia ou mesmo dos riscos que a maturidade representa se a tecnologia estiver incluída no desenvolvimento de um produto (NASA, 2010; GIL, ANDRADE e COSTA, 2014; TIERNEY *et al.* 2013; FONSECA, 2016).

Para Azizian *et al.* (2004), embora a métrica TRL sirva como ferramenta primária de avaliação de maturidade, ela não tem objetividade e gera um excesso de conhecimento tácito (STIG *et al.*, 2011; CORNFORD, 2004). E para compensar algumas dessas questões outros modelos surgem, e integram-se ao TRL com o propósito de apresentar objetividade às especificidades ignoradas de desenvolvimento tecnológico, que não foram abordados por terem sido, inicialmente desenvolvidos para outros setores, como os de hardware e software (DoD, 2005; DUA, 2009; MANKINS, 2007; TIERNEY *et al.* 2013).

Como resultado desse esforço, alguns diferentes conceitos e sistemas foram sendo criados com a finalidade de mensurar a prontidão sistêmica, funcional ou tecnológica de equipamentos e sistemas, podendo citar a *Interface Maturity Levels (IML)*, *System Readiness Levels (SRL)*, *Integration Readiness Levels (IRL)*, *Design Maturity Levels (DML)*, *Manufacturing Readiness Levels (MRL)*, *Programmatic Readiness Levels (PRL)* e *Technology Maturity Level (TML)*, além de processos e ferramentas associados ao conceito em estudo (Quadro 5) (CANADA, 2006; LARGENT, 2003).

Quadro 5 - Métodos Fundamentados no TRL

| Método | Características | Escala |
|---|---|---------------|
| MRL - <i>Manufacturing Readiness Levels</i> | Modelo desenvolvido pelo DOD em conjunto com a indústria, com objetivo de avaliar a capacidade industrial em manufatura para reprodução de uma tecnologia (DoD, 2012) | 10 níveis |
| SRL <i>System Readiness Levels</i> | A SRL é uma matriz normatizada de comparações de TRL's e IRL. É um método quantitativo que fornece informações sobre a maturidade do sistema (SAUSER <i>et al.</i> , 2006, 2007, 2008). Tem como objetivo transformar descrições qualitativas em níveis de maturidade quantitativas ao integrar análise bidimensional da maturidade tecnológica (KUJAWSKI, 2013). | 5 níveis |
| IRL – <i>Integration Readiness Levels</i> | Objetiva integrar o nível de maturidade entre engenharia e gestão no desenvolvimento de tecnologias (SAUSER, 2010) | 9 níveis |
| HRL | Objetiva agregar transparência em avaliações de maturidade com ênfase em atributos sócio técnicos do desenvolvimento de sistema ao reduzir riscos tecnológicos ao elemento humano (FHILLIPS, 2010). | 9 Níveis |

Adaptado de N.Azizian *et al.* (2009)

Para esses autores, incorporar as informações “capturadas” por diferentes métricas juntamente com o TRL proporciona uma maior compreensão dos desafios e dos riscos de transferência ou de desenvolvimento de uma determinada tecnologia. Na indústria biofarmacêutica, entende-se que esse modelo pode ser aplicado às etapas de pesquisa exploratória, descoberta, bem como pré-desenvolvimento, desenvolvimento, fases I, II, III, validação e comercialização, a fim de proporcionar gerenciamento de risco contínuo e suporte à tomada de decisão de forma assertiva (VALERDI *et al.* 2004; DoD 2005; 2010; TIERNEY *et al.* 2013).

3.5 Avaliações da Prontidão Tecnológica (TRA)

Como forma de agilizar o entendimento da aplicação do processo métrico TRL no desenvolvimento de produto, a avaliação da prontidão tecnológica, em inglês *Technology Readiness Assessment* (TRA), se apresenta como uma ferramenta sistemática pré-estabelecida, a fim de qualificar e quantificar estágios de desenvolvimento tecnológico, amparando o TRL quanto à objetividade e especificidades.

Para Mankins, os riscos relacionados ao desenvolvimento, bem como na transferência de novas tecnologias podem ser mitigados com a utilização das avaliações da prontidão tecnológica (TRA) (MANKINS, 1999).

O DoD (Departamento de Defesa) define a Avaliação da Preparação Tecnológica na seguinte frase:

”A TRA focuses on the programs critical technologies (i.e., those that may pose major technological risk during development, particularly during the Engineering and Manufacturing Development (EMD) phase of acquisition.)”¹¹

Para Straub *et al.* (2015), o objetivo do modelo original da avaliação de prontidão tecnológica (TRA) é fornecer parâmetros de maturidade e de prontidão de desenvolvimento

¹¹ O TRA concentra-se nas tecnologias identificadas como "críticas" em desenvolvimento (ou seja, aquelas que podem representar um grande risco tecnológico durante o desenvolvimento, particularmente durante a fase de desenvolvimento de engenharia e de fabricação (DoD, 2005).

tecnológico, frente a questionamentos específicos da tecnologia e de seu cronograma de execução (DoD, 2007). Da mesma forma, diversos autores abordam o objetivo central da avaliação de prontidão tecnológica (TRA), como sendo o de permitir um entendimento em torno dos elementos críticos de forma sistemática e com eficiência, possibilitando a gestores, técnicos e pesquisadores maior assertividade em suas decisões de forma ampla, em tempo hábil dentro de suas especificidades (DoD, 2015; VALERDI *et al.* 2004; MANKINS, 2007; NAZIZIAN *et al.* 2009; TIERNEY *et al.* 2013).

A avaliação da prontidão tecnológica (TRA) permite um gerenciamento de decisões sobre o desenvolvimento e a transição, quanto às etapas da tecnologia (TRL), permitindo uma maior compreensão comum do status da maturidade, da demonstração do que foi realizado, e também do fator de identificação de riscos diversos. Em geral, a prontidão é uma medida de adequação de uma tecnologia, do processo ou do produto, dentro de um contexto particular que identifica e sugere riscos ao desenvolvimento ou ao investimento (MANKINS, 1999).

A avaliação da prontidão tecnológica tem duas preocupações principais: (i) a mensuração do TR (avaliação da prontidão) e (ii) planejamento da maturação tecnológica. O primeiro centra-se na determinação precisa de TRL, enquanto o segundo, em avançar o projeto de um TRL para o próximo.

O entendimento quanto à avaliação da prontidão tecnológica (TRA) é que ela forneça uma análise do desenvolvimento da tecnologia e não um julgamento de valor (DoD, 2015; Azizian *et al.* 2009; Tierney *et al.* 2013, contribuindo assim para:

- Identificar as lacunas nos testes, demonstrar e conhecer o nível atual de prontidão da tecnologia, bem como informar o nível de prontidão para a inclusão bem sucedida no projeto;
- Identificar tecnologias que necessitem de maior atenção gerencial ou recursos adicionais para o desenvolvimento;

Identificar novos elementos de tecnologia; aumentar a transparência das decisões de gestão, identificar tecnologias chaves à tecnologia em curso ou destacar às tecnologias imaturas ou não comprovadas que possam resultar em um maior risco de projeto.

Para Heslop e Griffith (2001), poucas ferramentas confiáveis existem para orientar o processo tecnológico quanto à maturidade da tecnologia a serem produzidas, transferidas ou

comercializadas. Nesse contexto, a avaliação de prontidão tecnológica (TRA) se propõe a dar suporte ao modelo métrico TRL (Nível de Prontidão Tecnológica), na identificação de riscos associados às tecnologias, aos investimentos, bem como na proposição de questionamentos técnicos relativos às etapas e aos processos decisórios específicos das respectivas fases de desenvolvimento (VALERDI *et al.* 2004; TIERNEY *et al.* 2013).

Quanto ao estágio de planejamento de avaliação de uma determinada tecnologia, ela começa quando se determina que a avaliação da prontidão tecnológica (TRA) é necessária. Desta forma, pretende-se com o planejamento de avaliação, ter uma visão macro do projeto e dos processos que envolvem a tecnologia, bem como a construção de equipes multidisciplinares de desenvolvimento e de plano documental.

Para Parsons (2006) e Sauser (2007), uma nova tecnologia bem como seu desenvolvimento seguem caminhos evolutivos ou de maturação semelhantes, e poder visualizá-las em um sistema macro com base na sua maturidade, funcionalidade, preparação ambiental e capacidade de agregar-se a um novo sistema, se torna essencial para o sucesso do desenvolvimento de qualquer tecnologia.

Também para Mankins (2007), o sucesso de uma nova tecnologia depende de seu entendimento prévio, bem como dos esforços de desenvolvimento frente a três grandes obstáculos: desempenho, cronograma e orçamento. Compreendida a tecnologia e seu desenvolvimento amplamente, os programas avançam e as incertezas dessas três dimensões reduzem substancialmente. Caso contrário, novos desenvolvimentos sofrerão de excessos de custos, atrasos no cronograma e de “modificações” dos objetivos iniciais de desenvolvimento. Para esse autor, para que sejam geradas avaliações de prontidão eficientes, ferramentas devem ser adequadas.

4 METODOLOGIA DE PESQUISA

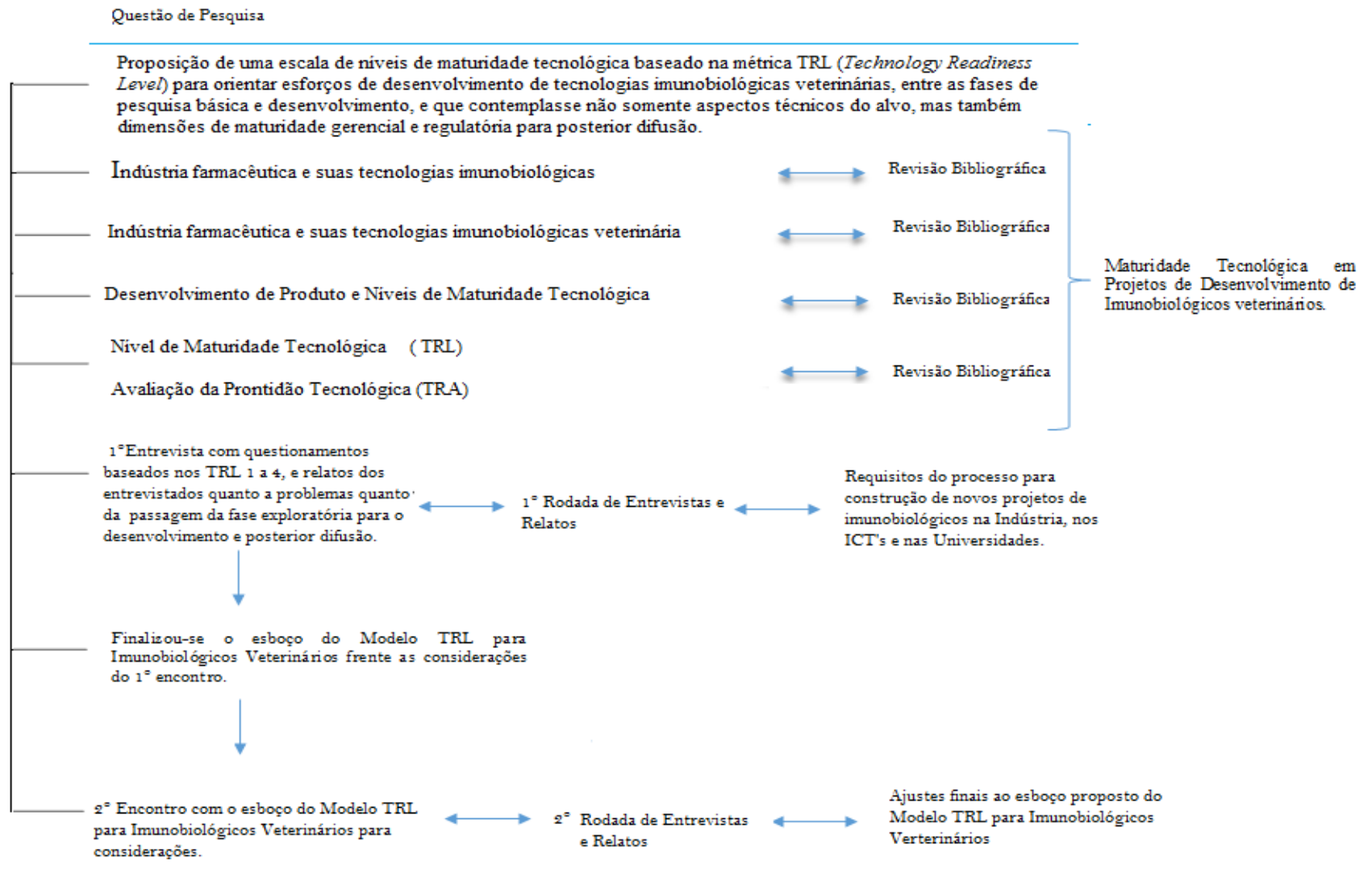
4.1 Abordagem e conceitos

Trata-se de uma pesquisa empírica e comparativa, que utiliza de experiências, fatos e relatos de especialistas que atuam nas universidades, institutos de ciência e tecnologia (ICTs) e indústria. Foram analisados pontos de vista relatados sob depoimentos e questionamentos, no intuito de coletar informações sobre o processo de desenvolvimento de imunobiológicos veterinários, bem como suas barreiras e desafios dentro de um conjunto de dimensões (técnicas, regulatórios, mercado, etc.) que permita a proposição de uma TRL adaptada a este contexto. Neste capítulo, são apresentados os aspectos metodológicos utilizados para desenvolver o estudo proposto.

4.2 Métodos e etapas de desenvolvimento da pesquisa

O estudo se propôs a realizar um estudo de campo por meio de relatos substanciados em profundidade, com profissionais (especialistas) reconhecidamente envolvidos com a inovação em suas respectivas instituições. O fluxograma ilustrado na Figura 14 resume todas as etapas envolvidas, da concepção até a realização do estudo de campo, e consolidação do quadro TRL 1 a 4 para maturidade desenvolvimento de imunobiológicos veterinários.

Figura 14 - Fluxograma



Fonte: AUTORA

Buscou-se identificar entre os principais agentes (universidades, institutos de ciência e tecnologia (ICTs) e indústria) informações sobre o processo de desenvolvimento de imunobiológicos veterinários, bem como suas barreiras e desafios dentro de um conjunto de dimensões (técnicas, regulatórias, mercadológicas, etc.) que permitissem à proposição de uma TRL adaptada a estes contextos. Para ampliar o conhecimento quanto aos objetivos traçados, buscou-se entender a dinâmica da indústria farmacêutica em sua cadeia completa, isto é, da farmacêutica humana a farmacêutica veterinária, bem como suas tecnologias imunobiológicas. Buscou-se entender o processo de desenvolvimento de produto e os níveis de maturidade tecnológica dessa indústria. Em um segundo momento, questionamentos adaptados do modelo de Avaliação da Prontidão Tecnológica (TRA) foram apresentados para ajudar na identificação do Nível de Maturidade Tecnológica (TRL) de pesquisas desenvolvidas para imunobiológicos veterinários em universidade, institutos de ciência e tecnologia (ICTs) e indústria. Bem como apresentar um modelo inicial inspirado na literatura TRL, adaptando-o às observações contingenciais colocadas pelos entrevistados.

A preparação das entrevistas iniciou-se pelo esclarecimento da questão central da pesquisa, que é a proposição de uma escala de níveis de maturidade tecnológica, para orientar esforços de desenvolvimento de tecnologias entre as fases de pesquisa básica e desenvolvimento, para posterior difusão.

A etapa seguinte foi a identificação e a seleção dos agentes para participar do estudo de campo. Profissionais diferenciados quanto à atuação em pesquisa e desenvolvimento de imunobiológicos, em suas respectivas áreas de atuação e instituições foram selecionados, a saber: universidade e institutos de ciência e tecnologia (ICTs). Também, contatado indústrias ligadas à abordagem do tema dessa dissertação, bem como a inovação e desenvolvimento de produtos.

É notório que universidades, instituto de ciência e tecnologia (ICTs) e indústria são domínios distintos. Na universidade o trabalho é colaborativo e publicável, na indústria é competitivo e secreto, e nos institutos de ciência e tecnologia (ICTs) o trabalho se destaca em mediar estes dois universos quanto a demanda e futura interação propostas de apoio. Assim, optou-se por escolher de 2 a 3 agentes por segmento, tipicamente, vale ressaltar, que os agentes nessa pesquisa não são, necessariamente, parceiros no relacionamento indústria - universidade - instituto de ciência e tecnologia (ICT).

Identificados os agentes, passou-se, então para o estabelecimento do primeiro contato e tentativa de agendamento das entrevistas. O primeiro contato foi telefônico, com a apresentação da mestranda e da pesquisa realizada. Os questionamentos listados no Apêndice I foram endereçados aos participantes através de e-mail. E, posteriormente, em forma de entrevistas, via telefone com recursos de gravação com anotação de pontos de destaque. Deixou-se a cargo do entrevistado responder às perguntas ou mesmo fazer relatos que contemplasse os temas questionados. Os casos foram levantados entre setembro e outubro de 2017 e o tempo de cada entrevista variou entre 30 a 49 minutos. Os participantes foram agrupados e os grupos foram gerados para preservar a identidade dos entrevistados (Quadro 6).

Quadro 6 - Entrevistados da pesquisa de campo

| Entrevistados | Grupo | Indústria | Característica | Perfil do Entrevistado |
|--|--------------|----------------------|---|---|
| Indústrias Veterinárias (As duas empresas farmacêuticas veterinárias são “braços” de farmacêuticas multinacionais) | IV | Grande porte | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Especializada na produção e comercialização de imunobiológicos e medicamentos veterinários. ▪ 50 anos de experiência no mercado veterinário. ▪ Faturamento bruto de 2015 foi da ordem de R\$ 378 milhões. | Diretor de Gestão Tecnológica e Professor em Biotecnologia Industrial e Recursos Genéticos. Com mais de 20 anos de experiência na área industrial farmacêutica e acadêmica. |
| | | Grande porte | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Especializada na produção e comercialização de imunobiológicos veterinários. ▪ 70 anos de experiência no mercado veterinário ▪ Faturamento bruto de 2015 foi da ordem de R\$ 195 milhões. | Gerente e chefe de produção, com mais de 20 anos de experiência. |
| Institutos de Ciência e Tecnologia (ICT'S) | ICT | ICT Federal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Compromisso com a ciência e inovação como base do desenvolvimento socioeconômico e da promoção da saúde. | Pesquisadora e professora, doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal de Minas Gerais. |
| | | ICT Estadual | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Promovendo a saúde. ▪ Através da pesquisa e desenvolvimento, qualidade, inovação. | PhD em imunologia, pesquisador, mais de 30 anos atuando com vacinas e imunobiológicos. |
| Universidade (Professores; Pesquisadores; Empreendedores) | UV | Universidade Federal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gerar e difundir conhecimentos científicos, tecnológicos e culturais. | Pesquisador, professor e titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). |
| | | Universidade Federal | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gerar e difundir conhecimentos científicos, tecnológicos e culturais. | Físico, pesquisador, professor adjunto no Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais. |

Fonte: AUTORA

Foi desenvolvido um questionário único para todos os grupos de entrevistados (Apêndice I). A intenção do questionário foi abordar a questão central da pesquisa, que é tentar identificar entre os principais agentes (universidades, institutos de ciência e tecnologia (ICT) e indústria) se há uma métrica de maturidade nos projetos de pesquisa e desenvolvimento realizados nas instituições estudadas que poderiam ajudar na proposição de uma escala de níveis de maturidade tecnológica, para orientar esforços de desenvolvimento de tecnologias imunobiológicas veterinárias entre as fases de pesquisa básica e desenvolvimento e posterior difusão.

Foram abordadas questões semiestruturadas, adaptadas a partir da revisão da literatura do Nível de Prontidão Tecnológica (TRL) e das Avaliações da Prontidão Tecnológica (TRA). Deixou-se ao entrevistado espaço para relatar fatos, experiências em projetos, bem como percepções quanto ao tema proposto.

Em um segundo momento, após a consolidação da transcrição dos relatos e questionamentos dos agentes, criou-se um quadro de prontidão tecnológica com as considerações dos entrevistados em um primeiro momento, concatenaram-se aspectos particulares do desenvolvimento de produtos imunobiológicos de aplicação veterinária, abordados no capítulo 2 com a revisão teórica de TRL sintetizada no capítulo 3.

Após transcrições das entrevistas e dos relatos, frente aos questionários respondidos e consolidados, uma segunda avaliação foi enviada. Agora em forma de um quadro com respectivas observações quanto aos níveis de Prontidão Tecnológica (TRL), bem como Avaliações da Prontidão Tecnológica (TRA), a fim de definir o nível de maturidade dos relatos e respostas quanto ao problema de pesquisa. Esperou-se que os entrevistados conseguissem se identificar nas transcrições apresentadas no quadro, com possibilidades de novas sugestões e adaptações a serem descritas no esboço/ quadro a ser apresentado e entregue ao final dessa dissertação.

Quadro 7 - 1º fórum de discussões e desdobramento do TRL

| Nº | Perguntas do 1º fórum de discussões. | E posterior desdobramento do TRL |
|----|---|--|
| 1 | O que falta para que durante esse estágio de “bancada sejam produzidos resultados que facilitem seguir adiante através das fases de desenvolvimento e futura difusão”? | A revisão da literatura científica e técnica foi realizada. ↳ identificadas rotas científicas e tecnológicas para o desenvolvimento do projeto/ a fim de diminuir incertezas iniciais. |
| 2 | Quais são as dificuldades de transferir resultados obtidos em laboratórios de pesquisa (pesquisa básica) para a indústria (fase de desenvolvimento)? Quais seriam os principais fatores que dificultam esta transferência? | Os princípios científicos e tecnológicos identificados como relevantes ao projeto têm bases científicas. ↳ Técnicas experimentais e processos tecnológicos propostos têm validação na base de dados científicos através de estudos analíticos. |
| 3 | Os ensaios desenvolvidos nas fases iniciais de "bancada" são conduzidos de forma a garantir a viabilidade e aprovação junto aos órgãos reguladores, ou mesmo comprovar a qualificação dos ensaios no futuro? | Esboço macro do projeto foi idealizado: ↳ Identificaram-se aspectos de maturidade tecnológica nas técnicas a serem utilizadas (aceitação pelo órgão regulador, capacidade técnica e de infraestrutura para serem realizadas). ↳ Identificaram-se possíveis problemas que possam dificultar todo desenvolvimento de todo o projeto, com ênfase na fase de passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão. |
| 4 | É gerado algum dossiê que permita uma possível transferência? Que contemple dados relacionados ao Projeto Macro: aspectos de maturidade tecnológica das técnicas a serem utilizados, possíveis problemas que possam dificultar a passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão, plano de mitigação de problemas, por exemplo? ↳ Identificado equipes; | Foram mapeadas rotas preliminares de desenvolvimento do projeto: ↳ Identificado parceiros; ↳ Observados e identificados possíveis pontos críticos do processo; ↳ Construído plano de mitigação de problemas identificado. |
| 5 | Eles teriam validade para um dossiê de aprovação de uma nova droga junto aos órgãos reguladores? Ex.: testes de estabilidade e pureza? | Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. |

4.3 Caracterizações dos profissionais entrevistados

Da indústria, foram entrevistados profissionais de empresas farmacêuticas veterinárias, consideradas de grande porte, tanto pelo número de funcionários quanto pelo faturamento. A primeira empresa entrevistada foi representada pelo Diretor de Gestão Tecnológica e Professor em Biotecnologia Industrial e Recursos Genéticos. Com mais de 20 anos de experiência na área industrial farmacêutica e acadêmica.

A segunda empresa entrevistada foi representada pelo chefe de produção com mais de 20 anos de experiência.

Pelos institutos de ciência e tecnologia (ICTs), foram entrevistados profissionais de Institutos pautados pela relevância de atuação com valores sociais, com a ciência, promoção da saúde, inovação científica e tecnológica, vigilância em saúde e em desenvolvimento e produção de medicamentos, dentre outros valores e visões.

Pelo ICT Federal, o representante escolhido pela sua expertise profissional e acadêmica, Doutora em Ciência Animal.

Pelo ICT Estadual, o representante escolhido pela sua expertise profissional e acadêmica, é PhD em imunologia, É pesquisador e atua a mais de 30 anos no setor estadual com vacinas e imunobiológicos.

Pela Academia (APPU), foram entrevistados professores pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento, farmácia, química e biologia, além da atuação em atividades de ensino, em atividades de pesquisa e prestação de serviços especializados.

5 ANÁLISE E RESULTADOS

Na revisão bibliográfica, observou-se que a indústria biofarmacêutica mundial é altamente dependente de pesquisa científica, de multidisciplinaridade de equipes e sua atuação sempre esteve atenta às mudanças de políticas de saúde pública, integrada às legislações regulamentares de cada país de atuação com demandas de novos produtos, sempre dependentes ou amparadas por grandes aportes financeiros.

A estrutura do mercado biofarmacêutico mundial, segundo Gadelha (2013), pode ser definida como oligopólio dado à presença de multinacionais que influenciam o comportamento do setor, principalmente quanto aos produtos éticos, medicamentos de referência ou inovadores, por serem os primeiros tratamentos desenvolvidos ou por apresentarem diferencial em relação aos tratamentos disponíveis. Além disso, por possuírem também uma maior segurança, qualidade e eficácia de comprovação científica.

As empresas que lideram esse setor são de grande porte e atuam de forma globalizada, dependentes de capacidade inovadora de seus laboratórios de pesquisa e desenvolvimento, sediadas normalmente nos Estados Unidos e na Europa. Sabe-se que, conforme ocorria a expansão da economia mundial na década de 1980, o mesmo acontecia às organizações farmacêuticas que, desde essa década, vêm se reorganizando através de aquisições, vendas, parcerias, fusões e incorporações pela necessidade de incorporarem pró ativamente na economia globalizada e alcançarem a hegemonia no segmento.

Nesse cenário, pode-se dizer que essa indústria opera baseada em altos gastos com P&D, despesas com marketing, preços e lucratividade. A explicação para elevados investimentos e custos está na pesquisa e no desenvolvimento de medicamentos com seus onerosos e lentos processos, se comparado aos demais setores industriais.

Pode-se dizer que há também um forte investimento em marketing e mercados, os quais não sofrem restrições impostas por governos, quando então são praticados altos preços para compensar os altos investimentos em P&D.

Ao longo da história, o cenário de inovação dessa indústria tem mudado. Iniciou-se com a pesquisa acadêmica, quando o desenvolvimento dos medicamentos se instituía através de pesquisas exploratórias mínimas, baseadas em métodos relativamente primitivos (1850 a 1945), passando pela pesquisa de produtos sintéticos (1945 a 1980) e, a partir de 1980 até hoje, esse

cenário pode ser representado pelas primeiras empresas de biotecnologia e farmacêuticas atuantes na nanotecnologia, explorada no intuito de agregar menores custos e incertezas, quando comparados à biotecnologia.

5.1 Lacunas do contexto brasileiro de desenvolvimento de produtos imunobiológicos de aplicação veterinária: uma perspectiva dos dados de campo.

No Brasil, a presença de empresas menores não muda as características estruturais ditadas pelo setor mundial. Elas, geralmente, reagem às decisões das indústrias maiores que, desde a década de 1970, vêm sendo dominada pelas multinacionais.

Quanto à dinâmica do desenvolvimento de novos produtos (PDP), os principais processos de P&D&I se restringem aos países sede das indústrias farmacêuticas internacionais, restando à distribuição e comercialização para países subdesenvolvidos, dentre eles o Brasil. Como descrito na revisão da literatura, embora exista uma infraestrutura científica de boa qualidade, o desenvolvimento tecnológico é baixo, restrito a poucas empresas privadas nacionais e algumas instituições públicas. Pode-se dizer que, especificamente nessa indústria, a pesquisa e o desenvolvimento são inexpressivos, pouco relevantes e de baixo conteúdo tecnológico em confronto às grandes empresas multinacionais que dominam o mercado em sua cadeia completa.

Consequentemente, uma significativa perda quanto ao aproveitamento das oportunidades geradas nos institutos (universidade e ICT), refletido pelo baixo envolvimento industrial em atividades de pesquisa e desenvolvimento, pode ser observado. Provavelmente, isso se dá pela falta de interação entre os agentes do sistema de inovação nacional em comparação ao que se observa com países desenvolvidos.

Observa-se também, que a falta de interação entre esses agentes deixa universidades, institutos de pesquisa e indústrias em espaços separados e isolados, reforçando a concepção da ciência como um processo autocentrado. Contestando o entendimento do processo de inovação como linear e sequencial, que parte da ciência básica para a aplicada, passando pelo desenvolvimento tecnológico e pela produção para então chegar ao mercado conforme observado na literatura revisada. Notou-se também que o desenvolvimento de projetos de pesquisa básica tem o intuito de atender a demandas acadêmicas, sem observar aspectos técnicos, gerenciais de mercado e de regulação, e frequentemente são vistos pelos pesquisadores com a possibilidade de

transferência e na geração de produtos. Porém, quando ocorre, as inobservâncias de parâmetros de maturidade que se traduzem na insuficiência de resultados impedem, geralmente, que esses projetos ultrapassem a fase de pesquisa básica.

No caso específico de projetos de pesquisa de imunobiológicos, os resultados gerados na bancada, muitas vezes, comprovam a eficiência em gerar proteção imunológica e atendem ao requerimento da academia. Porém, para a indústria, são necessários resultados adicionais e diversos para que os projetos sejam sequer avaliados e cheguem à fase de desenvolvimento.

Atualmente, a ciência exige do pesquisador muito mais do que seus conhecimentos técnicos acerca do objeto de estudo e pesquisa. Portanto, uma das possibilidades de crescimento científico seria a alocação correta do conhecimento para a pesquisa no que tange a gestão, documentação, cronograma e mercado. Posto isto, não basta identificar a linha de pesquisa a ser desenvolvida, mas também aspectos estruturais do alvo, potenciais acessos legais ao mercado e sua comercialização, bem como aspectos gerenciais quanto à multidisciplinaridade da equipe, maturidade das tecnologias envolvidas e assim por diante.

É incontestável a necessidade de construção de projetos de pesquisa básica quando o interesse for o de desenvolvimento de um produto ou processo que sejam produzidos observando aspectos diversos, que possam ser traduzidos em dimensões de maturidade, isto é, que contemplem informações diversas no escopo do projeto, tais como parcela de mercado a conquistar, concorrentes, investidores, legislação, infraestrutura. De igual forma, os aspectos da fase de desenvolvimento de bancada, tais como escalonamento laboratorial, boas práticas de laboratório, vias de obtenção do antígeno através de tecnologias escalonáveis, excipientes, adjuvantes, formulação, estabilidade que sejam facilmente reproduzíveis e demonstrem a prova de conceito de forma robusta tanto exigida pela indústria.

Toda essa discussão buscou abordar os temas referentes aos objetivos específicos da pesquisa e utiliza-las no questionário baseado no TRL de 1 a 4 (da pesquisa básica ao desenvolvimento) através de estudo de campo e, com ele, a expectativa de que as respostas e relatos dos especialistas entrevistados pudessem reforçar os pressupostos do trabalho que já haviam sido desdobrados na revisão bibliográfica associada à dinâmica do setor biofarmacêutico estudado.

Como resultado aos questionamentos discutidos e abordados no estudo de campo, encontra-se, segundo as próprias observações dos agentes questionados, a dificuldade na transferência de tecnologia:

"[...] quando sou contatado por pesquisadores, 90 % das vezes, querendo propor uma ideia de negócio, eu diria que o máximo de evolução apresentada, seria uma boa ideia! ou seja, sequer a prova de conceito tinha sido feita [...]". (Grupo IV).

"[...] pesquisadores e professores ainda não tem, a maioria deles, entendimento do processo de desenvolvimento e lançamento de um produto para o mercado [...]". (Grupo IV).

"[...] isso e um problema mundial, não e do Brasil, e é discutido fora do Brasil em fóruns internacionais. Como trazer uma pesquisa da bancada até o mercado [...]". (Grupo IV).

"[...] falta conhecimento de “boas práticas de laboratório”, das normas e legislação sobre PI, dos aspectos legais envolvidos [...]". (Grupo UV).

"[...]falta de controle do que é pesquisado [...]". (Grupo UV).

"[...] e o mais grave: qual nível de boas práticas do ambiente de pesquisa [...]" (Grupo UV).

"[...] resultados sem a robustez quantitativa e qualitativa [...]" (Grupo UV)

“[...]ausência de informações sobre rendimento de purificação ou conjugação atividade específico pouco caracterizado, composto pouco ou mal caracterizado [...]” (Grupo UV).

"[...]o primeiro gargalo é que, na nossa área que é de longa maturação, tem que haver mecanismos para a inovação disruptiva em longo prazo, além de disruptiva existe a situação regulatória, deveria haver mecanismos para financiar a inovação [...]” (Grupo IV).

"[...] as instituições de ensino e pesquisa no Brasil apesar de haver um discurso sobre a inovação, os parâmetros que medem desempenho de pesquisadores professores, por exemplo, os índices da capes ainda privilegiam a publicação, a publicação tem um peso, peso são maiores áreas que na pesquisa avançadas, pesquisa avançada não vira produto desenvolvimento tecnológico

e por consequência num prazo viável. O cara prefere ter publicações em áreas de peso, em vez de ficar fazendo desenvolvimento de formiguinha que precisa ser feito pra trazer um produto no mercado [...]”. (Grupo IV).

Sendo a falta de comunicação e interlocução entre esses agentes um grande problema, isto é, o pesquisador, em geral, não entende a abordagem comercial da tecnologia, sendo a diferença de linguagem, entre esses agentes e parceiros, um dos maiores entraves quanto ao que é pesquisado e o interesse comercial:

“[...] entendo que o estágio de bancada se restrinja à prova do conceito. Uma vez que o conceito esteja provado, várias outras etapas precisariam ser realizadas. As etapas posteriores à prova do conceito vão variar conforme a característica do produto bem como do mercado alvo [...]”. (Grupo IV)

"[...] um projeto de pesquisa deslumbrando uma transferência precisa ser elaborado de forma invertida, partindo do conhecimento do problema e do impacto econômico/social que a solução do mesmo pode gerar! Este processo muitas vezes é conflitante com a noção geral de pesquisa stricto sensu! Obviamente, uma pesquisa iniciada sem este cuidado (inversão de lógica) também pode produzir resultados possíveis de serem transferidos, mas a dificuldade é maior [...]”. (Grupo UV).

"[...] tive um projeto que resultou no desenvolvimento de um processo melhorado que já tem know-how registrado e pode ser transferido para a Indústria. Este know-how foi desenvolvido em parceria com a indústria, mas até o momento ela não tem definido internamente se deseja ou não implantar tal melhoria. Assim, neste caso eu diria que a indústria também falha em ter a noção exata dos custos que podem envolver ou a introdução de um novo produto ou a melhoria de um novo processo à sua linha de produção. Logo existem dificuldades [...]”. (Grupo UV).

As características próprias da tecnologia e de pensá-la como possível produto ou inovação:

"[...] falhas desde o início da concepção do projeto. [...]". (Grupo ICT).

"[...] nossa dificuldade na fase de bancada, no desenvolvimento da inovação, foi à inexperiência de pensar em uma tecnologia factível de ser confeccionada pela indústria licenciadora, factível em termos de custo inclusive [...]”. (Grupo ICT).

"[...] a pesquisa acadêmica (maior produtora de ciência no País!) gera dissertações, teses e artigos [...]". (Grupo UV).

"[...] falta de controle do que é pesquisado, e o mais grave, qual nível de boas práticas do ambiente de pesquisa [...]" (Grupo UV).

"[...] na maioria das vezes o projeto é mais um “ramo” da linha de pesquisa do coordenador da pesquisa, gerado em etapas anteriores e que por sua vez poderá gerar novos ramos [...]". (Grupo UV).

A falta de financiamento; de infraestrutura; falta de formalismo quanto aos resultados, dentre outros riscos diversos:

“[...] falta muita coisa. Primeiramente os recursos financeiros são poucos e impedem uma fase de pesquisa mais completa. Falta uma maior colaboração entre profissionais pesquisadores de diferentes especialidades. Exemplo: Utilizar os animais vacinados para estudos de toxicidade. Validar a purificação de componentes vacinais e a formulação através de espectrometria de massa [...]”. (Grupo ICT).

"[...] adicionalmente, nas atividades de bancada, um fator agravante que compromete a inovação em nossas pesquisas é a falta de recursos financeiros [...]” (Grupo ICT).

"[...] aliado a isso, observamos ainda que há pouca informação do passo a passo para conseguir certificação junto aos órgãos reguladores e como elaborar um dossiê padronizado e específico capaz de serem certificado por estes referidos órgãos [...]". (Grupo ICT).

“[...] ausência de informações sobre custos; falta de um pré-escalamento em ambiente de laboratório; resultados [...]”. (Grupo ICT).

“[...] a indústria também falha em ter a noção exata dos custos que podem envolver ou a introdução de um novo produto ou a melhoria de um novo processo à sua linha de produção. Logo existem dificuldades [...]” (Grupo UV).

"[...] se fosse possível um guia, seria um auxílio inestimável! No entanto, qualquer transferência realizada hoje em dia leva, imperativamente, à necessidade de se realizar (novamente) os principais experimentos da pesquisa dentro de um ambiente certificado com boas práticas! A única vantagem é o

conhecimento prévio dos métodos empregados no processo... desde que tenham sido corretamente conduzidos, claro! [...]".(Grupo ICT).

5.2 Propostas de níveis de maturidade para tecnologias imunobiológicas veterinárias.

A partir da revisão teórica dos modelos referenciais de maturidade tecnológica, diversas adaptações do TRL puderam ser observadas em aplicações diversas, além daquelas que marcaram o setor aeroespacial.

Neste trabalho, se propôs uma adaptação TRL à realidade do ambiente de pesquisa e desenvolvimento para imunobiológicos veterinários, adaptando orientações e atribuições de TRL de 1 a 4 para o segmento biofarmacêutico, baseado no guia de avaliação da prontidão tecnológica TRA. Evidentemente, dentro de um entendimento de que os TRLs de 1 a 4 cobririam etapas importantes do processo, nas quais as preocupações industriais típicas se sobrepõem às científicas, ou seja, perfariam propostas de padronização e controle para o trabalho de bancada consideradas essenciais para o prosseguimento do processo sob a responsabilidade de agentes industriais, deixando os níveis 5 (validação) ao 9 (lançamento do produto) para trabalhos futuros com a indústria.

Optou-se por trabalhar questionamentos da pesquisa básica ao desenvolvimento adaptados a metodologia TRL, (Figura 13), a saber:TRL1, TRL2, TRL3 e TRL4. Constatou-se a necessidade de construção de projetos mais robustos, que reunissem aspectos técnicos e fundamentos de metodologias de medição da maturidade, dentre essas o TRL, que pudessem dar flexibilidade qualitativa e quantitativa quanto aos questionamentos de maturidade nas respectivas etapas dos projetos. Dentre eles, encontram-se a identificação de problemas quanto a caracterização do objeto alvo, metodologias de bancada, pré-escalonamento, mercado, legislação regulatória, PI, rejeitos.

Longe de ser um passo a passo de como fazer pesquisa, a proposta desperta a atenção do pesquisador (e equipe associada) para elementos que outrora não eram de sua responsabilidade, mas, que agora, a sua inobservância pode gerar atrasos, retrabalhos e prejuízos não apenas financeiros, além de outras ordens, tais como a inviabilidade de colocação de um

produto no mercado por causa da inobservância de questões da fase inicial da pesquisa, ou mesmo, a dificuldade de captação de apoio financeiro para o desenvolvimento da tecnologia pela falta de informações essenciais, que se traduzem em dimensões de maturidade.

Os quadros 8, 9, 10, 11 apresentam a proposta na forma de esquemas baseados no modelo TRL, com adaptações para projetos de imunobiológicos veterinários construídas na primeira rodada de entrevistas, com os agentes do estudo de campo, e aprimoradas em uma segunda rodada de entrevistas.

No Quadro 8, contemplam-se avaliações de prontidão tecnológica (TRA) pré-desenvolvidas para identificação do nível de maturidade de tecnologia imunobiológica TRL 1. Cinco questões amplas foram inicialmente desenvolvidas e discutidas na primeira rodada de entrevistas (Apêndice I), que serviram de base para identificação de aspectos de maturidade e detalhamento de futuros TRL apresentados nos quadros seguintes. As abordagens foram abrangentes, com objetivo de compreender e estruturar ao máximo um entendimento acerca da questão central da pesquisa. As principais verbalizações dos agentes entrevistados foram identificadas e separadas em grupo.

Para entendimento e interpretação quanto a estrutura dos quadros TRL 8, 9, 10, 11, inicia-se a leitura a partir da:

- i. Primeira coluna, representada pela prontidão tecnológica (o objetivo é situar o pesquisador, técnico ou gestor quanto ao nível de prontidão tecnológica na escala TRL a tecnologia se encontra. Mais baixo (pesquisa básica), intermediário (desenvolvimento) ou avançado (produção), e assim por diante;
- ii. Na segunda coluna se encontra o conceito da tecnologia na escala métrica TRL, isto é, a tecnologia está realmente na TRL que deveria estar?
- iii. Na terceira coluna, define-se o estágio da prontidão tecnológica na escala TRL (conceitua-se e define-se o nível de prontidão tecnológica no intuito que pesquisadores, técnicos ou gestores identifique o contexto e a prontidão de sua tecnologia).
- iv. A quarta coluna é representada por questionamentos TRA baseados no documento DoD para contexto farmacêutico, adaptados à realidade dos projetos de pesquisa básica. Os questionamentos elaborados devem ser interpretados através de um “SIM”. Caso a resposta seja “NAO”, considera-se que aquele item deverá ser investigado, não prosseguindo, desta forma não impactando nas sequências TRL das fases seguintes.

- v. A quinta coluna é representada pelas justificativas às avaliações TRA propostas. Por qual razão devo seguir dessa forma?
- vi. A sexta coluna evidências, reconhece na documentação apresentada a confirmação aos questionamentos TRA fundamentado pelas justificativas.
- vii. Na coluna seguinte, a sétima, se encontram as cinco questões gerais (mencionadas anteriormente e apresentadas no Apêndice I) que foram apresentadas aos respectivos agentes. O propósito inicial das questões, foi permitir aos entrevistados que abordassem os problemas encontrados na bancada e no desenvolvimento de projetos imunobiológicos. Também, permitir que os relatos pudessem exprimir a realidade e representassem os projetos desenvolvidos que poderiam ter sido transferidos, mas não foram. E mais, que conseguíssemos identificar a maturidade tecnológica na construção desse projetos, ou a falta dela. As principais verbalizações dos agentes entrevistados foram representadas em grupos na oitava coluna.
- viii. A oitava coluna consiste nas verbalizações dos grupos da indústria, das ICTs e da universidade.
- ix. A nona e última coluna é representada pelas referências bibliográficas que abordam aspectos diversos da literatura, dentre elas o TRL, aspectos diversos de maturidade no desenvolvimento de novos produtos, indicadores de maturidade, incertezas e riscos tecnológicos, bem como o desenvolvimento de tecnologias inovadoras. Encontra-se também, referências que abordam os problemas encontrados nas fases de bancada, quando possíveis drogas candidatas falham no desenvolvimento, e então são dispensadas do portfólio.

Figura 15 - Representação simplificada e didática sem o conteúdo textual.

Não! Executar para prosseguir para a próxima tarefa e consequentemente a próxima fase.

| Sim! | Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | Questionamento TRA | Justificativas | Evidências | 1ª rodada de entrevistas - | Verbalizações Indústria | Verbalizações ICTs | Verbalizações Universidades | Referências |
|---------------------------|-----------------------|---|--|------------------------------|---------------------|------------|------------------------------|--|--------------------|-----------------------------|-------------|
| | 1ª coluna | 2ª coluna | 3ª Coluna | 4ª coluna | 5ª coluna | 6ª coluna | 7ª coluna | 8ª coluna | | | 9ª coluna |
| Seguir para TRL 2 | TRL 1 | Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. | Neste estágio encontra-se todo o processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. | 1 Sim? Não/ | | | 1 | Verbalizações | Verbalizações | Verbalizações | Referências |
| | | | | 2 Sim? Não/ | | | 2 | | | | |
| | | | | 3 Sim? Não/ | | | 3 | | | | |
| | | | | 4 Sim? Não/ | | | 4 | | | | |
| | | | | 5 Sim? Não/ | | | 5 | | | | |
| Seguir para o TRL 3 | Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | Questionamento (Afirmativas) | Justificativas | Evidências | 2ª rodada de entrevistas - | Verbalizações da Indústria, ICTs, Universidade | | | Referências |
| | 1ª coluna | 2ª coluna | 3ª Coluna | 4ª coluna | 5ª coluna | 6ª coluna | 7ª coluna | 8ª coluna | | | 9ª coluna |
| Seguir para o TRL 3 | TRL 2 | Pesquisa básica / Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada num conceito tecnológico e/ou ideia de aplicação. | • Intenso foco intelectual sobre o problema observado. • Geração de pesquisa em torno do objeto de pesquisa, estudos bibliográficos, investigações, hipóteses e desenhos | 1 Sim? Não/ | | | 1 | Verbalizações | Verbalizações | Verbalizações | Referências |
| | | | | 2 Sim? Não/ | | | 2 | | | | |
| | | | | 3 Sim? Não/ | | | 3 | | | | |
| | | | | 4 Sim? Não/ | | | 4 | | | | |
| | | | | 5 Sim? Não/ | | | 5 | | | | |
| | | | | 6 Sim? Não/ | | | 6 | | | | |
| | | | | 7 Sim? Não/ | | | 7 | | | | |
| | | | | 8 Sim? Não/ | | | 8 | | | | |
| Seguir para o TRL 4 | Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | Questionamento (Afirmativas) | Justificativas | Evidências | 2ª rodada de entrevistas - | Verbalizações da Indústria, ICTs, Universidade | | | Referências |
| | 1ª coluna | 2ª coluna | 3ª Coluna | 4ª coluna | 5ª coluna | 6ª coluna | 7ª coluna | 8ª coluna | | | 9ª coluna |
| Seguir para o TRL 4 | TRL 3 | preliminar. Pesquisa baseada com o mínimo de resultados favoráveis Analítico e Experimental. Função e/ou Prova característica de conceito. • Isso inclui estudos analíticos e estudos em escala de laboratório para validar fisicamente as previsões analíticas de elementos separados da tecnologia. | Pesquisa básica intensificada a coleta de dados e suas análises; A pesquisa e o desenvolvimento ativos (P&D) são iniciados. • Isso inclui estudos analíticos e estudos em escala de laboratório para validar fisicamente as previsões analíticas de elementos separados da tecnologia. | 1 Sim? Não/ | | | 1 | Verbalizações | Verbalizações | Verbalizações | Referências |
| | | | | 3 Sim? Não/ | | | 3 | | | | |
| | | | | 4 Sim? Não/ | | | 4 | | | | |
| | | | | 5 Sim? Não/ | | | 5 | | | | |
| | | | | 6 Sim? Não/ | | | 6 | | | | |
| | | | | 7 Sim? Não/ | | | 7 | | | | |
| | | | | 8 Sim? Não/ | | | 8 | | | | |
| | | | | 9 Sim? Não/ | | | 9 | | | | |
| | | | | 10 Sim? Não/ | | | 10 | | | | |
| | | | | 11 Sim? Não/ | | | 11 | | | | |
| | | | | 12 Sim? Não/ | | | 12 | | | | |
| | | | | 13 Sim? Não/ | | | 13 | | | | |
| | | | | 14 Sim? Não/ | | | 14 | | | | |
| | | | | 15 Sim? Não/ | | | 15 | | | | |
| | | | | 16 Sim? Não/ | | | 16 | | | | |
| | | | | 17 Sim? Não/ | | | 17 | | | | |
| | | | | 18 Sim? Não/ | | | 18 | | | | |
| Seguir para o próximo TRL | | | | Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | Questionamento (Afirmativas) | | | | |
| | 1ª coluna | 2ª coluna | 3ª Coluna | 4ª coluna | 5ª coluna | 6ª coluna | 7ª coluna | 8ª coluna | | | 9ª coluna |
| Seguir para o próximo TRL | TRL 4 | Desenvolvimento tecnológico. Prova de Conceito e segurança. Validação dos componentes da tecnologia em ambiente de laboratório. | Nesta fase, os componentes tecnológicos básicos são desenhados, desenvolvidos e integrados para verificar se trabalham em conjunto. | 1 Sim? Não/ | | | 1 | Verbalizações | Verbalizações | Verbalizações | Referências |
| | | | | 2 Sim? Não/ | | | 2 | | | | |
| | | | | 3 Sim? Não/ | | | 3 | | | | |
| | | | | 4 Sim? Não/ | | | 4 | | | | |
| | | | | 5 Sim? Não/ | | | 5 | | | | |
| | | | | 6 Sim? Não/ | | | 6 | | | | |
| | | | | 7 Sim? Não/ | | | 7 | | | | |
| | | | | 8 Sim? Não/ | | | 8 | | | | |
| | | | | 9 Sim? Não/ | | | 9 | | | | |
| | | | | 10 Sim? Não/ | | | 10 | | | | |

Fonte: Autora

Abordou-se com os respectivos agentes do estudo de campo, aspectos técnicos de desenvolvimento de imunobiológicos, e também aspectos gerenciais e estratégicos considerados essenciais na produção de um projeto de pesquisa e desenvolvimento robusto.

No Quadro 9, contemplam-se avaliações de prontidão tecnológica (TRA) para identificação do nível da tecnologia imunobiológica TRL 2.

Nesse nível, a tecnologia se traduz na pesquisa básica e prova de conceito preliminar. Define-se num conceito tecnológico e/ou ideia com intenso foco intelectual sobre o problema observado, geração de pesquisa em torno do objeto desejado, investigações em estudos bibliográficos, hipóteses e desenhos experimentais.

No Quadro 10, contemplam-se avaliações de prontidão tecnológica (TRA) para identificação do nível da tecnologia imunobiológica TRL 3. A tecnologia TRL3 se traduz na prova de conceito preliminar, com pesquisa baseada no mínimo de resultados favoráveis. A prova preliminar de conceito está formulada e desenvolvida. Constituiu-se questionamentos técnicos avançados com pesquisa básica intensa associada à coleta de dados e análises.

No Quadro 11, contemplam-se avaliações de prontidão tecnológica (TRA) para identificação do nível da tecnologia imunobiológica TRL 4. A tecnologia se traduz no desenvolvimento tecnológico. Prova de conceito pronta e segurança validada. Validação dos componentes da tecnologia em ambiente de laboratorial.

Quadro 8 – Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 1

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | Questionamento TRA (Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase) | Justificativas | Evidências | |
|-----------------------|--|---|---|---|---|--|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <p>• Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica.</p> <p>• Neste estágio se encontra todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias.</p> <p>• Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade dessas tecnologia identificadas nessas revisões serão aplicadas ao projeto a ser desenvolvido; questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados.</p> | 1 | A revisão da literatura científica e técnica foi realizada; \ Identificadas rotas científicas e tecnológicas para o desenvolvimento do projeto/ Minimizar incertezas iniciais. | <ul style="list-style-type: none"> Identificar o Estado da Arte /minimizar incertezas Definição do futuro projeto (identificar caminho e rotas tecnológicas viáveis na geração de um produto diferenciado dos existentes) | Revisão bibliográfica (estudos científicos e técnicos, busca de bancos de patentes e produtos). |
| | | | 2 | Os princípios científicos e tecnológicos identificados como relevantes ao projeto têm bases científicas. \ Técnicas experimentais e processos tecnológicos propostos têm validação na base de dados científicos através de estudos analíticos. | <ul style="list-style-type: none"> A viabilidade técnica e científica é essencial para o êxito do projeto (garante uma métrica de possibilidades bem fundamentadas/ identificarem possíveis pontos críticos do processo). | Trabalhos científicos, patentes e produtos de mercados. |
| | | | 3 | Esboço macro do projeto foi idealizado: \ Identificou-se aspectos de maturidade tecnológica nas técnicas a serem utilizadas (aceitação pelo órgão regulador, capacidade técnica e de infraestrutura para serem realizadas). \ Identificou-se possíveis problemas que possam dificultar todo desenvolvimento de todo o projeto , com ênfase na fase de passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão. \ Plano de mitigação de problemas começa a ser esboçado. | <ul style="list-style-type: none"> Poder identificar a capacidade de desenvolvimento de forma ampla através de/ princípios da tecnologia ou do projeto (fases e estágios): <ul style="list-style-type: none"> Infraestrutura adequada; Equipe técnica multidisciplinar adequada; Necessidade de equipamentos adequados; Previsão financeira e valoração da tecnologia com base de mercado eficiente e a custo justo; Propriedade Intelectual a ser conduzida para processos e produto; Possíveis parceiros. | O próprio projeto Macro |
| | | | 4 | Foram mapeados rotas preliminares de desenvolvimento do projeto: \ Identificado equipes; \ Identificado parceiros; \ Observados e identificados possíveis pontos críticos do processo; \ Construído plano de mitigação de problemas identificado. | Projeto macro para solicitação de financiamento. | O próprio Projeto Macro (a fim de captar recursos para sua execução e implementação). |
| | | | 5 | 5. Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | Protocolos de BPF implementadas e validadas; Atualização dos cálculos financeiros e aproveitamento do rejeito. |

Continua

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | 1 ° rodada de entrevistas - Detalhamento do TRL nas entrevistas | Verbalizações do Grupo da Indústria | Referências |
|-----------------------|--|--|--|--|---|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <ul style="list-style-type: none"> • Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. • Neste estágio se encontra todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. • Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade dessas tecnologia identificadas nessas revisões serão aplicadas ao projeto a ser desenvolvido; questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados. | <p>1</p> <p>O que falta para que durante esse estágio de “bancada sejam produzidos resultados que facilitem seguir adiante através das fases de desenvolvimento e futura difusão”?</p> | <p>"[...] entendo que o estágio de bancada se restrinja à prova do conceito. Uma vez que o conceito esteja provadas várias outras etapas precisariam ser realizadas. As etapas posteriores à prova do conceito vão variar conforme a característica do produto bem como do mercado alvo. [...]"</p> <p>"[...] quando sou contatado por pesquisadores, 90 % das vezes, querendo propor uma ideia de negócio, eu diria que o máximo de evolução apresentada, seria uma boa ideia! ou seja, sequer a prova de conceito tinha sido feita [...]"</p> <p>"[...], pesquisadores e professores ainda não tem, a maioria deles, entendimento do processo de desenvolvimento e lançamento de um produto para o mercado [...]"</p> <p>"[...] isso e um problema mundial, como trazer uma pesquisa da bancada até o mercado, diversas teorias existem desse assunto, e configura para a indústria como diversos entendimentos [...]"</p> <p>"[...] pesquisadores se apresentam somente com uma boa ideia! Ou seja, Sequer a prova do conceito é feito [...]"</p> <p>"[...]. Em relação ao mercado pode ser que testes de otimização do processo de fabricação sejam exigidos para redução do custo de produção ou adição de uma nova característica de forma a tornar o produto seja competitivo".</p> <p>"[...] quanto a resultados que possam ser utilizados em processo de apresentação de regulação precisam ser credenciados. Isso pressupõe que você tem reprodutibilidade da prova de conceito [...]"</p> | <p>Munos et. al. (2009); Paul <i>et al.</i> (2010) ; DOD (2005; 2007);Mankins (2013); Nolte (2008); Rozenfeld <i>et al.</i> (2006); GAO (1999;2010) ; Tierney <i>et al.</i> (2011); Nazizian <i>et al.</i> (2009); Lim <i>et al.</i> (2006); B Sauser, (2008); U Högman <i>et al.</i> (2010); Fabien Jeanet <i>al.</i> (2015); Brillhuis-Meijer <i>et al.</i> (2016).</p> |
| | | | <p>2</p> <p>Quais são as dificuldades de transferir resultados obtidos em laboratórios de pesquisa (pesquisa básica) para a indústria (fase de desenvolvimento)? Quais seriam os principais fatores que dificultam esta transferência?</p> | <p>"[...] o primeiro gargalo é que, na nossa área que é de longa maturação, tem que haver mecanismos para a inovação disruptiva a longo prazo, além de disruptiva existe a situação regulatória, deveria haver mecanismos para financiar a inovação ...!"</p> <p>"[...] segundo ponto, as instituições de ensino e pesquisa no Brasil apesar de haver um discurso sobre a inovação, os parâmetros que medem desempenho de pesquisadores professores, por exemplo, os índices da capes ainda privilegiam a publicação, a publicação tem um peso, peso são maiores áreas que na pesquisa avançadas, pesquisa avançada não vira produto desenvolvimento tecnológico e por consequência num prazo viável. O cara prefere ter publicações em áreas de peso, em vez de ficar fazendo desenvolvimento de formiguinha que precisa ser feito pra trazer um produto no mercado [...]"</p> | <p>Buckland (2005); Josefsberg; Buckland (2012) ;Malerba (2015); Nolte (2008); DOD (2005; 2007); Mankins (2013);</p> |

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | 1 ° rodada de entrevistas - Detalhamento do TRL nas entrevistas | Verbalizações do Grupo da Indústria | Referências |
|-----------------------|--|--|--|---|---|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <ul style="list-style-type: none"> • Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. • Neste estágio se encontra todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. • Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade dessas tecnologia identificadas nessas revisões serão aplicadas ao projeto a ser desenvolvido; questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados. | 3 Os ensaios desenvolvidos nas fases iniciais de "bancada", são conduzidos de forma a garantir a viabilidade e aprovação junto aos órgãos reguladores, ou mesmo comprovar a qualificação dos ensaios no futuro? | "[...] na verdade, os laboratórios em que são realizados os testes é que precisam da certificação [...]". | Zadoks (2006); Zinsstag <i>et al.</i> (2011); Lombard <i>et al.</i> (2007); Bhattacharya <i>et al.</i> (2005); Vieira (2006) |
| | | | 4 É gerado algum dossiê que permita uma possível transferência? Que contemple dados relacionados ao Projeto Macro: aspectos de maturidade tecnológica das técnicas a serem utilizados, possíveis problemas que possam dificultar a passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão, plano de mitigação de problemas, por exemplo? \\Identificado equipes; | "[...] Não é do meu conhecimento que existam no Brasil CROs que possam cumprir tais requisitos [...]" | Buckland (2005); Kuhlmann j (1999 ; Basha (2007); Waack (2000); Heslop <i>et al.</i> (2001) ; Pronker <i>et al.</i> (2013); Mankins (2007); Nolte (2008) |
| | | | 5 Eles teriam validade para um dossiê de aprovação de uma nova droga junto aos órgãos reguladores? Ex.: testes de estabilidade e pureza? | "[...] somente se os laboratórios forem certificados e os tramites regulatórios seguidos [...]" | Buckland (2005); Josefsberg; Buckland (2012); Malerba (2015); DOD (2005); Mankins (2013); Nolte (2008) |

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | 1 ° rodada de entrevistas - Detalhamento do TRL nas entrevistas | Verbalizações do Grupo ICTs | Referências |
|-----------------------|--|--|---|---|---|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <ul style="list-style-type: none"> • Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. • Neste estágio se encontra todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. • Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade dessas tecnologia identificadas nessas revisões serão aplicadas ao projeto a ser desenvolvido; questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados. | <p>1 O que falta para que durante esse estágio de “bancada sejam produzidos resultados que facilitem seguir adiante através das fases de desenvolvimento e futura difusão”?</p> | <p>"[...] nossa dificuldade na fase de bancada, no desenvolvimento da inovação, foi a inexperiência de pensar em uma tecnologia factível de ser confeccionada pela indústria licenciadora, factível em termos de custo inclusive [...]".</p> <p>“ [...] Falta muita coisa. Primeiramente os recursos financeiros são poucos e impedem uma fase de pesquisa mais completa. Falta uma maior colaboração entre profissionais pesquisadores de diferentes especialidades. Exemplo: Utilizar os animais vacinados para estudos de toxicidade. Validar a purificação de componentes vacinais e a formulação através de espectrometria de massa [...]”</p> | <p>Munos et. al. (2009); Paul et al. (2010) ; DOD (2005; 2007, 2012);Mankins (2013); Nolte (2008);Rozenfeld et al. (2006); GAO (1999;2010) ; Tierney et al. (2011); Nazizian et al. (2009); Lim et al. (2006); B Sauser, (2008); U Högman et al. (2010); Fabien Jeanet al. (2015); Brilhuis-Meijer et al. (2016).</p> |
| | | | <p>2 Quais são as dificuldades de transferir resultados obtidos em laboratórios de pesquisa (pesquisa básica) para a indústria (fase de desenvolvimento)? Quais seriam os principais fatores que dificultam esta transferência?</p> | <p>"[...] falhas desde o início da concepção do projeto."</p> <p>"[Em alguns casos já observados, nossa dificuldade na fase de bancada, no desenvolvimento da inovação, foi à inexperiência de pensar em uma tecnologia factível de ser confeccionada pela indústria licenciadora, factível em termos de custo inclusive [...]]"</p> <p>"[...] Adicionalmente, nas atividades de bancada, um fator agravante que compromete a inovação em nossas pesquisas é a falta de recursos financeiros.</p> <p>"[...] aliado a isso, observamos ainda que há pouca informação do passo à passo para conseguir certificação junto aos órgãos reguladores e como elaborar um dossiê padronizado e específico capaz de ser certificado por estes referidos órgãos".</p> <p>“[...] são vários fatores. Primeiro a falta de uma interlocução e colaboração com empresas. Segundo a pouca ou nenhuma, experiência das empresas em realizar o desenvolvimento de produtos baseando-se principalmente na reprodução no Brasil de produtos estrangeiros através do licenciamento. Os pesquisadores em geral não atendem às necessidades da fase de desenvolvimento no tocante à quantidade e qualidade dos resultados obtidos na fase de pesquisa [...]”</p> | <p>Buckland (2005); Josefsberg; Buckland (2012) ;Malerba (2015); Nolte (2008); DOD (2005; 2007, 2012); Mankins (2013);</p> |
| | | | <p>3 Os ensaios desenvolvidos nas fases iniciais de "bancada", são conduzidos de forma a garantir a viabilidade e aprovação junto aos órgãos reguladores, ou mesmo comprovar a qualificação dos ensaios no futuro?</p> | <p>“[...] sendo um trabalho de desenvolvimento conjunto com o possível licenciador isso nos permitirá obtenção de resultados relevantes e atraentes para o investidor [...]”</p> <p>[...] Aliado a isso, observamos ainda que há pouca informação do passo à passo para conseguir certificação junto aos órgãos reguladores e como elaborar um dossiê padronizado e específico capaz de ser certificado por estes referidos órgãos...[...]"</p> <p>"[...] não participação da indústria no processo de desenvolvimento de uma tecnologia faz com que muitas vezes os resultados não sejam suficientemente atraentes para o investidor principalmente se também não atender às exigências dos órgãos reguladores. Nossa experiência demonstra que iniciávamos nossa pesquisa sem pretensão de futura transferência de tecnologia [...]"</p> | <p>Zadoks (2006); Zinsstag et al. (2011); Lombard et al. (2007); Bhattacharya et al. (2005); Vieira (2006)</p> |

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | 1 ° rodada de entrevistas - Detalhamento do TRL nas entrevistas | Verbalizações do Grupo ICTs | Referências |
|-----------------------|--|--|--|--|---|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <ul style="list-style-type: none"> • Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. • Neste estágio se encontra todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. • Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade dessas tecnologia identificadas nessas revisões serão aplicadas ao projeto a ser desenvolvido; questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados. | <p>4</p> <p>É gerado algum dossiê que permita uma possível transferência? Que contemple dados relacionados ao Projeto Macro: aspectos de maturidade tecnológica das técnicas a serem utilizados, possíveis problemas que possam dificultar a passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão, plano de mitigação de problemas, por exemplo? \Identificado equipes;</p> | <p>"[...] atualmente, nossa Instituição conta com o trabalho do Núcleo de Inovação Tecnológica – NIT, que tem prestado importante auxílio nas decisões dos projetos para o futuro, principalmente para evitar insuficiência de resultados atraentes para futuros investimentos. O NIT tem atuado no desenvolvimento de forma prática e clara em uma nova cultura Institucional no quesito de contribuição do desenvolvimento tecnológico do país [...]"</p> <p>"[...] em geral os projetos científicos são orientados para a publicação de artigos e ou programas de pós-graduação. Mesmo quando se vislumbra uma transferência o projeto científico não atende aos requisitos da indústria no tocante a informações relevantes para a fase de desenvolvimento [...]"</p> <p>"[...] Não que seja do meu conhecimento. Este é um problema que observo na maioria dos projetos de pesquisa. O foco é a publicação e apresentação em congressos e teses. [...]"</p> <p>"[...] a falta de um dossiê com os dados apresentados na forma adequada à transferência [...]"</p> | <p>Buckland (2005); Kuhlmann j (1999 ; Basha (2007); Waack (2000); Heslop <i>et al.</i>(2001) ; Pronker <i>et al.</i> (2013); Mankins (2007); Nolte (2008)</p> |
| | | | <p>5</p> <p>Eles teriam validade para um dossiê de aprovação de uma nova droga junto aos órgãos reguladores? Ex.: testes de estabilidade e pureza?</p> | <p>"[...] os ensaios analíticos realizados na fase de pesquisa em geral são feitos em ambientes não BPF e, portanto não atendem as exigências dos órgãos reguladores [...]"</p> | <p>Buckland (2005); Josefsberg; Buckland (2012) ;Malerba (2015); DOD (2005, 2012); Mankins (2013); Nolte (2008)</p> |

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | 1 ° rodada de entrevistas - Detalhamento do TRL nas entrevistas | | Verbalizações do Grupo Universidade | Referências |
|-----------------------|--|--|---|---|--|---|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <ul style="list-style-type: none"> • Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. • Neste estágio encontra-se todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. | 1 | <p>O que falta para que durante esse estágio de “bancada sejam produzidos resultados que facilitem seguir adiante através das fases de desenvolvimento e futura difusão”?</p> | <p>"[...] Falta conhecimento de “boas práticas de laboratório”, das normas e legislação sobre PI, dos aspectos legais envolvidos [...]"</p> <p>"[...] falta de controle do que é pesquisado [...]"</p> <p>"[...] e o mais grave: qual nível de boas práticas do ambiente de pesquisa."</p> <p>"[...] tive um projeto que resultou no desenvolvimento de um processo melhorado que já tem know-how registrado e pode ser transferido para a Indústria. Este know-how foi desenvolvido em parceria com a indústria mas até o momento ela não tem definido internamente se deseja ou não implantar tal melhoria. Assim, neste caso eu diria que a Indústria também falha em ter a noção exata dos custos que podem envolver ou a introdução de um novo produto ou a melhoria de um novo processo à sua linha de produção. Logo existem dificuldades."</p> | <p>Munos et. al. (2009); Paul et al. (2010) ; DOD (2005; 2007, 2012);Mankins (2013); Nolte (2008);Rozenfeld et al. (2006); GAO (1999;2010) ; Tierney et al. (2011); Nazizian et al. (2009); Lim et al. (2006); B Sauser, (2008); U Högman et al. (2010); Fabien Jeanet et al. (2015); Brillhuis-Meijer et al. (2016).</p> |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade da tecnologia. Questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados. | 2 | <p>Quais são as dificuldades de transferir resultados obtidos em laboratórios de pesquisa (pesquisa básica) para a indústria (fase de desenvolvimento)? Quais seriam os principais fatores que dificultam esta transferência?</p> | <p>"[...] tive um projeto que resultou no desenvolvimento de um processo melhorado que já tem know-how registrado e pode ser transferido para a Indústria. Este know-how foi desenvolvido em parceria com a indústria mas até o momento ela não tem definido internamente se deseja ou não implantar tal melhoria. Assim, neste caso eu diria que a Indústria também falha em ter a noção exata dos custos que podem envolver ou a introdução de um novo produto ou a melhoria de um novo processo à sua linha de produção. Logo existem dificuldades." " [...] Na maioria das vezes não! [...]"</p> <p>"[...] Na maioria das vezes o projeto é mais um “ramo” da linha de pesquisa do coordenador da pesquisa, gerado em etapas anteriores e que por sua vez poderá gerar novos ramos [...]"</p> <p>"[...] Na maioria das vezes não! Um projeto de pesquisa deslumbrando uma transferência precisa ser elaborado de forma invertida, partindo do conhecimento do problema e do impacto econômico/social que a solução do mesmo pode gerar! Este processo muitas vezes é conflitante com a noção geral de pesquisa stricto sensu! Obviamente, uma pesquisa iniciada sem este cuidado (inversão de lógica) também pode produzir resultados possíveis de serem transferidos, mas a dificuldade é maior [...]"</p> <p>"[...] Resultados sem a robustez quantitativa e qualitativa [...]"</p> <p>"[...] ausência de informações sobre rendimento de purificação ou conjugação atividade específico pouco caracterizado, composto pouco ou mal caracterizado [...]"</p> <p>"[...] ausência de informações sobre custos; Falta de um pré-escalonamento em ambiente de laboratório; Resultados [...]"</p> | <p>Buckland (2005); Josefsberg; Buckland (2012) ;Malerba (2015); Nolte (2008); DOD (2005; 2007, 2012); Mankins (2013);</p> |

| Prontidão Tecnológica | Nível da Tecnologia | Definição | 1 ° rodada de entrevistas - Detalhamento do TRL nas entrevistas | Verbalizações do Grupo Universidade | Referências |
|-----------------------|--|---|--|--|---|
| TRL 1 | Pesquisa básica ou testes preliminares | <ul style="list-style-type: none"> • Nível mais baixo de Prontidão Tecnológica. • Neste estágio encontra-se todo processo de pesquisa bibliográfica; Identificado estado da arte e tecnologias. • Os critérios de decisão estão relacionados nesse estágio, bem como às revisões e avaliações de literatura científica. A aplicabilidade da tecnologia. Questionamentos básicos de mercado; bem como as possíveis aplicações científicas vinculadas aos problemas identificados. | 3 Os ensaios desenvolvidos nas fases iniciais de "bancada", são conduzidos de forma a garantir a viabilidade e aprovação junto aos órgãos reguladores, ou mesmo comprovar a qualificação dos ensaios no futuro? | <p>"[...] Não. Pelo menos no ambiente acadêmico isto não ocorre, pois o "ambiente em si" não é certificado! O cumprimento dos requisitos para certificação também é um processo conflitante com o sistema acadêmico brasileiro [...]"</p> <p>"[...] quando a academia realiza experimentos deste tipo ela consegue fazer esta estimativa em fase de laboratório, com técnicas específicas e caras que as vezes podem não ser viáveis economicamente ao produto/processo (imaginando um produto ou processo de baixo valor agregado). Logo a presença da parte da indústria na parceria vai dizer exatamente até que ponto se necessita chegar para ter um produto viável economicamente [...]"</p> | Zadoks (2006); Zinsstag <i>et al.</i> (2011); Lombard <i>et al.</i> (2007); Bhattacharya <i>et al.</i> (2005); Vieira (2006) |
| | | | 4 É gerado algum dossiê que permita uma possível transferência? Que contemple dados relacionados ao Projeto Macro: aspectos de maturidade tecnológica das técnicas a serem utilizados, possíveis problemas que possam dificultar a passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão, plano de mitigação de problemas, por exemplo? ↳ Identificado equipes; | "[...] a pesquisa acadêmica (maior produtora de ciência no País!) gera dissertações, teses e artigos. Estes documentos auxiliam o processo, mas não tem validade em agências reguladoras. E o complicador: em algumas situações, estes documentos (de domínio público) podem causar prejuízos para o processo de transferência [...]" | Buckland (2005); Kuhlmann j (1999 ; Basha (2007); Waack (2000); Heslop <i>et al.</i> (2001) ; Pronker <i>et al.</i> (2013); Mankins (2007); Nolte (2008) |
| | | | 5 Eles teriam validade para um dossiê de aprovação de uma nova droga junto aos órgãos reguladores? Ex.: testes de estabilidade e pureza? | "[...] se fosse possível, seria um auxílio inestimável! No entanto, qualquer transferência realizada hoje em dia leva, imperativamente, à necessidade de se realizar (novamente) os principais experimentos da pesquisa dentro de um ambiente certificado com boas práticas! A única vantagem é o conhecimento prévio dos métodos empregados no processo... desde que tenham sido corretamente conduzidos, claro! [...]" | Buckland (2005); Josefsberg: Buckland (2012) ;Malerba (2015); DOD (2005); Mankins (2013); Nolte (2008) |

Finalizado TRL 1

Quadro 9 - Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 2

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase | | | Verbalizações dos entrevistados após apresentação do quadro 8 (TRL 1) | | | Referências | |
|-----------------------|--|---|--|--|--|---|---|-----|-------------|--|
| | | | Nº | Passo 2 | Justificativas | Evidências | INDÚSTRIA | ICT | | ACADEMIA |
| TRL2 | Pesquisa básica / Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada num conceito tecnológico e/ou ideia de aplicação. | <ul style="list-style-type: none"> • Intenso foco intelectual sobre o problema observado. • Geração de pesquisa em torno do objeto desejado de pesquisa, estudos bibliográficos investigações, hipóteses e desenhos experimentais abordando questões científicas. • É gerada hipótese (es). Os planos e / ou protocolos de pesquisa são desenvolvidos, analisados pelos pares, aprovados ou não. As aplicações são especulativas e podem não haver nenhuma prova ou análise detalhada para apoiar os pressupostos. | 1 | Solução (tipo vacina) proposta está definida. | Identificando o agente e a relação da transmissão das doenças de forma eficaz. | Esboço do pré-projeto realizado (Publicações ou outras referências que descrevem a aplicabilidade da tecnologia a ser considerada e que fornece análise para apoiar o conceito). Atividades (de pesquisa aplicada, estudos analíticos e documentos comparando concorrentes tecnologias). | “[...] pela análise da pesquisa de campo TRL 1 nota-se claramente que não há de forma cabal uma agenda de inovação totalmente estabelecida nas instituições de P&D e nas indústrias, no Brasil [...]” | | | DOD (2005; 2007;2009); Mankins (2013); Nolte (2008); GAO (1999, 2010) ; Tierney <i>et al.</i> (2011) |
| | | | 2 | Pré - projeto definido e escrito. ∨Reagentes e equipamento e acessórios comprados e ou sendo adquiridos. ∨Orçamento aprovado (compras iniciadas, instalados e equipamentos calibrados) | Identificar principais norteadores do projeto | Pré-projeto | “[...] os projetos de pesquisa e desenvolvimento já deveriam incluir as equipes dos núcleos de inovação (busca de patentes, análise de mercado), equipes da atividade regulatória (dossiês para registro), equipes de logística (desenvolvimento do projeto) e as equipes técnicas de forma a abranger a maioria dos requisitos técnicos do projeto (identificação do alvo, isolamento ou produção, purificação, caracterização, formulação, estabilidade, toxicidade, estudo de campo, imunização. Para tanto faz-se necessário ampliar as equipes que escrevem os projetos não deixando apenas para o pesquisador.” | | | |
| | | | 3 | Métrica para medir desempenho das etapas e processos foi estabelecida. | A análise dos rendimentos e efeitos imunológicos foi comprovada estatisticamente | Protocolos | “[...] Falta gestão! As instituições brasileiras devem sair do modo operacional individual para o colaborativo . Os órgãos de financiamento devem se atualizar, gerando editais com metas mais ambiciosas quanto ao resultado esperado. Devem induzir, fortalecer e facilitar a formação de equipes multidisciplinares. Devem ser realistas quanto ao valor do financiamento, evitando editais de inovação onde o recurso não passa da casa de dois dígitos. Devem ampliar os períodos pre estabelecidos para dar tempo às equipes de gerar resultados esperados, com pontos periódicos de verificação dos mesmos. [...]” | | | |

Continua

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase | | Justificativas | Evidências | Verbalizações dos entrevistados após apresentação do quadro 8 (TRL 1) | | | Ref. |
|-----------------------|--|---|--|---|---|---|--|---|----------|------|
| | | | Nº | Passo 2 | | | INDÚSTRIA | ICT | ACADEMIA | |
| TRL2 | Pesquisa básica / Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada num conceito tecnológico e/ou ideia de aplicação. | <ul style="list-style-type: none"> Intenso foco intelectual sobre o problema observado. Geração de pesquisa em torno do objeto de pesquisa, estudos bibliográficos, hipóteses e desenhos experimentais. É gerada hipótese (es). Os planos e / ou protocolos de pesquisa são desenvolvidos, analisados pelos pares, aprovados ou não. As aplicações são especulativas e podem não haver nenhuma prova ou análise detalhada para apoiar os pressupostos. | 4 | Ensaio laboratorial comprovam viabilidade da proposta e de protocolos experimentais. | Resultados obtidos foram próximo e ou esperados/ ou atendem | Protocolos | “[...] o tema dessa dissertação é desenvolvimento e inovação. Sob essa linha mestra devemos nos debruçar para tentar entender o objetivo finalístico que é entender o porquê das baixas taxas de inovação no Brasil. e apoiar uma proposta que possa melhorar a situação atual com parâmetros bem estabelecidos [...]”. “[...] desenvolvimento e inovação tem um fim em si mesmo, gerar produtos. A ciência por sua vez gera conhecimento sem um fim prático. A busca é por entender mecanismos e fenômenos que regem uma determinada área de pesquisa e nos ajudem a produzir com melhor eficiência [...]” “[...] competência intelectual, e muito da infraestrutura laboratorial e industrial, já se encontra instalada e disponível. Falta um alinhamento das competências e infraestruturas em torno de um objetivo comum: gerar produtos.” “[...] isso é possível sem que seja necessário alterar o objetivo da academia ou da indústria, mas espera-se um ganho para ambos.” “[...] Não se trata de falta de preparo intelectual, longe disso, mas sim de uma cultura estabelecida em que tudo gira em torno do problema científico e do pesquisador por um lado e de outra a cultura de comprar e produzir com um mínimo de modificações (inovação) do outro lado [...]”. “[...] atualmente, difunde-se mais e mais a necessidade do país inovar em várias áreas, muito se fala, centros de proteção à inovação foram criados, leis foram e são aprovadas mas, o que se vê é o mesmo cenário, baixa taxa de inovação.” | DOD (2005; 2007; 2009); Mankis (2013); Nolte (2008); GAO (1999, 2010); Tierney <i>et al.</i> (2011) | | |
| | | | 5 | Painéis de amostras e controles montados. | Reflete a população alvo e a população afetada | O próprio painel de amostras | | | | |
| | | | 6 | Estudos de escalonamento em ambiente laboratorial iniciados. | Processos realizados em escala pré-desenvolvimento. | Protocolos | | | | |
| | | | 7 | Definidos: Rotas tecnológicas; Métodos de purificação/inativação; medidas de potência; imunização; cobertura esperada; testes de toxicidade; pureza; reprodutibilidade. | Excelência dos resultados | Protocolos pré-desenvolvidos que contemple etapas e fases da caracterização e desenvolvimento da amostra. | | | | |
| | | | 8 | Desenho geral do projeto está proposto (máster plan), desenho do fluxograma, desenho do escalonamento e metodologia propostos, etc. | | Protocolos pré-desenvolvidos que contemple etapas e fases da caracterização e desenvolvimento da amostra. Check list das etapas e respectivos protocolos. | | | | |

Finalizado TRL 2

Quadro 10 - Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 3

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA (Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase) | | Justificativas | Evidências | Verbalizações dos entrevistados após apresentação dos quadros 8 e 9 (TRL 1 e 2) | | | Ref. |
|-----------------------|--|---|--|--|--|--|--|---|----------|------|
| | | | Nº | Passo 3 | | | INDÚSTRIA | ICT | ACADEMIA | |
| TRL 3 | <p>Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada com mínimo de resultados favoráveis. Analítico e Experimental. Função e / ou Prova característica de conceito</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa básica intensa associada a coleta de dados e suas análises; • A pesquisa e o desenvolvimento ativos (P&D) são iniciados. • Isso inclui estudos analíticos e estudos em escala de laboratório para validar fisicamente as previsões analíticas de elementos separados da tecnologia. • Esses estudos constituem uma prova de conceito preliminar da tecnologia, realizada em ambiente laboratorial. • A informação de suporte inclui resultados de testes laboratoriais realizados para medir parâmetros de interesse e comparação com previsões analíticas para subsistemas críticos. • Na TRL 3, o trabalho ultrapassou a fase de papel para o trabalho experimental, que verifica que o conceito funciona como esperado | 1 | Técnicas e processos otimizados em escala laboratorial. | Primeiros ensaios laboratoriais validados | Protocolos | <p>“[...] sabemos escrever projetos de pesquisa para editais? sabemos pesquisar? sabemos formar recursos humanos? A resposta não poderia ser outra a não ser sim! Sabemos inovar? Os fatos duramente nos mostram que não.”</p> <p>“[...] quando se diz que muito da infraestrutura está instalada é porque as universidades e centros de pesquisa têm um vasto e diversificado número de laboratórios que estudam desde ecologia até o desenvolvimento de materiais. Nesta faixa de atividades, encontramos a biologia, biofísica, bioquímica, a imunologia, a patologia, microbiologia, biologia celular e molecular, farmacologia, fisiologia, físico-química, e outras. Enfim todas as expertises necessária ao desenvolvimento de biofármacos entre eles as vacinas[...]”</p> <p>“[...] ao que se depreende do estudo o problema é uma questão de gestão e de políticas de financiamento, [...]”.</p> <p>“[...] Os editais de agências de fomento e cursos de pós-graduação giram em torno da academia, isto é: da ciência pura[...]”.</p> | <p>DOD (2005 ; 2007; 2009) ; Mank ins (2013); Nolte (2008); GAO (1999 , 2010) ; Tiern ey et al. (2011)</p> | | |
| | | | 2 | Parâmetros e limites de segurança para processos e técnicas começam a ser definidos. | Protocolos validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 3 | Ensaio laboratoriais têm repetibilidade. | Ensaio realizados com eficiência | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 4 | Estudos de escalonamento em ambiente laboratorial iniciados. | Processos realizados em escala de pré-desenvolvimento | Protocolos | | | | |
| | | | 5 | Riscos tecnológicos começam a ser tratados. | Plano de gerenciamento de riscos foi elaborado | Plano de Riscos | | | | |
| | | | 6 | Estudos para tratamento dos rejeitos iniciados (descarte ou aproveitamento). | Adequação das fases com descartes e /ou reaproveitamento | Protocolos de descartes padronizados. | | | | |
| | | | 7 | Estudos de desenvolvimento em escala de produção são iniciados. | Estudos de escalonamento devem garantir a produção em larga escala | Protocolos de escalonamento padronizados | | | | |
| | | | 8 | Teste de produto em ambiente de campo comprova viabilidade. | Estudos de viabilidade técnica /produção em larga escala | Protocolos de viabilidade técnica padronizados | | | | |

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA (Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase) | | Justificativas | Evidências | Verbalizações dos entrevistados após apresentação dos quadros 8 e 9 (TRL 1 e 2) | | | Ref. |
|-----------------------|--|--|--|---|---|--|---|-----|----------|------|
| | | | Nº | Passo 3 | | | INDÚSTRIA | ICT | ACADEMIA | |
| TRL 3 | <p>Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada com mínimo de resultados favoráveis. Analítico e Experimental. Função e / ou Prova característica de conceito</p> | <p>Pesquisa básica intensa associada a coleta de dados e suas análises;</p> <ul style="list-style-type: none"> • A pesquisa e o desenvolvimento ativos (P&D) são iniciados. • Isso inclui estudos analíticos e estudos em escala de laboratório para validar fisicamente as previsões analíticas de elementos separados da tecnologia. • Esses estudos constituem uma prova de conceito preliminar da tecnologia, realizada em ambiente laboratorial. • A informação de suporte inclui resultados de testes laboratoriais realizados para medir parâmetros de interesse e comparação com previsões analíticas para subsistemas críticos. • Na TRL 3, o trabalho ultrapassou a fase de papel para o trabalho experimental. | 9 | Estudos farmacocinéticos padronizados (absorção, distribuição, bio transformação e excreção) | Prova de conceito realizado | Protocolos de farmacocinética validados; Atualização dos cálculos. | | | | |
| | | | 10 | Boas práticas de Laboratórios (BPL) implementados. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | Protocolos de BPF implementados e validados; Atualização dos cálculos financeiros e aproveitamento do rejeito. | | | | |
| | | | 11 | Estudo exploratório de fases reconhecidamente críticas da tecnologia e / ou sua integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.) | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | Estudo exploratório de fases com protocolos implementados e validados | | | | |
| | | | 12 | Destino metabólico e excreção ou eliminação identificados e protocolos padronizados. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | Validação dos protocolos | | | | |

Continua

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA (Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase) | | Justificativas | Evidências | Verbalizações dos entrevistados após apresentação dos quadros 8 e 9 (TRL 1 e 2) | | | Ref. |
|-----------------------|--|--|--|---|---|--|---|-----|----------|--|
| | | | Nº | Passo 3 | | | INDÚSTRIA | ICT | ACADEMIA | |
| TRL 3 | Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada com mínimo de resultados favoráveis. Analítico e Experimental. Função e / ou Prova característica de conceito | <ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa básica intensa associada a coleta de dados e suas análises; • A pesquisa e o desenvolvimento ativos (P&D) são iniciados. • Isso inclui estudos analíticos e estudos em escala de laboratório para validar fisicamente as previsões analíticas de elementos separados da tecnologia. • Esses estudos constituem uma prova de conceito preliminar da tecnologia, realizada em ambiente laboratorial. • Na TRL 3, o trabalho ultrapassou a fase de papel para o trabalho experimental, que verifica que o conceito funciona como esperado. | 13 | Riscos tecnológicos identificados e soluções propostas. | Dossiês validados | Protocolos padronizados | | | | DOD (2005; 2007; 2009); Mankins (2013); Nolte (2008); GAO (1999; 2010); Tierney <i>et al.</i> (2011) |
| | | | 14 | Tratamento de rejeitos e custos definidos, etc. | Protocolos validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 15 | Escalonamento laboratorial terminado. | Protocolos validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 16 | Riscos tecnológicos identificados e soluções propostas. | Dossiês validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 17 | Documentos do Master Plan finalizados (POP). | Dossiê contemplando todos os protocolos finalizados | Dossiê finalizado do pré desenvolvimento | | | | |
| | | | 18 | Transferência para etapa de desenvolvimento. | Dossiê contemplando todos os protocolos finalizados | Dossiê finalizado do pré desenvolvimento | | | | |

Quadro 11 - Questionamentos TRA para imunobiológicos TRL 4

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA (Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase) | | Justificativas | Evidências | Verbalizações dos entrevistados após apresentação do quadro 8, 9, 10 (TRL 1, 2, 3) | | | Referências |
|-----------------------|---|---|--|---|---|---|--|--|----------|-------------|
| | | | Nº | Passo 4 | | | INDÚSTRIA | ICTs | ACADEMIA | |
| TRL4 | Desenvolvimento tecnológico. Prova de Conceito e segurança. Validação dos componentes da tecnologia em ambiente de laboratório. | Nesta fase, os componentes tecnológicos básicos são desenhados, desenvolvidos e integrados para verificar se trabalham em conjunto. | 1 | Prova de Conceito e seguranças das construções biológicas foram demonstradas em laboratório e em modelo animal em campo. | Prova de conceito realizado | Prova de conceito finalizado com respectivos protocolos desenvolvidos e padronizados. | <p>“[...] vale ressaltar aqui um contribuição de um profissional da indústria com mais de 25 anos de experiência na produção de vacinas veterinária e na transferência de tecnologia. “Chegam até nós quando muito, com uma boa ideia”. Não existe um mínimo estudo de mercado e nem de produtos competidores. Desta forma, a prova de conceito nesse estágio adaptado ao TRL 4 é essencial para que os projetos da academia e ICT cheguem bem desenvolvidos, mas com característica de necessidade de mercado [...]”</p> <p>“[...] Uma grande ideia, em tese, pode não ser tão boa na prática”. O risco de que a teoria não funcione exatamente como o planejado é algo que existe no desenvolvimento de imunobiológicos. A única forma de saber como uma boa ideia vai se sair na prática é testando.</p> <p>“[...] essa situação a meu ver demonstra claramente uma cultura de pesquisa e desenvolvimento autocentrada. Ela é intramuros e quando se vislumbra uma aplicação extramuros, esbarra em obstáculos não previstos [...]”</p> | DOD (2005; 2007; 2009); Mankins (2013); Nolte (2008); GAO (1999; 2010); Tierney <i>et al.</i> (2011) | | |
| | | | 2 | Métodos de produção e purificação padronizados | Credibilidade dos protocolos pré - desenvolvidos | Desenvolvimento do produto em condições de BPF com o escalonamento. | | | | |
| | | | 3 | Estudo exploratório de fases reconhecidamente críticas e / ou integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.) | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | Estudo exploratório de fases com protocolos implementados e validados | | | | |
| | | | 4 | Projeto validado cientificamente e tecnologicamente (índice de imunização, caracterização físico-química, rendimento). | Dossiês padronizados | Protocolos padronizados | | | | |

| Prontidão Tecnológica | Nível da tecnologia | Definição | Questionamento TRA (Afirmativas devem ser geradas para passar para próxima fase) | | Justificativas | Evidências | Verbalizações dos entrevistados após apresentação do quadro 8, 9, 10 (TRL 1, 2, 3) | | | Referências |
|-----------------------|---|---|--|--|---|--|--|-----|----------|--|
| | | | Nº | Passo 4 | | | INDÚSTRIA | ICT | ACADEMIA | |
| TRL4 | Desenvolvimento tecnológico. Prova de Conceito e segurança. Validação dos componentes da tecnologia em ambiente de laboratório. | Nesta fase, os componentes tecnológicos básicos são desenhados, desenvolvidos e integrados para verificar se trabalham em conjunto. | 5 | Riscos tecnológicos identificados e soluções propostas. | Dossiês validados | Protocolos padronizados | | | | DOD (2005; 2007;2009); Mankins (2013); Nolte (2008); GAO (1999; 2010) ; Tierney <i>et al.</i> (2011) |
| | | | 6 | Tratamento de rejeitos definido custos etc. | Protocolos validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 7 | Métrica do escalonamento realizada por estudos analíticos. | Protocolos validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 8 | Escalonamento laboratorial terminado. | Protocolos validados | Protocolos padronizados | | | | |
| | | | 9 | Documentos do Master Plan finalizados (POP). | Dossiê contemplando todos os protocolos finalizados | Dossiê finalizado do pré desenvolvimento | | | | |
| | | | 10 | Transferência para etapa de desenvolvimento. | Dossiê contemplando todos os protocolos finalizados | Dossiê finalizado do desenvolvimento | | | | |

Finalizado TRL 4

5.3 Discussão e implicações da aplicação de TRLs para tecnologias imunobiológicas veterinárias.

Basicamente, qualquer desenvolvimento tecnológico pode ser associado a um TRL entre 1 (uma ideia) ao 9 (produto pronto). Os detalhes concretos dos estágios de uma tecnologia variam de acordo com a tecnologia estudada, contudo, o TRL nos permite formular indagações que poderiam nos ajudar a confrontar e responder, não somente a questão central da pesquisa, mas também a dar suporte aos questionamentos secundários quanto aos motivos dos baixos impactos práticos da pesquisa acadêmica, não obstante, muitas vezes precário do ponto de vista do setor produtivo, das regras que regem o mercado ou dos órgãos que regulam seu funcionamento.

Acredita-se que o esforço de pesquisa científica/acadêmica de imunobiológicos está representada em grande parte nos TRL 1, TRL 2, TRL 3 e TRL 4 e, em casos relativamente raros a partir do TRL 5. Em resumo, os problemas centrais revelam-se na freqüente incapacidade de levar a pesquisa básica a gerar um produto, ou seja, chegar até o TRL 9. Conseqüentemente, a pesquisa acima do TRL 5, torna-se um trabalho árduo, com pouco benefício imediato frente a natureza típica de instituições de cunho científico, que desta forma optam por não fazê-la. As indústrias, por outro lado, propõem-se com maior frequência a desenvolver tecnologias com níveis maiores de maturidade TRL somente acima dos 7 ou 8, considerando a relação risco-benefício.

Sabe-se que muitas ideias acadêmicas nas TRL mais baixas podem ser sólidas (quanto à formação dos fundamentos da pesquisa básica que permitirá trabalhar em qualquer área teórica ou experimental), em tese, mas problemas práticos e de conceito ainda dificultam sua aplicação prática. As empresas normalmente não apreciam esse tipo de risco e, muitas vezes, essa lacuna impede que mesmo as boas ideias acadêmicas sejam transferidas ou reproduzidas, aumentando, assim, as estatísticas de boas ideias que chegam ao Vale da Morte¹².

¹² O processo da inovação envolve desde a concepção de uma ideia até a sua aceitação e comercialização no mercado. Muitos apontam, entretanto, que existe um “vale da morte” entre essa concepção e sua transformação em produtos e serviços, ou seja, geração de riqueza e desenvolvimento econômico. O desafio, portanto, encontra-se em superar esse “vale da morte” e transformar ideias em inovações reais. Através da fase mais cara do processo e, no entanto, a que menos recebe apoio. Por isso é considerada o “vale da morte” do processo inovador (LOPES, 2006)

Semelhantemente, pode-se dizer que universidade, ICT e indústria, muitas vezes têm dificuldade em interagir e colaborar. Basicamente, assumem, implicitamente, que a outra parte irá interagir no nível onde normalmente param e a outra, começa. Isto é, a universidade assume que a indústria estará disposta a investir em ideias no nível TRL 4, e a indústria assume que receberá a tecnologia no nível TRL 7, invalidando a interação quanto a colaboração e difusão.

A intenção na construção e apresentação das dimensões, que se traduzem em maturidade nesse trabalho, é permitir que indagações assertivas e eficientes pudessem ser propostas as tecnologia TRL 1 a TRL 4, para trazê-las até ao TRL 9, ou mesmo dar aos projetos de pesquisa acadêmica, independente da intenção na geração de produtos, uma orientação quanto às dimensões de maturidade que devam ser observadas para uma possível transferência, sem, contudo, modificar o ambiente acadêmico existente. Indiscutivelmente, em algumas situações ocorrerá que, no TRL 5, 6, ou 7, já não será viável, e a tecnologia continuará sendo uma ideia acadêmica até que alguém a melhore.

5.3.1 Implicações para empresas públicas e privadas de desenvolvimento de produtos imunobiológicos.

Ficou claro na revisão da literatura que o desenvolvimento de produtos é um processo complexo, de natureza multidisciplinar e que exige uma estreita relação entre os setores industriais (administração, equipes de pesquisa e desenvolvimento (P&D), marketing, regulatório, produção, controle de qualidade, financeiro) na obtenção do sucesso desejado.

A inovação tecnológica de imunobiológicos é, por definição, uma atividade de etapas e processos extensos, complexos e incertos, que requer altas somas investidas em etapas interdependentes, com equipes multidisciplinares e diferenciadas na execução de processos que atendam a requisitos de regulação vigente.

Percebe-se que a forma como se produz pesquisa e desenvolvimento tem resultados pouco expressivos quando observadas as demandas de mercado. Provavelmente, isso se deve, inicialmente, pela falta do preparo acadêmico na interlocução com o setor industrial, e também pelo elevado grau de incertezas diante dos elevados riscos de insucesso e perdas frente às elevadas cifras financeiras que precisam ser disponibilizadas, cifras essas que o pesquisador acadêmico não tem e o setor privado não quer assumir.

Sabe-se que o objetivo do desenvolvimento de imunobiológicos, na academia, é desenvolver e apresentar à sociedade um conhecimento acerca de um problema estudado. Projetar um produto de qualidade, através de informações e conhecimentos adquiridos em estudos de desenvolvimento não tem sido até hoje a principal prioridade da academia no Brasil. Para a indústria, o objetivo do desenvolvimento de imunobiológicos é obter um produto no menor tempo possível a baixo custo. Para tanto, é necessário processos de fabricação eficazes com produtos consistentes, cujo desempenho pretendido seja apoiado pelo conhecimento científico. Para governos, a promoção da saúde é uma das estratégias no enfrentamento de vários problemas de saúde pública, tendo na imunização uma de suas principais estratégias de difusão de saúde de forma ampla e indiscriminada.

As implicações para governos, empresas públicas e privadas no desenvolvimento de pesquisa e produtos imunobiológicos podem ser várias, destacando o aumento da qualidade da saúde animal e humana; cumprimento das missões institucionais, sejam públicas ou privadas através de investimentos planejados de longa duração que poderiam ampliar as oportunidades de pesquisa, implicações na capacitação científico-tecnológica, já que possibilitaria às instituições desenvolver projetos melhor caracterizados, quanto à segurança biológica, mercadológica e regulatória no enfrentamento de desafios contra as novas doenças e doenças emergentes.

5.3.2 Como uma escala deste tipo pode orientar aqueles que elaboram políticas de incentivo à inovação (ex. agências de fomento ou tomadores de decisão de investimento do dinheiro público) a incentivar adequadamente os esforços de inovação neste setor.

A escala baseada na métrica TRL tem a intenção de auxiliar os agentes de inovação quanto a melhores práticas, entendimento e observâncias na construção de projetos de pesquisa nas diferentes fases do desenvolvimento, como auxiliar institutos, governos e indústrias quanto às exigências e tendências ditadas pelo mercado nacional e mundial. Explorar novas oportunidades de forma colaborativa, porém, com elementos que outrora não eram de responsabilidade, mas que agora, suas observâncias podem gerar assertividade na execução dos projetos, na geração de trabalhos consistentes frente a demandas do mercado com maior transparência quanto à execução e entrega das fases dos projetos quanto a

investimentos financeiros, e também, conhecimento quanto à viabilidade técnica e comercial do produto a ser disponibilizado para transferência ou para o mercado.

Obviamente, a escala adaptada (TRL), deve ser vista como uma das várias ferramentas necessárias para gerenciar o progresso da atividade de pesquisa e desenvolvimento dentro de uma organização. Entre as vantagens de uma escala desse tipo, é poder fornecer uma compreensão comum do status tecnológico, bem como do gerenciamento de riscos, do financiamento, transição/ alteração da tecnologia de forma clara e eficiente.

A contribuição desejada em torno dessa discussão é poder auxiliar a construção de projetos imunobiológicos, através de um modelo de trabalho, que possa ser concebido na ideia (bancada) e traduzido em produto (desenvolvimento) com funcionalidade e produtividade.

Outro ponto é poder permitir que a métrica forneça parâmetros de atividades de rotina de bancada, mas que contemple a viabilidade técnica da tecnologia, seus requisitos operacionais, potenciais riscos de segurança e ambientais. Que contenha avaliações preliminares de viabilidade da produção, avaliação de fabricação, e se possível levantamento de custo de um protótipo, fontes de financiamento, subsídios do setor público e outros investidores.

5.3.3 Como a escala poderia ser usada para comparar diferentes oportunidades do portfólio de inovação da empresa, ajudando nas decisões go-kill?

Como dito anteriormente, os projetos de desenvolvimento de imunobiológicos são complexos e multidisciplinares. Acredita-se que projetos de desenvolvimento de imunobiológicos serão mais robustos, quando mais respostas multidisciplinares eles puderem responder. Isto é, projetos que contemplem um conjunto de resultados variados quanto às questões diversas de bancada (purificação, caracterização, rendimento, eficácia, toxicidade, escalonamento), e também de custos, mercado, estatísticos e regulatórios. Se apresentando melhor caracterizado (pronto) a passar pelo crivo *go-kill*, do que um projeto que tenha apenas testes que poderiam gerar a prova de conceito da proteção vacinal.

5.3.4 Implicações para a sociedade e para as políticas públicas: Como uma escala deste tipo pode orientar aqueles que elaboram políticas de incentivo à inovação

(ex. agências de fomento ou tomadores de decisão de investimento do dinheiro público) a incentivar adequadamente os esforços de inovação neste setor?

As revisões bibliográficas demonstraram de forma clara que existe um problema de transferência de resultados da bancada para a indústria, e mais, a falta de interlocução mais estreita entre os agentes de inovação. É evidente que a indústria sabe o que quer, mas não diz à academia, e esta, sabe o que quer, mas não se preocupa com o que a indústria precisa. Quando há uma interação percebe-se a distância entre ambos e, dessa forma, muitos projetos findam aí e outros sofrem para seguir adiante.

Pressupõe-se que uma escala baseada na métrica TRL, que avalie a maturidade das tecnologias visando à geração de um produto, ou não, agregaria ao desenvolvimento de projetos uma robustez do ponto de vista de diversidade de resultados, que vai além da ideia, passando pelo desenvolvimento até chegar ao mercado. Poderia também oferecer uma melhor assertividade de decisões, quanto à edital de agências de fomento para melhor estratégia de avaliações dos projetos quanto a riscos diversos da tecnologia, custos, mercado e aplicação financeira para cada projeto ou fase do projeto.

Quanto a incentivar adequadamente os esforços de inovação neste setor, a interlocução com os agentes do estudo de campo foi fundamental para a certificação da existência de diversos problemas, dentre eles, a dificuldade na construção de bons projetos que se traduzam em inovação. E mais, a falta de interlocução (dinâmica) entre os agentes estudados, que dificulta o desenvolvimento de projetos necessários para o setor produtivo. É fato, baseado na revisão bibliográfica, que a taxa de inovação de produtos imunobiológicos, no Brasil, é baixa se comparada com outros países.

Fez-se claro que a inovação representada em países desenvolvidos tem na interação academia-indústria uma divisão bem estruturada de responsabilidades e obrigações de desenvolvimento dos projetos. No Brasil, a indústria nacional não tem ainda a cultura de desenvolvimento nem os recursos financeiros necessários para assumir, na sua totalidade, sua parte no desenvolvimento do projeto. Além disso, não tem ainda difundida a cultura de investimento em projetos de inovação de insumos biológicos.

Posto isto, projetos que demonstrem para a indústria ou empresas de fomento que se fundamentam por meio de gestão eficiente de desenvolvimento de produtos (GDP) e utiliza-se de dimensões de maturidade TRL, com assertividade, acredita-se que as incertezas

quanto aos riscos técnicos e gerenciais diversos diminuiriam substancialmente. Dessa forma, contribuindo para uma menor resistência de aceite, quanto aos projetos em questão e, conseqüentemente, maior investimento na geração de novos produtos inovadores.

5.3.5 Implicações para a pesquisa universitária e em centros de pesquisa: como a proposta pode impactar a forma como se faz pesquisa nesta área hoje nas universidades e que ganhos podem advir disso, tanto para a própria universidade quanto para a sociedade como todo? De que maneiras esta nova perspectiva poderia alavancar o empreendedorismo acadêmico em biotecnologia e/ou catalisar melhorias nas relações universidade-empresa.

Projetos científicos escritos seguindo o modelo TRL incorporam metas de estudo que vão muito além dos objetivos estritamente científicos. A indústria de imunobiológicos tem como principal objetivo o lucro e, para tanto é necessário vender. Para vender, é necessário conhecer seu mercado e competidores e atender aos requisitos legais de registro e comercialização. Para produzir, a indústria precisa de informações macro não somente acerca dos custos de produção.

Acredita-se que o modelo proposto possa agregar aos projetos de imunobiológicos uma dimensão que poderá extrapolar os muros acadêmicos, permitir que a tomada de decisão por parte da indústria seja mais segura quanto à aquisição de projetos acadêmicos, e estes, possam entrar na fase de desenvolvimento com melhores chances de se tornarem produto.

Ao longo do tempo, com esse novo modelo de desenvolvimento de projetos de pesquisa, poderia ser criada uma cultura de pesquisa, tendo como horizonte, além de conhecimentos e formação de recursos humanos, a geração de produtos. Como resultado prático, é lícito esperar um aumento dos índices de produtividade relativos à geração de bem estar público e ganhos comerciais.

O estudo de campo mostrou de forma clara que existe um problema de transferir resultados da bancada para a indústria. As discussões e debates que acompanharam as análises deste estudo e dos demais exemplos colhidos durante esta investigação, evidenciaram claramente a dificuldade de transferir resultados da bancada para a indústria. Contudo, poucas literaturas revisadas abordam a falta de interlocução mais estreita entre os agentes. Entende-se que uma escala baseada na métrica TRL para imunobiológicos, que avalia a maturidade de

tecnologias visando à geração de um produto, agregaria aos projetos uma robustez do ponto de vista de diversidade de resultados, que vão da ideia ao mercado, além de serem utilizadas para melhor assertividade das decisões dos editais das agências de fomento quanto à estratégia de avaliações dos projetos necessários para o setor produtivo, e quanto a riscos diversos da tecnologia, custos, mercado e aplicações financeiras para cada projeto ou fase do projeto.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que o objetivo central de propor uma escala de níveis de maturidade tecnológica para orientar esforços de desenvolvimento de tecnologias imunobiológicas veterinárias, foi alcançado (Quadro 12, apêndice II).

Quanto aos objetivos específicos de estudar a dinâmica da cadeia farmacêutica, seus processos, desenvolvimento de novos produtos (PDP) e maturidade tecnológica, conclui-se que os processos da cadeia farmacêutica humana à veterinária, se restringem a países sede das indústrias farmacêuticas internacionais, restando a distribuição e comercialização para países subdesenvolvidos, dentre eles o Brasil. Com base na análise bibliográfica dessa cadeia, conclui-se que a indústria brasileira é diminuta, defasada nas políticas de investimento e colaboração com os setores de pesquisa e inovação do Brasil.

Quanto à pesquisa e desenvolvimento de imunobiológicos, conclui-se que embora exista uma infraestrutura científica de boa qualidade, o desenvolvimento tecnológico é baixo, restrito a poucas empresas privadas nacionais e algumas instituições públicas. Também, puderam ser observadas baixas taxas de transferência de projetos de pesquisa básica para o desenvolvimento tecnológico, evidenciado, no Brasil, pela falta de interação entre os agentes do sistema nacional de inovação em confronto com os países desenvolvidos. Existe um baixo aproveitamento das oportunidades geradas nas universidades e institutos de pesquisa, devido aos poucos investimentos financeiros e o pouco envolvimento da indústria em atividades de pesquisa e desenvolvimento. Ainda, quanto à pesquisa e desenvolvimento, conclui-se que a cultura acadêmica brasileira tem a concepção da ciência como um processo autocentrado, no qual o projeto se inicia com a formulação de uma hipótese e termina quando muito com a prova de conceito, isto é, focada na geração de conhecimento e na formação de recursos humanos.

Conclui-se que existe uma inexperiência em pensar o projeto de pesquisa visando a transferência, bem como medir a maturidade da tecnologia (quantidade e qualidade) a ponto

de despertar o interesse da indústria. O entendimento é que todos os segmentos abordados pudessem adotar mecanismos específicos quando da confecção dos projetos, bem como de seus estágios de desenvolvimento. É fundamental que projetos de pesquisa, desenvolvimento e inovação em imunobiológicos contemplem aspectos de maturidade tecnológica de desenvolvimento, isto é, que contemple, não somente resultados específicos de identificação do alvo, prova de conceito, mas também aspectos mercadológicos, regulatórios, que possam contribuir para que os projetos sejam transferidos e resultem em produtos.

Finalmente, constatam-se as limitações do trabalho no tocante a poucos entrevistados nos respectivos grupos abordados, bem como, às dificuldades em eliminar vieses dos entrevistados, no tocante ao acompanhamento de dados de projetos concluídos que, inicialmente era a intenção do trabalho.

Para estudos futuros se propõe:

- i. Aprofundar as análises ampliando o universo pesquisado;
- ii. Confeccionar guia de construção de projetos baseado no TRL;
- iii. Apresentar o guia à análise ou teste dos agentes da área de inovação;
- iv. Criar a primeira versão da calculadora de maturidade de tecnologia para imunobiológicos baseada no TRL;
- v. Aplicar este modelo em projetos reais, utilizando ações de robustecimento metodológico no preenchimento do gap quanto às limitações apresentadas, extrapolando da pesquisa imunobiológica para outros setores industriais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHILLADELIS, B.; ANTONAKIS, N. **The dynamics of technological innovation: the case of the pharmaceutical industry.** *Research Policy*, v. 30, p. 535 – 588, 2001.

ALBUQUERQUE, E. M. & CASSIOLATO, J. E. **As especificidades do sistema de inovação no setor saúde: uma resenha da literatura como introdução a uma discussão sobre o caso brasileiro.** Belo Horizonte: Fesbe, 147pp, 2000.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação.** Disponível em <[http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicações/manuaal de vigilância epidemiológica](http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicações/manuaal%20de%20vigilância%20epidemiológica)>. Acesso em 08 março. 2017

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário de definições legais. 2012.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/fmedicamentos /glossário/glossario_m.htm](http://www.anvisa.gov.br/fmedicamentos/glossário/glossario_m.htm)>. Acesso em 10 Jun. 2017.

AUNINS, J.G.; LASKA, M.E.; PHILLIPS, B.R.; OTERO, J.M. **Chemical engineering perspectives on vaccine production.** *Chemical Engineering Progress*, v. 107, n. 11, p. 37-47, 2011.

AVILA-PIRES, Fernando Dias de. **Por que é básica a pesquisa básica.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 4, p. 505-506, Dec. 1987 .

BACK, N. *et al.* **Projeto Integrado de Produtos: planejamento, concepção modelagem.** São Paulo: Manole, 600pp, 2008.

BARRAGAT, P. Uma antiga receita com novos ingredientes. In: REIS, M. A. **Remédio para o Brasil.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

BASTOS, V.D. **Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro.** *BNDES SETORIAL*. Rio de Janeiro, n. 22, p.271-296, set. 2005.

BELL, M. *et al.* **The development of technological capabilities.** *Trade, technology and international competitiveness*, v. 22, n. 4831, p. 69-101, 1995.

BELLODI, P.L. **O clínico e o cirurgião: estereótipos, personalidade e escolha da especialidade médica.** 2ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 250pp. 2003.

BERMUDEZ, J. **Medicamentos Genéricos: Uma Alternativa para o Mercado Brasileiro**. Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro 1994.

BHATTACHARYA, K. *et al.* **A model-driven approach to industrializing discovery processes in pharmaceutical research**. IBM Systems Journal, v. 44, n. 1, p. 145-162, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós vacinação**. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 250pp. 2014.

BRASIL. Senado Federal Do Brasil - Disponível em: <www.senado.gov.br/noticias/Jornal/emdiscussao/inovacao/ciencia-tecnologia-e-inovacao-no-brasil/investimento-em-pesquisa-e-desenvolvimento-no-brasil-e-em-outros-paises-o-setor-privado.aspx>. Acesso em 10 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Política de propriedade intelectual das instituições científicas e tecnológicas do Brasil**: relatório FORMICT 2014. Brasília. 2017.

BUCKLAND, B.C. **The process development challenge for a new vaccine**. Nature Medicine, v. 11, n. 4, p.16-19, 2005.

CAMPOS, I. M.; VALADARES, E. **C.Inovação Tecnologia e Desenvolvimento Econômico**. Unpublishedpaper, v. 6, n. 4, p. 573-610, 1991.

CAPANEMA, L.X.L.; VELASCO, L.O.M.; SOUZA, J.O.B.; NOGUTI, M.B. **Panorama da indústria farmacêutica veterinária**. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 25, p. 157-174, 2007.

CLARK, K.B.; FUJIMOTO, T., **Product Development Performance: Strategy, Organisation and Management in the World Auto Industry**. Harvard Business School Press, Boston 1991.

COOPER, James A. *et al.* **Status and prospects for SiC power MOSFETs**. IEEE Transactions on Electron Devices, v. 49, n. 4, p. 658-664, 2002.

COOPER, Martha C.; LAMBERT, Douglas M.; PAGH, Janus D. **Supply chain management: more than a new name for logistics**. The international journal of logistics management, v. 8, n. 1, p. 1-14, 1997.

COOPER, R.G. **Perspective –third generation new product processes**. J. Prod. Innov. Manag, vol. 11, n.1, p. 3–14, 1994.

COOPER, R.G. **Stage-gate systems: a new tool for managing new products. Bus. Perspective: The Stage-Gate® idea-to-launch process—Update, what is new, and NexGen systems.** *Journal of Product Innovation Management*, v. 25, n. 3, p. 213-232, 2008.

DAVENPORT, T. H. **Reengenharia de processos.** Rio de Janeiro: Campus, 1994. *Defense Acquisition Management*, v. 1, p. 39-58, 2008.

Development of an integration readiness level,” *Inf. Knowl. Syst. Manag.*, vol. 9, pp. 17–46, 2010.

DoD, U. S DEPARTMENT OF ENERGY. **"MRL Guide,"** Joint Defense Manufacturing Technology Panel, Manufacturing Readiness Level Working Group, 2007.

DoD, U. S DEPARTMENT OF ENERGY. **"Technology Readiness Assessment (TRA) Deskbook,"** Department of Defense, 2005.

DoD, U. S DEPARTMENT OF ENERGY. **Technology Readiness Assessment (TRA) / Technology Maturation Plan (TMP) Process Implementation Guide.** 2013.

DoD, U. S **Technology Readiness Assessment (TRA) Desk book.** Washington, DC, 2009.

DoD, U. S **Technology Readiness Assessment (TRA) Guidance.** Washington, DC, 2011.

DoD, U. S. **Technology Readiness Assessment (TRA) Desk book.** Deputy Under Secretary of Defense for Science and Technology (DUSD (S&T)), 2005.

DOD, U. S. **Technology readiness assessment (tra) guidance.** Revision posted, v. 13, 2011.

DOGRA, R.; GARG, R.; JATAV, P. **Technology Transfer in Pharmaceutical Industry: Transfer of process from Development to Commercialization.** *Int J PharmSci Res*, V. 4, N. 5, P. 1692-1708, 2013.

LOPES, Daniel Paulino Teixeira; BARBOSA, ACQ. **Inovação e competências: como esses conceitos são articulados em grandes organizações brasileiras.** Simpósio de engenharia de produção. Anais. Bauru, SP, 2006.

ESTEVES, V. S. D. **Da invenção à inovação: gestão de processo de desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.** Dissertação (Mestrado em Política e Gestão de CT&I em Saúde) – Programa de Mestrado Profissional Em Política E Gestão De Ciência, Tecnologia & Inovação Em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro/RJ, 2009

FARDELONE, L.C.; BRANCHI, B.A. **O setor de biofármacos e as oportunidades para o Brasil.** Revista FAE, v.9, p.29-38, 2006.

FDA. **Code of Federal Regulations Title 21.** Disponível em <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=58>>. Acesso em 30 jun. 2017.

FDA. **The Drug Development Process.** Disponível em <<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/ucm405382.htm>> Acesso em 30 mai. 2017.

FETTKE, P., and Loos, P. "**Classification of reference models** - a methodology and its application," Information Systems and e-Business Management (1:1) 2003, pp 35-53.

FETTKE, P., and P. Loos (2007). "**Perspectives on Reference Modeling**" in: Fettke, P., and P. Loos (eds.). Reference Modeling for Business Systems Analysis. Hershey, PA, USA, *et al.*: Idea, pp.1–20

FISHER, D.M. **The Business Process Maturity Model. A Practical Approach for Identifying Opportunities for Optimization,** 2004.

FONSECA, M.B.C. **As estruturas contratuais no direito administrativo brasileiro e os seus impactos no desenvolvimento de produtos estratégicos de defesa.** Rio de Janeiro: ESG, 2016.

FRENKEL, JACOB K.; FOCACCIA, ROBERTO. Toxoplasmose. In: FRENKEL, JACOB K.; FOCACCIA, ROBERTO. **Tratado de infectologia.** 2ed. Porto Alegre: Atheneu, p. 1310-1325, 2002.

GADELHA CAG, COSTA LS, VIANA ALD. **O complexo econômico-industrial da saúde e desenvolvimento nacional.** Princípios. 2011

GADELHA CAG, MALDONADO JMSV, COSTA LS. **O complexo produtivo da saúde e sua relação com o desenvolvimento: um olhar sobre a dinâmica da inovação em saúde.** In: Giovanella L, Escorel S, Lobato LVC, Noronha JC, Carvalho AI, organizadores. **Políticas e sistema de saúde no Brasil.** 2.ed. rev. ampl. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012. p.209-37.

GADELHA CAG, MALDONADO JMSV, VARGAS MA, BARBOSA P, COSTA LS. **A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012.

GADELHA CAG, MALDONADO JMSV. **Complexo industrial da saúde: dinâmica de inovação no âmbito da saúde.** In: Giovanella L, Escorel S, Lobato LVC, Noronha JC, Carvalho AI, organizadores. **Políticas e sistema de saúde no Brasil.** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2008.

GADELHA, C.A.G. **O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde.** *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 8, n. 2, p. 521-535, 2003.

GADELHA, C.A.G.; QUENTAL, C.; FIALHO, B.C. **Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde.** *Caderno Saúde Pública*, v.19, n.1, p. 47-59, 2003.

GADELHA, C.A.G; TEMPORÃO, J.G. **A indústria de vacinas no Brasil: desafios e perspectivas.** BNDES, Rio de Janeiro, 1999.

GAO United States Government Accountability Office **Best Practices: Better, Management of Technology Development Can Improve Weapon System Outcomes**, 1999.

GAO United States Government Accountability Office **Better Weapon Program Outcomes Require Discipline, Accountability, and Fundamental Changes in the Acquisition Environment**, 2008.

GAO United States Government Accountability Office **Defense Acquisitions: Assessments of Selected Weapon Programs**, 2008.

GAO United States Government Accountability Office, “**Assessments of Selected Weapon Programs** GAO-07-406SP,” 2007.

HESLOP, L.A.; MCGREGOR, E.; GRIFFITH, M. **Development of a technology readiness assessment measure: The cloverleaf model of technology transfer.** *The Journal of Technology Transfer*, v. 26, n. 4, p. 369-384, 2001.

HUNTER, R.P.; SHRYOCK, T.R.; COX, B.R.; BUTLER, R.M.; HAMMELMAN, J.E. **Overview of the animal health drug development and registration process: an industry perspective.** *Future MedChem*, v. 3, p.881–886, 2011.

IGEAHUB. Disponível em: <<https://igeahub.com/2017/03/14/top-10-pharmaceutical-companies-2017>>. Acesso em 16 de ago. 2017.

ISO - INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, SO 16290:2013 defines Technology Readiness Levels (TRLs). Disponível em:<<https://www.iso.org/standard/56064.html>>. Acesso em 02 de ago. 2017.

JONES, A.W. **Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry.** *Drug testing and analysis*, v. 3, n. 6, p. 337-344, 2011.

JOSEFSBERG, J.O.; BUCKLAND, B. **Vaccine process technology**. Biotechnology and bioengineering, v. 109, n. 6, p. 1443-1460, 2012.

KOTLER, P. **Administração de marketing: a edição do novo milênio**. São Paulo: Prentice Hall, 2000.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 293p, 1989.

LOMBARD, M.; PASTORET, P.P.; MOULIN, A.M. **A brief history of vaccines and vaccination**. Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties, v. 26, n. 1, p. 29-48, 2007.

MACULAN, Anne-Marie. **Capacitação tecnológica e inovação nas empresas brasileiras: balanço e perspectivas**. Cad. EBAPE.BR, Rio de Janeiro, v. 3, n. spe, p. 01-18, 2005 .

MALERBA, F. & ORSENIGO, L. **The evolution of the pharmaceutical industry**. Business History, v. 57, n. 5, p. 664-687, 2015.

MANKINS, “**Approaches to strategic research and technology (R&T) analysis and roadmapping**,” *Acta Astronaut.*, vol. 51, no. 1–9, pp. 3–21, 2002.

MANKINS, “**Technology readiness assessments: A retrospective**,” *Acta Astronaut.*, vol. 65, no.9–10, pp. 1216–1223, Nov. 2009.

MANKINS, “**Technology Readiness Levels: A White Paper**,” 1995. Available: <http://www.hq.nasa.gov/office/codeq/trl/trl.pdf>.

MARCONI, M.A.; LAKATOS, E.M. **Fundamentos da metodologia científica**. São Paulo: Atlas, 6a. ed. 2007.

MARTINS, M. **Entre a Cruz e o Capital: a decadência das corporações de ofícios após a chegada da família real (1808-1824)**. Rio de Janeiro: Arquivo Geral da Cidade do Rio de Janeiro, 2008.

MEEUSEN, E.N.T. *et al.* **Current status of veterinary vaccines**. Clinical microbiology reviews, v. 20, n. 3, p. 489-510, 2007.

MELLO, D. R. OLIVEIRA, G. G., CASTANHEIRA L. G. **A regulação de medicamentos. Evolução e principais avanços**. Manginhos: Fiocruz, 2008.

MESQUITA, M.A. & SANTORO, M.C. **Análise de modelos e práticas de planejamento e controle da produção na indústria farmacêutica.** Prod., São Paulo, v. 14, n. 1, p. 64-77, 2004 .

MOREIRA, C.A.G.; PITASSI, C. **Proposta de métrica do nível de Capacidade Tecnológica das empresas farmacêuticas Brasileiras.** Revista de Administração e Inovação, v. 10, n. 4, p. 229-252, 2013.

MUNOS B.H. **Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation.** Nature Reviews Drug Discovery. 2009.

N. Azizian, S. Sarkani, and T. Mazzuchi, “**A comprehensive review and analysis of maturity assessment approaches for improved decision support to achieve efficient defense acquisition,**” in Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science, 2009, vol. II.

N. Azizian, T. Mazzuchi, S. Sarkani, and D. Rico, “**A framework for evaluating technology NASA,**” **“NASA Systems Engineering Handbook,”** Washington, D.C., 2007.

NASA. World Wind website. Disponível em <<http://worldwind.arc.nasa.gov/java/>, 2008>. Acesso em 07 jun. 2017.

NOLTE, W.L.; KENNEDY, B.C.; DZIERGILE, R.J. **Technology Readiness Calculator.** 2003.

PALMEIRA FILHO, P.L.; PAN, S.S.K. **Cadeia farmacêutica no Brasil: avaliação preliminar e perspectivas.** BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 18, p. 3-22, set. 2003.

PARSONS, V. S. Project performance: **How to assess the early stages.** Engineering Management

PAUL, S.M.; MYTELKA, D.S.; DUNWIDDIE, C.T.; PERSINGER, C.C.; MUNOS, B.H.; LINDBORG, S.R.; SCHACHT, A.L. **How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry’s grand challenge.** Nature Reviews Drug Discovery 2010.

PAULA FILHO, W.P. **Engenharia de software.** Fundamentos, métodos e padrões. Rio de Janeiro: LTC, 2001.

PAULA, I. C. **Proposta de um método para execução do processo de desenvolvimento de produtos farmacêuticos.** Tese (Doutorado em Engenharia) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 314pp, 2004.

PHRMA. **Pharmaceutical Industry** Profile 2012: Research for the Millennium, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Washington, DC. Washington, Disponível em: <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/phrma_industry_profile.pdf> Acesso em 19 out. 2017.

PINTEC: Disponível em: <<http://www.pintec.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 25-de dezembro de 2017.

PRONKER, E.S. *et al.* **Risk in vaccine research and development quantified.** PloS one, v. 8, n. 3, p. 555-577, 2013.

Readiness, system quality, and program performance of US DoD acquisitions,” *Syst. Eng.*, vol. 14, no. 4, pp. 410–427, 2011.

ROBIN WALSH. **A history of the pharmaceutical industry.** Disponível em <https://pharmaphorum.com/articles/a_history_of_the_pharmaceutical_industry/>. Acesso em 20 jun. 2017.

ROGERS, E. M., TAKEGAMI, S.; YIN, J. Lessons learned about technology transfer. **Technovation**, v. 21, n. 4, p. 253-261, Dez., 2001.

ROZENFELD, H. *et al.* **Gestão de desenvolvimento de produtos: uma referência para a melhoria do processo.** Saraiva, 2006.

ROZENFELD, S. **Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 1998.

SADIN, S.R.; POVINELLI, F.P.; ROSEN, R. **The NASA technology push towards future space mission systems.** Acta Astronautica, v. 20, p. 73-77, 1989.

SAUSER, B.; RAMIREZ-MARQUEZ, J.; HENRY, D.; DIMARZIO, D.; ROSEN, J. **Methods for estimating system readiness levels.** School of Systems and Enterprises, Stevens Institute of Technology, 2007.

SAUSER, B.; VERMA, D.; RAMIREZ-MARQUEZ, J.; GOVE, R. **From TRL to SRL: The Concept of Systems Readiness Levels.** Conference on Systems Engineering Research, 2006.

SAUSER, J. E. RAMIREZ-MARQUEZ, D. HENRY, AND D. DIMARZIO, “**A system maturity index for the systems engineering life cycle,**” *Int. J. Ind. Syst. Eng.*, vol. 3, no. 6, pp. 673–691, 2008.

SCHEER A-W, Nüttgens M ARIS Architecture and Reference **Models for Business Process Management**. In: Aalst W vd, Desel J, Oberweis A (eds) *Business Process Management—Models, Techniques, and Empirical Studies*. Berlin, pp 376–389(2000).

SCHMID, E.F. & SMITH, D.A. **Managing innovation in the pharmaceutical industry**. Journal of Commercial Biotechnology, v. 12, n. 1, p. 50-57, 2005.

SHRYOCK, T.R. **The future of anti-infective products in animal health**. Nature reviews. Microbiology, v. 2, n. 5, p. 425, 2004.

SETEM, J. **Logística na indústria farmacêutica: desafios e oportunidades na terceirização**. Revista Tecnológica, São Paulo, Ano XX, n. 230, p. 36-40, jan. 2015.

SILVA, D.O.D.; BAGNO, R.B.; SALERNO, M.S. **Models for innovation management: review and analysis of the literature**. Production, v. 24, n. 2, p. 477-490, 2014.

SINDAN – Sindicato Nacional das Indústrias de Produtos para Saúde Animal. O setor: mercado. Disponível em: <<http://www.sindan.org.br>>. Acesso em 05 mai. 2017.

SPANYI, A. **towards Process Competence**, 2004. URL <http://www.bptrends.com/resources/publications.cfm>. Accessed 18 January 2018.

STEENHUIS, H.J. **International Technology Transfer: Building Theory from a multiple Case Study in The Air**

TIERNEY, R.; HERMINA, W.; WALSH, S. **The pharmaceutical technology landscape: A new form of technology roadmapping**. Technological Forecasting and Social Change, v. 80, n. 2, p. 194-211, 2013.

TIGRE, Paulo Bastos; NASCIMENTO, Caio Victor Machado França do; COSTA, Laís Silveira. **Janelas de oportunidades e inovação tecnológica na indústria brasileira de medicamentos**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 2, p. 1-12, nov. 2016.

TOLEDO, J.C. *et al.* **Fatores críticos de sucesso no gerenciamento de projetos de desenvolvimento de produto em empresas de base tecnológica de pequeno e médio porte**. Gestão & Produção, v. 15, n. 1, p. 117-134, 2008.

ULMER, J. B., VALLEY, U. & RAPPUOLI, R. **Vaccine manufacturing challenges and solutions.** Nature Biotechnol. 24, 1377–1383 (2006).

ULMER, J.; VALLEY, U.; RAPPUOLI, R. **challenges and solutions.** Nature Biotechnology, v. 24, p. 1377-1383, 2006.

URIAS, E.M.P. **A indústria farmacêutica brasileira: um processo de coevolução entre tecnologia, instituições e organizações industriais** Tese de Mestrado – Instituto de Geociências, Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2009.

VACCINE. Parents' Guide to Childhood Immunizations. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/parents-guide/default.htm>> Acesso em 2 de ago. 2017.

VALERDI, R. AND KOHL, R. **An Approach to Technology Risk Management.** 1st Annual MIT Engineering Systems Division Symposium, Cambridge, MA. (2004).

VERNADAT, F.B.: Enterprise **Modeling and Integration:** principles and applications, Chapman & Hall, London, 1996.

VETNOSIS **Animal Pharma.** Disponível em: <http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/old/library/vaccinefactbook_e/1_Basic_Concept_of_Vaccination.pdf>. Acesso em 2 ago. 2017.

VIEIRA, V.M.M. & OHAYON, P. **Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D.** Economia & Gestão, v. 6, n. 13, p. 1-23, 2006.

WAACK, S. R. **Economia e Gestão dos Negócios Agroalimentares.** São Paulo, Pioneira, 2000.

CLARK, K.B..**Conferência para o curso de altos estudos.** Revolutionizing product development: quantum leaps in speed, efficiency, and quality. Simon and Schuster, 1992.

WHO, UNICEF Disponível em: <http://www.who.int/es/> Acessado em 29 maio.2017.

WIPO. The Global Innovation Index 2014: **The Human Factor In innovation,** Fontainebleau, Ithaca, and Geneva. 2014. Disponível em: <<https://www.globalinnovationindex.org>>. Acesso em: 20 janeiro.2017.

WHO, UNICEF. **World Bank. State of the world's vaccines and immunization.**3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009.

WHO. **The Global Guardian of Public Health**. Disponível em: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection .Position paper on pneumococcal vaccines (April 2012)

WIERENGA, P. **Is your technology ready for product development?.Seattle: Stratos, 2015**. Disponível em: <<https://www.stratos.com/blog/your-technology-ready-product-development>>. Acesso em 20 de jun. 2017.

WOODS, D.J.; KNAUER, C.S. **Discovery of veterinary antiparasitic agents in the 21st century: a view from the industry**. Int. J. Parasitol, v. 40, p. 1177–1181, 2010.

ZADOKS, R.N. & SCHUKKEN, Y.H. **Use of molecular epidemiology in veterinary practice**. Vet Clin North Am Food AnimPract, v. 22, p. 229-261, 2006.

ZINSSTAG, J. *et al.* **From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being**. Preventive veterinary medicine, v. 101, n. 3, p. 148-156, 2011.

APÊNDICE I - FORMULÁRIO 1 DAS ENTREVISTAS DA PESQUISA DE CAMPO

Identificação do entrevistado.....
 Razão Social da Empresa.....
 Formação
 Contato (tel ou e-mail)
 Cargo
 Data.....

| Nº | Perguntas que geraram o 1º fórum de discussões |
|----|--|
| 1 | O que falta para que durante esse estágio de “bancada sejam produzidos resultados que facilitem seguir adiante através das fases de desenvolvimento e futura difusão”? |
| 2 | Quais são as dificuldade de transferir resultados obtidos em laboratórios de pesquisa (pesquisa básica) para a indústria (fase de desenvolvimento)? Quais seriam os principais fatores que dificultam esta transferência? |
| 3 | Os ensaios desenvolvidos nas fases iniciais de "bancada" são conduzidos de forma a garantir a viabilidade e aprovação junto aos órgãos reguladores, ou mesmo comprovar a qualificação dos ensaios no futuro? |
| 4 | É gerado algum dossiê que permita uma possível transferência? Que contemple dados relacionados ao Projeto Macro: aspectos de maturidade tecnológica das técnicas a serem utilizados, possíveis problemas que possam dificultar a passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão, plano de mitigação de problemas, por exemplo? |
| 5 | Eles teriam validade para um dossiê de aprovação de uma nova droga junto aos órgãos reguladores? Ex.: testes de estabilidade e pureza? |

FORMULÁRIO 2 DAS ENTREVISTAS DA PESQUISA DE CAMPO

Identificação do entrevistado.....
Razão Social da Empresa.....
Formação
Contato (tel ou e-mail)
Cargo
Data.....

| Perguntas que embasaram o 1º fórum de discussões e posterior desdobramento do TRL 1 | |
|---|---|
| 1 | <p>A revisão da literatura científica e técnica é realizada.</p> <p>∨ identificadas rotas científicas e tecnológicas para o desenvolvimento do projeto/ a fim de inimizarem incertezas iniciais.</p> |
| 2 | <p>Os princípios científicos e tecnológicos identificados como relevantes ao projeto têm bases científicas.</p> <p>∨ Técnicas experimentais e processos tecnológicos propostos têm validação na base de dados científicos através de estudos analíticos.</p> |
| 3 | <p>Esboço macro do projeto foi idealizado:</p> <p>∨ Identificam-se aspectos de maturidade tecnológica nas técnicas a serem utilizadas (aceitação pelo órgão regulador, capacidade técnica e de infraestrutura para serem realizadas).</p> <p>∨ Identificam-se possíveis problemas que possam dificultar todo desenvolvimento de todo o projeto, com ênfase na fase de passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão.</p> |
| 4 | <p>Foram mapeadas rotas preliminares de desenvolvimento do projeto:</p> <p>∨ Identificado parceiros;</p> <p>∨ Observados e identificados possíveis pontos críticos do processo;</p> <p>∨ Construído plano de mitigação de problemas identificado.</p> |
| 5 | Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. |

APENDICE II - PERGUNTAS DE NÍVEL GERENCIAL TRL

Quadro 12 - TRL adaptado para imunobiológicos veterinários.

| TRL | Questionamentos Macro | Fases | Definição | Descrição |
|---|--|--|--|---|
| <p>Considere a disponibilidade de uso de modelos animais necessários para a produção de material de desafio, potência e eficácia. Se não estiver disponível, o planejamento para a realização das instalações necessárias e / ou modelos animais deve começar no TRL 1.</p> | | | | |
| 1 | Esboço do projeto foi idealizado. A revisão da literatura científica e técnicas foram realizadas. | ↘ identificadas rotas científicas e tecnológicas para o desenvolvimento do projeto a fim de minimizar incertezas iniciais. | Identificação do agente e relação da transmissão das doenças em humanos e animais | Pesquisas publicadas que identificam os princípios que sustentam a tecnologia. |
| 2 | Pesquisa básica/ Prova de conceito preliminar Pesquisa baseada num conceito tecnológico e/ou ideia de aplicação. | Atividade de pesquisa e desenvolvimento é iniciada. Isso inclui estudos analíticos e estudos de laboratório. | Identificar e caracterizar o agente infeccioso: variação natural, características que afetam o comportamento in vitro e in vivo; características físico-químicas, taxa de dose e duração da exposição de agentes físicos. | Gerar hipóteses através de modelos de animais e avaliação de produtos relevantes contra as doenças ou lesões humanas e a indicação pretendida. Realizar estudos exploratórios para determinar mecanismos de ação para intervenção contramedida com base em indicações potenciais |
| 3 | Prova de conceito preliminar. Pesquisa baseada em resultados iniciais que comprovam a metodologia. | Identifique possíveis ensaios para medir a qualidade do produto e medir resultados importantes em modelos animais de relevância. | Selecione os (s) candidatos (s) mais adequados: tipo ou formas físicas / físico-químicas de desafio que representam agente de ameaça para estudo posterior de produção, bancos mestres, identidade, pureza, potência, estabilidade e ensaios para medir essas características, desempenho em modelo animal. Produção em escala de laboratório. Disponibilidade de fontes de agentes físicos, incluindo desempenho em modelo (s) animal (s). Produção em escala de laboratório. Disponibilidade de fontes de agentes físicos. | Resultados de testes laboratoriais realizados para medir parâmetros de interesse e comparação com previsões analíticas laboratoriais. Identificar parâmetros críticos e resultados em modelos animais (mudança na sobrevivência ou maior morbidade). Técnicas e processos otimizados em escala laboratorial. . Ensaios laboratoriais tem repetibilidade. Estudos de escalonamento em ambiente laboratorial iniciados. Riscos tecnológicos começam a ser tratados. Estudos para tratamento dos rejeitos iniciados (descarte ou aproveitamento). Estudos de desenvolvimento em escala de produção são iniciados. Teste de produto em ambiente de campo comprovam viabilidade Farmacocinéticos padronizados (Absorção, distribuição, bio transformação e excreção) Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. Estudos exploratório de fases reconhecidamente críticas da tecnologia e / ou sua integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.) Destino metabólico e excreção ou eliminação identificados e protocolos padronizados. |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| 4 | Desenvolvimento tecnológico. Prova de Conceito e segurança. Confirmados em ambiente de laboratório. | Prova de conceito é estabelecida. Desenvolver ensaios que serão usados no controle de qualidade in vivo e in vitro; identificação de reagentes necessários aos ensaios. | Desenvolver a produção em escala piloto com característica de desenvolvimento; • Desenvolva um programa de estabilidade para material de desafio quando necessário. • Identificar instalações para a exposição do agente físico. Prova de Conceito e segurança das construções biológicas foram demonstradas em laboratório e em modelo animal em campo. Métodos de produção e purificação padronizados. Estudo exploratório de fases reconhecidamente críticas e / ou integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.). Projeto validado cientificamente e tecnologicamente (índice de imunização, caracterização físico-química, rendimento). | Conceitos da tecnologia que foram considerados, bem como resultados de testes preliminares realizados. Painel (s) de escala laboratorial. Desenvolvimento de modelo (s) Animal (s) para avaliar a capacidade do produto na indução de resposta imunológica (potência). • Modelo (s) animal (s) que são adequados para o desenvolvimento contínuo de produtos. • Identificar pontos finais que satisfaçam a Regra Animal: DL50/ DL100 maior sobrevivência ou redução da maior morbidade. |
| 5 | Pre - Desenvolvimento | Otimização dos ensaios quanto a; qualidade do produto reagente de controle de qualidade (QC) para esses ensaios. • Estudos de estabilidade desses reagentes de referência Otimização dos ensaios que serão usados para avaliar resultados em animais e humanos. A referência do candidato e os reagentes de QC para esses ensaios são produzidos e estudos de estabilidade iniciados. | A fidelização da tecnologia aumenta significativamente. Produção de material de desafio em escala piloto e estabelecimento de especificações e critérios de aceitação. • Assegure-se de que as instalações de exposição de agentes físicos sejam compatíveis com GLP. | Iniciar-se estudos para demonstrar a eficácia de produtos candidatos usando modelo (s) animal (s). • Geração de banco de dados para identificação/ substitutos de eficácia. Resultados do teste de laboratório com montagem dos bancos de amostras simulada meio Ambiente, bem como todas as incertezas mapeadas. |
| 6 | Desenvolvimento | Validar ou qualificar ensaios de eficácia físico-química, in vitro e in vivo animal, farmacocinética / farmacodinâmica (PK / PD) e / ou características imunogênicas do produto. Os reagentes de referência de candidatos para estes ensaios são qualificados. | Produção de material de desafio em escala piloto Dentro das especificações estabelecidas. Resultados de testes laboratoriais de Um protótipo de sistema que está pronto Configuração desejada em termos de Desempenho, peso e volume | Determinar a dose-resposta, via de administração e o cronograma / cronograma de administração do produto em modelos de eficácia animal. • Definir a reprodutibilidade do (s) modelo (s) animal (s) em relação ao alcance dos pontos finais. • Inicie o planejamento para futuros estudos de BPL. |
| Envie protocolos para ensaios da Fase 2 ao MAPA para revisão. | | | | |
| 7 | Desenvolvimento Pré clínico | Os ensaios utilizados para avaliar a qualidade do produto são validados; exceção: os ensaios de potência ainda podem estar em desenvolvimento e ainda não foram validados. • Os ensaios utilizados para avaliar resultados críticos em ensaios clínicos e em estudos de eficácia animal são validados. • Avaliar os resultados biológicos humanos em estudos clínicos de Fase 2 utilizando ensaios validados e reagentes de referência adequados e QC | Produção consistente de material de desafio na escala final. (A escala final é determinada pelos requisitos da avaliação da contramedida médica). • Os lotes de consistência são definidos por três lotes consecutivos, onde os atributos críticos do agente de ameaças são medidos usando ensaios validados pelo MAPA sempre que possível. | Definir modelos animais para incluir uma gama adequada de doses, via de administração e cronograma / cronograma usando dados de estudos clínicos de Fase 2. Realizar estudos de eficácia animal para demonstrar que o produto afeta positivamente os pontos finais que refletem o benefício desejado em seres humanos. Inicie a documentação (POP, formulários, etc.) e procedimentos para apoiar futuros estudos GLP. Transferir modelos animais para instalações GLP, se necessário, e realizar estudos suficientes para demonstrar transferência bem sucedida. |
| <p style="text-align: center;">Apresentar planos de estudo para a validação de CMC (química, fabricação e controles) para o MAPA / ANVISA para revisão.</p> <p>A produção de material de desafio, o desempenho dos ensaios ou estudos de eficácia são cruciais, conforme determinado por considerações específicas de desenvolvimento de produto, disponibilidade de recursos, e os requisitos do MAPA / ANVISA. Os planos de estudo para ensaios clínicos de fase 3 em grande escala são submetidos ao MAPA/ da Fase 2). Envie planos (e análise estatística proposta) para estudos de eficácia animal crucial para revisão pelo MAPA.</p> | | | | |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| 8 | Desenvolvimento Pré clínico e clínico | Avalie os resultados biológicos em ensaios clínicos de Fase III ou estudos de eficácia animal de GLP, usando ensaios validados e reagentes de referência e QC adequadamente qualificados. | Material de desafio validado conforme definido pelas especificações finais de produção e critérios de aceitação para estudos / espécies de eficácia animal. | Validar modelos animais. Realizar estudos de eficácia animal com formulação final e dose para produzir respostas preditivas para humanos. Finalize todos os procedimentos GLP. Realizar estudos de eficácia de GLP de animais pivotais usando a formulação de produto final e incorporando planos estatísticos prospectivos para a submissão de BPF. |
| 9 | Produto | Transfira e valide os ensaios em instalações adicionais, se necessário. | • Material de desafio validado de forma cruzada conforme definido pelo uso do agente em várias instalações, conforme apropriado. | Transferir modelo animal para instalações adicionais, se necessário. |
| Envie MAPA/ ANVISA para revisão. Envie planos para estudos pós-comercialização (se aplicável), quaisquer restrições necessárias para garantir o uso seguro, informações do paciente, reivindicações de rotulagem, rótulo do produto e pacotes promocionais. | | | | |

Fonte: Adaptação a partir do *Readiness Assessment Guide* DOD (2005)

APÊNDICE III – GUIA TRL

TRL 1 - QUESTIONAMENTOS PARA DEFINIR ELEMENTOS TÉCNICOS

| S/N | Crítérios | Justificativa | Documentação de suporte técnico |
|-----|--|---|---------------------------------|
| | Esboço do projeto foi idealizado. A revisão da literatura científica e técnica foram realizadas; \ identificadas rotas científicas e tecnológicas para o desenvolvimento do projeto a fim de minimizar incertezas iniciais. | | |
| | Revisão de literatura científica e técnica foi realizada. Os princípios científicos e tecnológicos identificados como relevantes ao projeto tem bases científicas. \Técnicas experimentais e processos tecnológicos propostos têm validação na base de dados científicos através de estudos analíticos. | • A viabilidade técnica e científica é essencial para o êxito do projeto (garante uma métrica de possibilidades bem fundamentadas/ identificar possíveis pontos críticos do processo). | |
| | Esboço macro do projeto foi idealizado: \Identificou-se aspectos de maturidade tecnológica nas técnicas a serem utilizadas (aceitação pelo órgão regulador, capacidade técnica e de infraestrutura para serem realizadas). \Identificou-se possíveis problemas que possam dificultar todo desenvolvimento de todo o projeto, com ênfase na fase de passagem do projeto da fase exploratória à fase de desenvolvimento e posterior difusão. | • Poder identificar a capacidade de desenvolvimento de forma ampla através de/ princípios da tecnologia ou do projeto (fases e estágios): <input type="checkbox"/> Infraestrutura adequada; <input type="checkbox"/> Equipe técnica multidisciplinar adequada; <input type="checkbox"/> Necessidade de equipamentos adequados; <input type="checkbox"/> Previsão financeira e valoração da tecnologia com base de mercado eficiente e a custo justo; <input type="checkbox"/> Propriedade Intelectual a ser conduzida para processos e produto; <input type="checkbox"/> Possíveis parceiros. | |
| | Foram mapeados rotas preliminares de desenvolvimento do projeto: \Identificado equipes; \Identificado parceiros; \Observados e identificados possíveis pontos críticos do processo; \Construído plano de mitigação de problemas identificado. | Projeto macro para solicitação de recursos. | |
| | Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |

Fonte: Adaptação a partir do *Readiness Assessment Guide* DOD (2005)

QUESTIONAMENTOS PARA DEFINIR ELEMENTOS TÉCNICOS TRL 2

| S/N | Critérios | Justificativa | Documentação de suporte técnico |
|-----|--|---|---------------------------------|
| | Solução (tipo vacina) proposta está definida. | Identificando o agente e a relação da transmissão das doenças de forma eficaz. | |
| | Pré - projeto definido e escrito. ↳ Reagentes e equipamento e acessórios comprados e ou sendo adquiridos. ↳ Orçamento aprovado (compras iniciadas, instalados e equipamentos calibrados) | Identificar principais norteadores do projeto | |
| | Métrica para medir desempenho das etapas e processos foram estabelecida. | A análise dos rendimentos e efeitos imunológicos foram comprovados estatisticamente | |
| | Solução (tipo vacina) proposta está definida. | Melhor caracterização do alvo | |
| | Pré - projeto definido e escrito. ↳ Reagentes e equipamento e acessórios comprados e ou sendo adquiridos. ↳ Orçamento aprovado (compras iniciadas, instalados e equipamentos calibrados) | Assertividade ao definir os ensaios técnicos | |
| | Métrica para medir desempenho das etapas e processos foram estabelecida. | Robustez aos ensaios técnicos | |
| | Solução (tipo vacina) proposta está definida. | Melhor caracterização | |
| | Ensaio laboratoriais comprovam viabilidade da proposta e de protocolos experimentais. | Resultados obtidos foram próximo e ou esperados/ ou atendem | |
| | Painéis de amostras e controles montados. | Reflete a população alvo e a população afetada | |
| | Estudos de escalonamento em ambiente laboratorial iniciados. | Processos realizados em escala pré-desenvolvimento. | |
| | Definidos: Rotas tecnológicas; Métodos de purificação/inativação; medidas de potência; imunização; cobertura esperada; testes de toxicidade; pureza; reprodutibilidade. | Excelência dos resultados | |
| | Desenho geral do projeto está proposto (máster plan), desenho do fluxograma, desenho do escalonamento e metodologia propostos, etc. | Menor custo e assertividade na escala posterior. | |
| | Ensaio laboratoriais comprovam viabilidade da proposta e de protocolos experimentais. | Resultados obtidos foram próximo e ou esperados/ ou atendem | |
| | | | |

Fonte: Adaptação a partir do *Readiness Assessment Guide DOD (2005)*

QUESTIONAMENTOS PARA DEFINIR ELEMENTOS TÉCNICOS TRL 3

| S/N | Critérios | Justificativa | Documentação de suporte técnico |
|-----|---|---|---------------------------------|
| | Técnicas e processos otimizados em escala laboratorial. | Primeiros ensaios laboratoriais validados | |
| | Parâmetros e limites de segurança para processos e técnicas começam a ser definidos. | Protocolos validados | |
| | Ensaio laboratorial tem repetibilidade. | Ensaio realizado com eficiência | |
| | Estudos de escalonamento em ambiente laboratorial iniciados. | Processos realizados em escala de pré-desenvolvimento | |
| | Riscos tecnológicos começam a ser tratados. | Plano de gerenciamento de riscos foi elaborado | |
| | Estudos para tratamento dos rejeitos iniciados (descarte ou aproveitamento). | Adequação das fases com descartes e /ou reaproveitamento | |
| | Estudos de desenvolvimento em escala de produção são iniciados. | Estudos de escalonamento devem garantir a produção em larga escala | |
| | Teste de produto em ambiente de campo comprovam viabilidade. | Estudos de viabilidade técnica /produção em larga escala | |
| | Técnicas e processos otimizados em escala laboratorial. | Primeiros ensaios laboratoriais validados | |
| | Parâmetros e limites de segurança para processos e técnicas começam a ser definidos. | Protocolos validados | |
| | Ensaio laboratorial tem repetibilidade. | Ensaio realizado com eficiência | |
| | Estudos farmacocinéticos padronizados (absorção, distribuição, bio transformação e excreção) | Prova de conceito realizada | |
| | Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Estudo exploratório de fases reconhecidamente críticas da tecnologia e / ou sua integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.) | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Destino metabólico e excreção ou eliminação identificados e protocolos padronizados. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Estudos farmacocinéticos padronizados (absorção, distribuição, bio transformação e excreção) | Prova de conceito realizada | |
| | Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Estudo exploratório de fases reconhecidamente críticas da tecnologia e / ou sua integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.) | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Riscos tecnológicos identificados e soluções propostas. | Dossiês validados | |
| | Tratamento de rejeitos e custos definidos, etc. | Protocolos validados | |
| | Escalonamento laboratorial terminado. | Protocolos validados | |
| | Riscos tecnológicos identificados e soluções propostas. | Dossiês validados | |
| | Documentos do Master Plan finalizados (POP). | Dossiê contemplando todos os protocolos finalizados | |

Fonte: Adaptação a partir do *Readiness Assessment Guide* DOD (2005)

QUESTIONAMENTOS PARA DEFINIR ELEMENTOS CRÍTICOS TÉCNICOS TRL 4

| S/N | Critérios | Justificativas | Documentação de suporte técnico |
|-----|---|---|---------------------------------|
| | Prova de Conceito e segurança das construções biológicas foram demonstradas em laboratório e em modelo animal | Prova de conceito realizada | |
| | Métodos de produção e purificação padronizados | Credibilidade dos protocolos pré - desenvolvidos | |
| | Estudos farmacocinéticos padronizados (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) | Prova de conceito realizada | |
| | Boas práticas de Laboratório (BPL) implementadas. | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Estudo exploratório de fases reconhecidamente críticas da tecnologia e / ou sua integração e construções biológicas / vacinas candidatas foram identificadas: por exemplo, (pH, adjuvantes, estabilizantes e conservantes, tampões, etc.) | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Via (s) /Métodos de administração, produção identificados | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Métodos de purificação padronizadas | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Análises físico-químicas padronizadas | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Caracterização finalizadas e padronizada | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Destino metabólico e excreção ou eliminação identificados e protocolos padronizados | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Variação da dose e desafio do agente identificados e protocolos padronizados | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Estudos de proteção identificados e padronizados | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Construções avaliadas em modelo (s) animal (is) para Identificar e avaliar a segurança e a toxicidade | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |
| | Efeitos adversos e efeitos secundários identificados | Definir e identificar parâmetros relevantes necessários para avaliação tecnológica. | |

Fonte: Adaptação a partir do *Readiness Assessment Guide* DOD (2005)